

Univerzitet u Beogradu

Medicinski fakultet

Aleksandar J. Ristić

**Korelacija obrazaca ponašanja fokalnih
epileptičnih napada i lokalizacije
epileptogene lezije**

Doktorska disertacija

Beograd, 2012 godina

University in Belgrade

Medical Faculty

Aleksandar J. Ristić

**Correlation of the patterns of
behavior in focal epileptic seizures and
localization of the epileptic lesions**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012

Mentor:

Prof. Dr Dragoslav Sokić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Članovi komisije:

1. Prof. Dr Vladimir S. Kostić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
2. Prof. Dr Nebojša Jović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
3. Prof. Dr Ksenija Božić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Zahvalnost

Ovom zahvalnicom želim da razotkrijem iluziju da iza obimnosti učinjenog stojim sam. I, iako je hijerarhija, u svemu, pa i u zahvalnosti, neumitna, redosled, po svojoj prilici, nije apsolutan. Prvenstveno se, ipak, zahvaljujem svom mentoru, prof. dr Dragoslavu Sokiću, inspiratoru i realizatoru moderne srpske epileptologije, od kojeg sam crpeo princip da logika nema alternativu u stručnom delanju. Neizmernu zahvalnost dugujem svom učitelju, akademiku Vladimiru Kostiću, jer je svojom intelektualnom beskompromisnošću prokrčio puteve kojima ja, i meni slični, lakše koračamo, i uvrežio u našu lekarsku bit naučnu radoznalost, principijelnost i istrajnost. Trajni podsticaj za ostvarenje ovog rada i partnere za konstruktivnu diskusiju nalazio sam među prvim kolegama – ass. dr Nikoli Vojvodiću i prim. dr Slavku Jankoviću. Samo neopravdano bi sa ovog spiska izostali pravi junaci Jedinice za dugotrajni video-EEG monitoring, EEG tehničari – Slađana Babić, Vera Zečević, Zorica Ružičić, Ljiljana Čanković i Vladimir Miličević. Veoma cenim prijateljsku pomoć i korisne savete doc.dr Gorana Trajkovića u statističkoj obradi podataka.

Požrtvovanost i podrška supruge Maje, i kćerki Katarine i Nikoline, utkani su u srž mog stručnog i naučnog dela. Iako se, naizgled, često i „opravdano“ odsustvo supružnika i oca u profilu posla koji obavljam podrazumeva, bez razumevanja i solidarnosti porodice moja profesionalna i stručna angažovanost izgubile bi smisao.

Roditeljsko zalaganje je preduslov uspehu. Otac, Jordan, približio me je spoznaji etičnosti, bez koje naučni rad, nema egzistencijalni značaj. Od majke Nade, kojoj posvećujem ovaj rad, stekao sam upornost i veru u pravičnost, koje su moj pouzdani pratilac.

Na kraju, nezaobilaznu zahvalnost dugujem bolesnicima sa epilepsijom od kojih neprekidno učim.

U Beogradu, 28.08.2012. godine

Dr Aleksandar J. Ristić

Rezime

Aktivnost anatomski definisanih regiona humanog cerebralnog korteksa, kroz konektivnost, proizvodi funkcionalnu heterogenost reprezentovanu kroz bihevioralni aspekt. Bazični fiziološki supstrat interkonekcije anatomskih podregiona predmet je stalnih istraživanja. Fokalna epilepsija, kao ekskluzivna kortikalna bolest, odličan je model za eksploraciju neurobiološke osnove funkcionalne anatomije. Tačnije, iritativni kortikalni fenomen u jednom regionu (finalni patofiziološki produkt epileptogeneze u epileptogenoj leziji), pored inicijalnog simptoma, dovedu do većeg broja različitih, vremenski uslovljenih, kombinacija kliničkih simptoma i znakova – obrazaca ponašanja tokom epileptičnog napada. Sekvencijalni raspored simptoma i znakova determinisan je propagacijom abnormalne električne aktivnosti kroz korteks i anatomske puteve, od generatora do bliskih i udaljenih moždanih regiona. Preferencijalni put propagacije deo je neurodiveziteta epileptične mreže i dominantno je uniforman na individualnom nivou. Iako su poznate i manje inter-individualne varijacije, veruje se da je broj kombinacija u obrascu ponašanja tokom fokalnog epileptičnog napada, u ljudskoj vrsti, konačan. Primarni cilj doktorske disertacije bio je utvrđivanje korelacije klinički definisanih epileptičnih simptoma i znakova (semiologije) i lokalizacije epileptogene lezije. Učinjena je kliničko-anatomska korelacija na reprezentativnom uzorku bolesnika sa fokalnom epilepsijom, obrađenih na Klinici za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, shodno, trendovima moderne epileptologije. Rezultati na analiziranom materijalu demonstriraju kompleksnost epileptične mreže nadgrađene na fiziološkom nivou konektivnosti, ali i izvesne zakonomernosti, koje podupiru postojeći neurobiološki koncept funkcionalne anatomije i utvrđuju klinička uverenja u modernoj epileptologiji. Koherentna i oscilatorna epileptična aktivnost generiše bihevioralne fenomene, poput potpunog prestanka motorne aktivnosti ili oroalimentarnih automatizama, znakova koji su najčešći u analiziranoj populaciji. Bihevioralni arest, rani znak, sugeriše na limitiranu aktivnost u cerebralnom korteksu, uz verovatnu disrupciju kortiko-subkortiko-spinalnih veza. Oroalimentarni automatizmi, fenomen druge polovine epileptičnog napada, mogući su proizvod aktivacionih i inhibitornih stimulusa više kortikalnih regiona sa finalnom rezultantom u arhaičnom ponašanju. Epigastrična i psihička aura najfrekventniji su među subjektivnim doživljajima analiziranih bolesnika; centralna autonomna mreža, viscerotopna prezentacija usko lokalizovanog korteksa i

međugra paleo- i neo-korteksa verovatni su patofiziološki mehanizmi ovih simptoma. U definisanim subpopulacijama pokazano je da izvesna heterogenost semioloških znakova interferira sa demografskim karakteristikama, ali je analiza ukazala na naglašenu homogenizaciju pojedinih analiziranih varijabli, zavisno od anatomske lokalizacije epileptogene zone, koja je, metodološki i konceptualno za potrebe studije, izjednačena sa epileptogenom lezijom. Kod značajne većine u analiziranoj kohorti demonstrirana je epileptogena lezija, koja je najčešće lokalizovana u mezijalnom temporalnom regionu. Hipokampusna skleroza i fokalna kortikalna displazija patološki su supstrati fokalnih epilepsija kod dve trećine analiziranih. Podgrupe sa lezijama u mezijalnom i lateralnom korteksu temporalnog lobusa, insuli i okcipitalnom lobusu, imaju homogene i definisane obrasce ponašanja. Fenomenologija mezijalne temporalne epilepsije sastoji se od kombinacije rezultata aktivacije i inhibicije limbičkog sistema, vegetativnog korteksa (dominantno desno), memorijskog kruga (dominantno levo), propagacije u bazalne ganglije i intermitentnog prekida kortiko-subkortiko-spinalnog sistema. Aktivacija koja proističe iz mezijalnog temporalnog regiona sadrži četiri subklastera semioloških znakova. U lateralnoj temporalnoj epilepsiji dominira nozologija u čijoj pozadini stoji, uz neke od znakova mezijalne temporalne epilepsije, aktivacija elokventnih zona auditivnog korteksa i posteriornog perisilvijevog regiona. Insularna klinička prezentacija inkorporira uglavnom vegetativne znake i znakove koji se generišu u frontalnom operkulumu. Okcipitalni korteks inicijalno generiše vizuelne simptome, iza kojih sledi dosledna dvojna propagacija (prema frontalnom i temporalnom lobusu), čiji simptomi su sadržani u subklasterima lokalne aktivacije mezijalnog frontalnog ili temporalnog korteksa i sekundarne generalizacije. Analizirani podaci u subkohortama sa epileptogenom lezijom u dorzolateralnom frontalnom i parijetalnom korteksu su nedovoljni za uniformnu konkluzivnost. Subpopulacija koja nema epileptogenu leziju poseduje asocirane kliničke karakteristike, koje obuhvataju sklonost ka napadima sa sekundarnom generalizacijom i noćnu hronobiološku prezentaciju. Neleziona subpopulacija poseduje indirektno determinante frontalne lokalizacije epileptogenog procesa. Celovita analiza ekstenzivno studiranih obrazaca ponašanja fokalnih epileptičnih napada upućuje na postojanje epileptičnih mreža, sastavljenih od striktnih i definisanih anatomo-funkcionalnih celina, koje imaju kapacitet generisanja preferencijalnih konekcija, verovatno ostvarenih permanentnom

komunikacijom pejsmejkeru epileptičnih napada i susednih regiona kroz abnormalnu električnu aktivnost.

Abstract

Activity of anatomically defined regions of the human cerebral cortex, through connectivity produces functional heterogeneity represented by behavioral aspect. Basic physiological substrate of the interconnection between anatomical subregions is a subject of continuous research. Focal epilepsy, exclusive cortical disease, is an excellent model for the exploration of the neurobiological basis of functional anatomy. Specifically, cortical irritative phenomenon in a region (the final pathophysiological product of epileptogenesis in epileptogenic lesion), in addition to the initial symptoms, leads to a large number of different, time-conditioned, combination of the clinical symptoms and signs - behavior patterns during epileptic seizure. Sequential arrangement of signs and symptoms is determined by the propagation of abnormal electrical activity in the cortex and anatomical pathways from the generator to the close and distant brain regions. Preferential path of the propagation is part of the epileptic network's neurodiversity that is dominantly uniform at the individual level. Although minor inter-individual variations has been given, it is believed that the number of combinations in the pattern of behavior in focal seizures in the human species is final. The primary goal of the doctoral dissertation was to determine the clinical correlation between defined epileptic symptoms and signs (semiology) and localization of epileptogenic lesions. We performed a clinical-anatomic correlation of a representative sample of patients with focal epilepsy, treated at the Department of Neurology, Clinical Center of Serbia, according to modern trends in epileptology. The results of the material analyzed demonstrate the complexity of the epileptic network upgraded to a physiological level of connectivity, as well as certain regularities, which support existing neurobiological concept of functional anatomy and determine the clinical belief in modern epileptology. Coherent oscillations and epileptic activity generates behavioral phenomena, such as the complete cessation of motor activity or oroalimentary automatisms, most common signs in the analyzed population. Behavioral arrest, an early sign, suggests the limited activity of the cerebral cortex, with the probable disruption in cortico-subcortico-spinal pathways. Oroalimentary automatisms, the phenomenon of the second half of seizures, are possible product of the activation and inhibitory stimuli in wider cortical regions with the final resultant in the archaic behavior. Epigastric and psychic aura are among the most frequent subjective

experiences in analyzed patients; central autonomic network, viscerotopic presentation in narrowly localized cortex and interplay of paleo-and neo-cortex are likely pathophysiological mechanisms of these symptoms. In defined subpopulations interference of the heterogeneity of semiological signs with demographic characteristics is shown, but the analysis indicated a pronounced homogenization of some of the analyzed variables, depending on the anatomical localization epileptogenic zone, which is methodologically and conceptually in the study, equal to the epileptogenic lesion. A substantial majority in the analyzed cohort demonstrated epileptogenic lesion, which is usually localized in the mesial temporal region. Hippocampal sclerosis and focal cortical dysplasia are pathological substrates of focal epilepsy in two-thirds of the analyzed patients. Subgroups with lesions in the mesial temporal cortex and lateral lobes, insula and occipital lobe, have homogeneous and defined patterns of behavior. Phenomenology of the mesial temporal lobe epilepsy consists of a combination of activation and inhibition in the limbic system, vegetative cortex (predominantly right), a memory circuit (predominantly left), and propagation in the basal ganglia and the intermittent interruption of cortico-subcortico-spinal system. Activation that arises in medial temporal region contains four subclusters of the semiological signs. In the lateral temporal epilepsy dominated nosology that stands in the background, along with some of the signs of mesial temporal epilepsy, is activation of the auditory eloquent cortex and areas of the perisylvian and posterior regions. Insular clinical presentation incorporates mainly vegetative signs and symptoms which are generated in the frontal operculum region. Occipital cortex initially generates visual symptoms, followed by a consistent dual propagation (to the frontal and temporal lobe), whose symptoms are contained in subclusters of a local activation in medial frontal and temporal cortex or secondary generalization. The data analyzed in the epileptogenic lesion subgroups in the dorsolateral frontal and parietal cortex are insufficient for uniform conclusion. Subpopulation without epileptogenic lesion has associated clinical features, which include a tendency to seizures with secondary generalization and nocturnal chronobiological presentation. Nonlesional subpopulation has indirect determinants of the epileptogenic process in frontal region. A comprehensive analysis of extensively studied patterns of behaviour in focal seizures suggests the existence of epileptic network, composed of strict and defined anatomo-functional units, which have a

generating capacity of preferential connectivity, most likely achieved by permanent communication between pacemaker and neighboring regions by abnormal electrical activity.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Funkcionalna anatomija epilepsija	2
1.2. Semiologija epileptičnih napada	4
1.2.1. Simptomatogena zona	5
1.2.2. Električna stimulacija ljudskog mozga.....	24
1.2.3. Klaster analiza semioloških znakova	27
1.3. Epileptogena lezija	44
1.3.1. Odnos epileptogene lezije i epileptogene zone	44
1.3.2. Magnetna rezonanca (MR) mozga	46
1.3.3. Magnetna rezonantna spektroskopija (MRS).....	52
1.3.4. Pozitronska emisiona tomografija (PET)	53
1.4. Električna aktivnost mozga	54
1.4.1. Moždani ritmovi.....	55
1.4.2. Interiktalna epileptiformna abnormalnost (IEA).....	55
1.4.3. Iktalni EEG.....	58
2. CILJEVI.....	61
3. BOLESNICI I METODE	63
3.1. Bolesnici.....	63
3.1.1. Period ispitivanja.....	63
3.1.2. Populacija bolesnika.....	64
3.2. Metode.....	65
3.2.1. Dugotrajni video-EEG monitoring.....	65
3.2.2. Magnetna rezonanca (MR) mozga	72
3.2.3. Neuropsihološko testiranje.....	78
3.3. Statističke metode	79
4. REZULTATI.....	80
4.1. Deskriptivna statistika.....	80
4.1.2. Dugotrajni video-EEG monitoring.....	80
4.1.2. Bolesnici.....	84
4.2. Inferentna statistika	106
4.2.1. Analiza odnosa demografskih faktora, kliničkih parametara i učestalosti semioloških znakova	106
4.2.2. Analiza odnosa kliničkih parametara i semioloških znakova.....	110

4.2.3. Klaster analiza semioloških znakova	129
4.2.4. Faktorska analiza iktalnih semioloških znakova	133
4.2.4. Specifična semiologija	135
5. DISKUSIJA.....	139
5.1. Dugotrajni video-EEG monitoring.....	139
5.1.1. Sindromska klasifikacija bolesnika posle dugotrajnog video-EEG monitoringa....	139
5.1.2. Učestalost i tip epileptičnih napada i njihova dužina	140
5.2. Demografske i kliničke osobine bolesnika analiziranih u studiji.....	141
5.2.1. Demografske karakteristike bolesnika, trajanje i godina početka epilepsije.....	141
5.2.2. Riziko-faktori za nastanak epilepsije	142
5.2.3. Nalaz na magnetnoj rezonanci mozga.....	142
5.2.4. Nalaz na iktalnom elektroencefalogramu (EEG)	146
5.2.5. Nalaz na interiktalnom elektroencefalogramu (EEG).....	147
5.2.6. Nalaz na neuropsihološkom testu.....	147
5.2.7. Analiza ishoda operisanih bolesnika	148
5.2.8. Iktalni semiološki znaci.....	149
5.2.9. Postiktalni semiološki znaci	159
5.3. Uzročno-posledična povezanost kliničkih varijabli i analiziranih semioloških znakova	161
5.3.1. Odnos demografskih faktora, kliničkih parametara i učestalost semioloških znakova	161
5.3.2. Uticaj demografskih faktora na učestalost semioloških znakova.....	164
5.3.3. Analiza odnosa kliničkih parametara i semioloških znakova.....	165
5.4. Klaster i faktorska analiza semioloških znakova	195
5.4.1. Klaster analiza semioloških znakova	195
5.4.2. Faktorska analiza semioloških znakova	200
5.5. Specifična semiologija	201
5.4.1. Sindrom nalik Balintovom kao neobična prezentacija nekonvulzivnog statusa	201
6. ZAKLJUČCI	203
7. LITERATURA.....	208
Biografija autora.....	222

1. UVOD

Anatomski definisani regioni sadrže neuronske mreže, koje su različito povezane sa drugim moždanim strukturama. Tako, nadražajni fenomen izazvan postojanjem lezije u jednom regionu, pored inicijalnog simptoma, može da dovede do većeg broja različitih, vremenski uslovljenih, kombinacija simptoma koji zavise od propagacije kroz različite anatomske puteve u druge moždane regione. Veruje se da je broj kombinacija konačan i dominantno zavisi od genetski determinisanog odnosa lokalne anatomske organizacije i funkcije dela mozga i njegove anatomske i funkcionalne povezanosti sa okolnim i udaljenim strukturama mozga. Jasper i Penfield, pioniri funkcionalne neurohirurgije, definisali su koherentnu funkcionalnu mapu ljudskog korteksa dobijenu intraoperativnom elektrofiziološkom stimulacijom pojedinih kortikalnih moždanih regiona kod bolesnika u lokalnoj anesteziji. Njihovi rezultati, dobijeni na stotinama operisanih bolesnika sa fokalnom epilepsijom, i dalje su kamen temeljac razumevanja kompleksnosti neuronskih mreža i odgonetanja lokalizacije pojedinih simptoma generisanih u moždanoj kori (1).

Uvod u definiciju korišćenih termina: Epileptički napadi se odlikuju simptomima (izmena svesti, motorike, kognicije, emocija, senzibiliteta, senzorijuma i autonomnih funkcija) nastalim kao posledica patološkog, sinhronog pražnjenja grupe neurona u jednom delu mozga. Ponekad, samo jedan od simptoma dominira kliničkim ispoljavanjem (npr. neprijatnost u epigastričnoj regiji tokom aure na početku napada iz mezijalnog temporalnog režnja), a češće, postoji kompleksna udruženost više simptoma (osećaj straha, pomućenje svesti, bezizražajno zurenje, mljackanje ustima, automatski hod). U slučaju udruženosti više simptoma postoji karakterističan redosled hronobioloških pojava (pojedinačnih simptoma i znakova), u različitim kombinacijama tokom trajanja napada i postiktalnog stanja do punog oporavka bolesnika u preiktalno stanje. Ovakav vremenski, sekvencijalan razvoj i različito kombinovanje simptoma naziva se semiologija napada (gr. σημειωτικός, *semeiotikos*, – tumač znakova) i u najširem smislu predstavlja „obrazac ponašanja“ koji se stvara **generisanjem** epileptičkog pražnjenja, njegovom **propagacijom** i **terminacijom** (tj. posledičnom

postiktalnom iscrpljenošću), hronološki poređanim događajima koji se odigravaju u pojedinim delovima mozga odnosno specifično povezanim neuronskim mrežama.

Fokalni epileptični napadi nastaju u ograničenom (fokalnom) delu moždane kore koji sadrži generator epileptičkog napada. Dokaz u vidu konzistentnosti prvog kliničkog ispoljavanja (semiološkog znaka) i karakterističan nalaz na elektroencefalogramu (EEG) neophodni su za definisanje fokalnih epileptičnih napada. Fokalni epileptični napadi karakteristični su za fokalne epilepsije, najbrojniju podgrupu epilepsija (2). Fokalne epilepsije se dele prema etiologiji na: a) simptomatske (najčešće epilepsije u adultnom dobu, gde je epileptogena lezija jasno utvrđena); b) kriptogene (za koje se pretpostavlja da su simptomatske ali se postojećim dijagnostičkim metodama to ne može determinisati) i c) retke idiopatske (predominiraju u dečjem uzrastu) (3).

Epileptogena lezija je strukturna lezija, vidljiva primenom neuroradioloških tehnika (previously visoko-rezolutna magnetna rezonanca endokranijuma) koja je odgovorna za generisanje fokalnih epileptičnih napada. U velikoj seriji bolesnika sa fokalnom epilepsijom, za svega 4% neuroradiološki potvrđenih lezija, ustanovljeno je da nisu „krivci“ za generisanje napada (4). Iako ekstenzivnost epileptogene lezije može da varira, kod većine simptomatskih fokalnih epilepsija, ona se nalazi u jednom ograničenom delu moždane hemisfere (5).

1.1. FUNKCIONALNA ANATOMIJA EPILEPSIJA

Danas je poznato da neuronske mreže koje posreduju određene funkcije ne moraju da budu locirane u istom anatomskom prostoru (npr. govor je kontrolisan grupama povezanih neurona u temporalnom i frontalnom režnju). I obrnuto, anatomske strukture koje su u neposrednoj blizini mogu da posreduju sasvim različite funkcije (npr. pars compacta supstancije nigre je najveće dopaminergičko jedro i posreduje kontrolu brzine motorike preko bazalnih ganglija, dok je pars reticularis istog jedra najveće GABAergičko jedro i svojom aktivnošću kontroliše prekomerni prenos motornih impulsa ka kičmenoj moždini, čime aktivno inhibira konvulzivnu generalizaciju epileptičkog napada) (6). Različita povezanost mnogobrojnih neurona koji služe istoj funkciji, lociranih u anatomski bolje ili slabije definisanim strukturama, posredovanih različitim neurotransmiterskim sistemima, različitih osobina membrana, receptora,

različite gustine sinapsi, razgranatosti dendrita i aksona i mnogih drugih različitih karakteristika predstavlja osnovu koncepta "funkcionalne anatomije" (1,4,7). S obzirom da su kliničke komponente epileptičnog napada (simptomi i znaci) determinisane mestom početka i obrascem širenja abnormalnog (iktalnog) pražnjenja neurona (generator i preferencijalni putevi propagacije), zadatak definisanja funkcionalne anatomije epilepsija usko je povezan diferenciranjem različitog kliničkog ispoljavanja u toku napada bolesnika sa fokalnom epilepsijom (8). Tako se kod mezijalne epilepsije temporalnog režnja usled hipokampalne skleroze, paradigme simptomatskih fokalnih epilepsija (najčešće i najviše izučavane među fokalnim epilepsijama), generisanje i „samoodržavanje“ epileptičnog napada odigrava u „hipokampo-parahipokampalnoj petlji“ gde postoji serija ekscitatornih veza trisinaptičkog kruga (od entorinalnog korteksa, preko dentatnog girusa do C3 i C1 regiona hipokampusa i nazad do entorinalnog korteksa) (7). Posle generisanja abnormalnog pražnjenja u pomenutoj petlji, dalja propagacija je raznolika: a) ipsilateralno u mediodorzalno i medijalna jedra talamusa (9), gornje partije moždanog stabla (retikularna formacija ponsa i mezencefalona), u retrosplenijalni cingulatni girus (Brodmannovu areju 23) (10), bazalne ganglije i/ili u frontalni režanj sa kojim su veze najintenzivnije i iz kojeg je moguća dalja aktivacije neuronalnih mreža u suprotnu hemisferu (11), b) kontralateralno preko komisuralnih vlakana (dorzalna hipokampalna komisura) u suprotni hipokampus (12), i c) ređe u okcipitalni ili parijetalni režanj prema kojima se projektuje manji broj kortikokortikalnih puteva iz temporalnog režnja. (13). Klinički se pravac propagacije pražnjenja neurona sa početkom iz temporalnog režnja u bazalne ganglije prepoznaje nastankom „iktalne distonije“, jednog od prvih znakova u kompleksnom parcijalnom napadu, a kod manjeg broja bolesnika širenje neuronalne aktivnosti u suprasilvijeve regione (lateralni deo frontalnog režnja) dovodi do forsirane devijacije glave i pogleda, znakova koji se uvek javljaju u sredini ili na kraju napada (14). Dakle, postoji relativno limitiran broj obrazaca ponašanja tokom generisanja i propagacije napada iz mezijalnog temporalnog režnja. Slično ovome, kliničke karakteristike ili elektrofiziološki obrasci početka i puteva propagacije proučavani su i kod fokalnih epilepsija sa početkom u drugim režnjevima (15). Ilustrativni primeri iz animalnih studija potvrđuju povezanost aktivacije pojedinih delova CNS i kliničkih znakova. Tako je, serija eksperimenata, potvrdila da su pojedine komponente

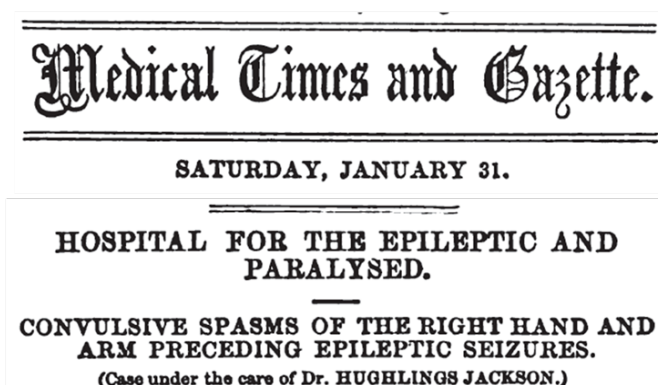
retikularne formacije moždanog stabla odgovorne za toničku fazu *grand mal* napada (16). Ipak, celina bihevioralnog aspekta epileptičkog napada ogleda se u koherenciji ispoljavanja onih anatomskih struktura koje su abnormalno aktivirane i drugih, koje su, pak, intenzivno inhibisane. Način na koji dolazi do inhibicije nije sasvim prepoznat, ali se pretpostavlja da u genezi može da stoji disrupcija drugih puteva usled preterane aktivacije, depolarizacioni blok ili „šireća depresija“ (13). Dokazi za ovu, tzv. „hipotezu mrežne inhibicije“ gomilaju se poslednjih godina primenom modernih tehnika funkcionalnog neuroimidžinga (fMRI i SPECT-a).

Koncept semiologije podrazumeva da epileptična pražnjenja neurona vremenski migriraju sa jedne simptomatogene zone prema drugoj i daju vremenski poređane simptome (4). Ipak, u pojedinim napadima moguća je i istovremena aktivacija čak do tri simptomatogene zone istovremeno, kakav je primer epileptičnog napada koji se sastoji iz gubitka svesti, automatizama jedne ruke i iktalne distonije suprotne ruke. Iz ovoga sledi da kada se kod drugih napada ovi znakovi jave nezavisno, to sugeriše na tri nezavisne simptomatogene zone, koje su fizički blizu.

1.2. SEMIOLOGIJA EPILEPTIČNIH NAPADA

Reč semiologija (semiotika) potiče iz grčke reči σημειωτικός, (*sēmeiōtikos*), što znači „posmatrač znakova“ i prvi put ju je koristio engleski lekar Henry Stubbe 1670. godine kako bi označio jednu podgranu medicinskih nauka koja se bavila interpretacijom znakova (17). U epileptologiji je semiologija prvi put korišćena 1861. godine kada je Hughlings Jackson prikazao slučaj epileptičnih konvulzija bez gubitka svesti, ali je, tada, prateći uverenje svojih savremenika, smatrao da je corpus striatum (u to vreme smatran najvećom lestvicom u hijerarhiji motornog sistema) odgovoran za nastanak epilepsije. Prvo vezivanje epilepsije za moždani korteks nastalo je objavljivanjem slučaja 33-ogodišnjeg stolara koji je imao osećaj parestezija u desnoj ruci i, nešto kasnije u toku bolesti, fokalne motorne napade. Tada je Hughlings Jackson utvrdio da u tom, kao i u ranijim slučajevima bolesnika sa konvulzijama jednog dela tela, autopsija pokazuje moždanu patologiju u suprotnoj strani mozga i „najčešće na površini hemisfere“ (18) (Slika 1.1.). Kako su, nešto kasnije, eksperimentalne studije drugih autora potvrdile njegovu hipotezu na korteksu psa, koji je stimulisan električnom

stimulacijom i gde je dobijena kontralateralna kontrakcija, Jackson je definisao epilepsiju kao „bolest u čijoj je osnovi povremeno, naglo, ekscesivno, rapidno i lokalno pražnjenje u sivoj masi“ (19). Dalji radovi Jacksona i drugih pionira modernih neuronauka kao što su Gowers, Horsley i Ferrier, pokazali su da određene funkcije (npr. motorna kontrola, senzacije, govor) lokalizovane u specifičnim kortikalnim područjima. Upravo, koristeći ove principe, oni su bili u stanju da korektno lokalizuju zonu koja generiše epilepsiju i uklone tumore i druge lezije koje su odgovorne za epilepsiju.



Slika 1.1. Naslov prikaza slučaja Dr Hughlings Jackson-a (Medical Times and Gazette, 1863. godine) gde je prvi put opisan fokalni motorni napad i iznesena hipoteza da je kortikalna patologija odgovorna za iktalne simptome.

Od osamdesetih godina prošlog veka obnovljen je interes za iktalni klinički „sadržaj“ i korelaciju istog sa lokalizacijom epileptogenog fokusa. Publikovan je veliki broj kliničkih studija, koje su opisale nove semiološke znakove i njihovu korelaciju sa stranom ili

lokalizacijom epileptogenog fokusa. Dve stvari učinile su ovakve studije mogućim i smislenim: dugotrajni video-EEG monitoring – izučavanje semioloških znakova postalo je praktično i hirurško lečenje epilepsija – izučavanje semioloških znakova postalo je relevantno.

1.2.1. Simptomatogena zona

Simptomatogena zona je region moždane kore koji generiše iktalnu simptomatologiju, kada je isti aktiviran epileptičnim napadom (19). Simptomatogena zona se delineira detaljnom analizom iktalnih simptoma i znakova. Najveću pažnju u analiziranju iktalnih simptoma i znakova treba posvetiti početnim delovima napada, jer su oni generisani u blizini zone odakle kreće epileptični napad. Definicija lokalizacije simptomatogenih zona je napravljena korišćenjem detaljne kortikalne stimulacije koristeći subduralne grid elektrode kod budnih bolesnika (20).

Do sada je opisan veliki broj semioloških znakova koji imaju lateralizujuću ili lokalizujuću vrednost, a neki od njih imaju i svoje moguće objašnjenje.

1.2.1.1. Senzorne aure

Frekvencija senzornih aura kreće se u širokom rasponu od 1-60 % zavisno od studije (21). Najčešće zahvaćeni su gornji udovi, šake i lice. Senzorne aure su najčešće kontralateralne. Međutim, na osnovu rezultata deskriptivnih studija, jasno je da postoje i ipsilateralne senzorne aure. U jednoj analizi grupe autora sa Klivlendske klinike u Ohaju od 600 bolesnika nađeno je da je 12% imalo senzornu auru: kod skoro polovine (46%), suspektna epileptogena zona bila je kontralateralno, kod 6% ipsilateralno, kod 24% nije postojala identifikovana lezija i kod 25% aura nije bila lateralizovana (22). Ovi autori su pokazali da su senzorne aure vrlo značajne, u lokalizacionom smislu, ukoliko se senzitivni doživljaj opisuje na distalnim delovima udova i udružen je sa „senzornim maršem“.

Mehanizam: Ove aure rezultiraju aktivacijom kontralateralne primarne somatosenzorne kore (Brodmann 1-3, postcentralni girus). Kontralateralni senzorni simptomi su dobijeni kortikalnom stimulacijom ovih delova mozga u rasporedu senzitivnog homunkulusa. Pored toga, stimulacija suplementarne somatomotorne areje u mezijalnim delovima gornjeg motornog girusa može da produkuje somatotopno organizovane senzacije. I na kraju, aktivacija sekundarne senzorne areje u frontalnom i parijetalnom operkulumu (poklopcu) Silvijeve fisure, takođe, može da dovede do bilateralnih senzornih simptoma (21).

1.2.1.2. Bolne aure

Kontralateralna lokalizacija epileptogene zone kod bolesnika sa unilateralnim bolnim aurama poznata je od ranije (21). Bolesnici sa unilateralnim bolom, na osnovu kliničkih i EEG podataka, imaju suspektnu simptomatogenu zonu u postcentralnom girusu i parijetalnom režnju kontralateralno od aure. U jednoj analizi 604 bolesnika sa fokalnom farmakorezistentnom epilepsijom, pronađeno je 25 bolesnika sa bolnim aurama, od koji je 5 imalo unilateralne bolne aure (23).

Mehanizam: iktalna lokalizacija bolnih aura kod bolesnika sa perirolandičkim epilepsijama je obično u primarnoj somatosenzornoj kori. Međutim, kod bolesnika sa epilepsijom temporalnog režnja aktivacija sekundarne somatosenzorne areje može da

dovede do ipsilateralne prezentacije. Štaviše, umešanost talamusa ne može biti isključena. Pokazano je da je bol moguće nastao kao intenzivnija iktalna stimulacija somatosenzorne areje, što je podržano nalazom da bolu kod nekih bolesnika, najpre, prethodi osećaj trnjenja koji kasnije progredira u bol (23). Hronologija simptoma slična ovoj, može da se vidi i u studijama kortikalne stimulacije (21).

1.2.1.3. Periktalna glavobolja

U jednoj analizi autori su na uzorku od 100 farmakološki refraktarnih bolesnika sa fokalnom epilepsijom lečenih, pokazali periktalnu glavobolju kod 47 slučajeva. Pokazana je jaka korelacija između lateralizacije glavobolje i epileptičnog fokusa kod temporalne epilepsije (u 90% slučajeva). Takva udruženost, s druge strane, nije utvrđena kod ekstratemporalnih epilepsija. U većini slučajeva radilo se o postiktalnoj glavobolji, a preiktalna glavobolje je bila relativno retka. Autori su takođe uočili da je glavobolja po svom kvalitetu vrlo bliska migrenskoj (kod 60% slučajeva ispunjavan je kriterijum za migrenu bez aure prema Međunarodnoj Klasifikacija Glavobolja). Najjača glavobolja je viđena u prednjim delovima glave (24).

Mehanizam: mehanizam periktalne glavobolje ostaje nejasan. U jedinom radu koji je detaljno istraživao periktalne glavobolje predložena je hipoteza o neurovaskularnoj genezi glavobolje (vazodilatacija i postiktalna hiperemija sa posledičnom aktivacijom trigeminovaskularnog sistema) (24). Takvoj pretpostavci odgovara i opservacija Penfielda i Jaspera, koji su tokom operacija bolesnika sa refraktarnom epilepsijom uočili vazodilataciju i prolongiranu hiperemiju velikih pijalnih vena nad aktivnim epileptičnim fokusom (1). Dakle, lokalna vazodilatacija kranijalnih krvnih sudova i tvrde moždanice, struktura koje su u stanju da produkuju bol konsekvantnom stimulacijom trigeminusnog živca, verovatno je ključni mehanizam u patofiziologiji periktalne glavobolje. Mnogo je nejasniji razlog dobre konkordantnosti lateralizacije glavobolje kod temporalne u odnosu na ekstretemporalne epilepsije.

1.2.1.4. Auditorna aura

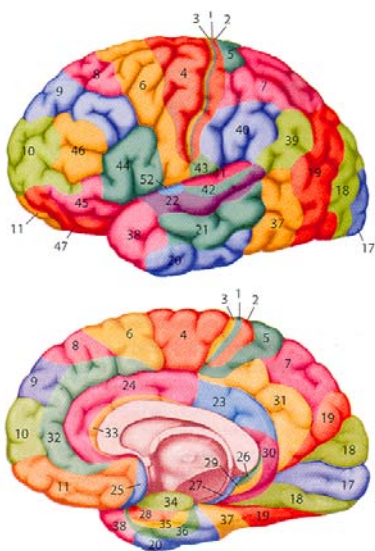
Frekvencija auditornih aura se zavisno od prirode (jednostavne vs. kompleksne) u prehirurškim serijama kreće između 2 i 16% (21). U analizi sa Klivlendske klinike unutar 8 godina 18 bolesnika je imalo auditornu auru koja je kod većine (12 bolesnika) imala kvalitet elementarnih fenomena (zvonjava), kod šest halucinacija muzike ili

glasova, a kod dva zvuk okeana ili mašine. U većini slučajeva zvuk je bio doživljen obostrano (15 bolesnika), a tek kod manjeg broja slučajeva kontralateralno od početka napada. Pored toga, auditivna aura obično nije izolovana već se kod skoro polovine bolesnika javljala uporedo sa psihičkom, somatosenzornom, vizuelnom, abdominalnom i gustatornom aurom (25). Zanimljiva je opservacija zabeležena kod tri dečaka sa mentalnom retardacijom i vrlo ograničenim verbalnim sposobnostima (26). Ovde su autori opisali zatvaranje ušiju obostrano ili kontralateralno od auditivne aure kao kompleksno motorno ponašanje u slučaju auditivne aure. Zaključeno je da ovakvo ponašanje ima i pouzdani lateralizacioni značaj u slučajevima dece sa ograničenim umnim kapacitetima.

Mehanizam: auditorna aura ukazuje na aktivaciju gornjeg temporalnog girusa (primarni auditivni korteks – Brodmanova areja 41 i asocijativni auditivni korteks – Brodmanova areja 42 i 22). Iako ova područja primaju ushodnu auditivnu inervaciju sa obe strane, stimulacija može da produkuje zvonjavu, lupnjavu i slične elementarne zvuke koji se opažaju kontralateralno od stimulisane strane (1). Ipak, Penfield i Jasper nisu uspeli da lokalizuju elementarne slušne halucinacije u potpunosti: tačnije, stimilacijom su uspeli da utvrde lokalizaciju niskih ali ne i visokih tonova. Pojedini autori su pokazali efekte stimulacije primarnog i asocijativnog auditivnog korteksa načinjene stereotaksično plasiranim dubokim elektrodama kod 65 bolesnika (73 elektrode) (27). Za razliku od Penfieldove i Jasperove stimulacije ovi autori su imali mogućnost da stimulišu duboke strukture unutar Silvijeve fisure. Tako je stimulacija Heschlovog girusa prema vrhu (mezijalno) (areja 41 po Brodmannu) uglavnom proizvodila elementarne auditivne halucinacije u visokim tonovima, dok je stimulacija lateralnih delova (areja 42 po Brodmannu) proizvodila zvukove nižih frekvencija, ali i iluzuje, najčešće u vidu distorzije već postojećih zvukova iz okoline. Stimulacija u planum temporale proizvodila je slične efekte kao i u Heschlovom girusu. U areji 22 po Brodmannu (neposredno anteriorno od Heschlovog girusa) i u prednjem delu gornjeg temporalnog girusa stimulacija je u većem delu proizvodila iluzije ili kompleksne halucinacije.

1.2.1.5. Vizuelne aure

Homonimni ispadi u vidnom polju i aure mogu da lateralizuju fokus kontralateralno od događaja. Uglavnom, vizuelne aure mogu se podeliti u četiri podkategorije: 1) amaurozu (gubitak vida u celini ili u delu vidnog polja), 2) vizuelne halucinacije (vidna percepcija bez spoljne stimulacije koja se sastoji od formiranih objekata ili elementarnih doživljavanja kakvi su obljesci svetlosti) 3) vizuelne iluzije (pogrešna percepcija stvarnih spoljnih stimulusa) koje uključuju sliku blizine (pelopsija), daljine (teleopsija), distorzije oblika (matamorfopsija), duple (diplopije) ili multiple slike (poliopija), uvećanje slika (makropsija) ili smanjenja slika (mikropsija) ili vizuelne perseveracije (palinopsija) i 4) vizuelna agnozija (nemogućnost identifikovanja poznatih objekata gledanjem uprkos adekvatnoj oštini vida). U dva veća rada koja su opisala kliničke karakteristike okcipitalnih epilepsija, aure su bile kontralateralno od



Slika 1.2. Raspored Brodmannovih areja na konveksitetu i mezijalnom delu hemisfera

fokusa u oko ¼ slučajeva (Williamson et al., 1992; Salanova et al., 1992). Jedna od zanimljivosti je da su svi bolesnici sa kompleksnim vizuelnim aurama (npr. Rembrantov autoportret, ili karakteri iz crtanih filmova) imali desnostranu epilepsiju.

Mehanizam: proste vizuelne aure sa limitiranim pokretima unutar kontralateralnog vidnog polja veruje se da nastaju iz areje 17 po Brodmanu. Izraženi pokreti objekata sugerišu na Brodmannovu areju 18 i 19 (Slika 1.2). Mnogo kompleksnije vizuelne aure

mogu nastati iz temporo-parijetalno-okcipitalne granice, a aura sa mnogo boja može da nastane iz lingularnog girusa (posteriorni nastavak

parahipokampusnog girusa koji ulazi u okcipitalni režanj) (Imad Najm, lična komunikacija).

1.2.1.6. Iktalna unilateralna ili bilateralna piloerekcija

Iktalna piloerekcija („guščija koža“) opisana je u 0,15% bolesnika koji su bili podvrgnuti dugotrajnom video-EEG nadgledanju (21). U skorijoj analizi iktalna piloerekcija je opservirana kod 14 od 3500 bolesnika i 5 od 14 bolesnika je imalo

unilateralnu piloerekciju ili incijalno unilateralnu piloerekciju, od čega je u 4 slučaja ona bila ipsilateralna i u jednom slučaju kontralateralna od epileptičnog fokusa (28). Kod svih bolesnika piloerekcija nije bila inicijalna prezentacija, već su joj prethodili drugi iktalni fenomen kakvi su strah, mučnina, olfaktorna aura, gustatorna aura, osećaj usamljenosti ili automatizmi. Pored toga, u istom radu su autori zaključili da se piloerekcija obično ispoljava zajedno sa drugim autonomnim fenomenima, kakvi su osećaj kratkog daha i hiperventilacija, tahikardija, osećaj hladonoće, dijaforeza, bledilo, salivacija ili hiperlakrimacija. U nekim slučajevima bolesnici nisu bili svesni svoje piloerekcije. Značaj iktalne piloerekcije i drugih iktalnih autonomnih znakova leži u kliničkom prepoznavanju, naročito u slučaju izolovane prezentacije, kakva nije retka u slučajevima limbičkog encefalitisa (29).

Mehanizam: iktalna piloerekcija se najverovatnije generiše u autonomnoj mreži koja uključuje insulu sa viscerotopnom organizacijom, amigdalu, hipotalamus i periakveduktalnu sivu masu u moždanom stablu. Stimulacija amigdale, prednjeg cingularnog girusa i parahipokampusnog girusa može da dovede do piloerekcije (21). Ipak, u većini studija nije kontrolisana pojava tzv. kasnih pražnjenja (engl. „*afterdischarges*“), pa se, stoga, ne može sa sigurnošću isključiti i prenos na druga mesta, potencijalne generatore piloerekcije.

1.2.1.7. Iktalni nagon na mokrenje

Iako je iktalni nagon na mokrenje poznat još od Penfieldovih radova, njegova lateralizujuća vrednost poznata je tek od skora. Naime, u studiji na populaciji bolesnika koji su bili podvrgnuti dugotrajnom video-EEG nadgledanju je kod 6 od 227 bolesnika sa temporalnom epilepsijom (2,2%), kod kojih je ovaj znak potvrđen tokom prehirurške evaluacije, pokazan fokus u nedominantnoj hemisferi (30). Kod ovih bolesnika su, uz nagon na mokrenje opisane i epigastrična aura, mučnina i osećaj stezanja u grlu. Međutim, treba imati u vidu da je lateralizacija kod ovih bolesnika utvrđena na osnovu iktalnog EEG pražnjenja i lokalizacije lezije na magnetnoj rezonanci mozga, a ne na osnovu pune remisije napada postignute u postoperativnom periodu. Dalji dokazi o odgovornosti nedominantne hemisfere u generisanju ovog semiološkog znaka došli su iz retrospektivne studije velikog broja bolesnika sa Klivlendske klinike (31). U ovoj studiji učestalost ovog semiološkog znaka je procenjena na 0,4%, a puna remisija napada

pokazana je kod polovine bolesnika, dok je druga polovina izgubljena u daljem praćenju.

Mehanizam: studije lezionih epilepsija i studije funkcionalnog imidžinga ukazale su na lokalizaciju simptomatogene zone u mezijalnom frontalnom regionu i mezijalnom temporalnom regionu. Pravi mehanizam ostaje nejasan (21). Ipak, studije pozitronske emisije tomografije pokazuju moždanu aktivaciju tokom mikcije kod normalnih subjekata u desnoj moždanoj hemisferi (32).

1.2.1.8. Orgazmične aure

Organizmična aura dokumentovana je kod 23 slučaja i većina bolesnika (68%) je imala epilepsiju desne hemisfere. Kod 9 od ovih bolesnika striktnijim kriterijumima (remisija posle operacije u desnoj hemisferi ili cirkumskriptna epileptogena lezija potvrđena na magnetnoj rezonanci mozga), pokazana je lateralizaciona vrednost ovog semiološkog znaka (33). Međutim, postoje i prikazi slučajeva gde je orgazmična aura bila uvod u napade koji su prema iktalnom EEG-u počinjali u levoj hemisferi (21). Ipak, do sada nije pokazana i učestalost ovog znaka.

Mehanizam: simptomatogena zona je obično lokalizovana u desnom (nedominantnom) meziotemporalnom regionu i desnim frontalnim arejama. Ovo je, takođe, podržano i povećanjem perfuzije u desnoj hemisferi (prefrontalno) kod 8 desnorukih muškaraca, gde je pokazano da su tokom orgazma praktično svi regioni u mozgu u relativnoj hipoperfuziji izuzev prefrontalnog desnog regiona gde je zabeležena hiperperfuzija (34).

1.2.1.9. Iktalna flatulencija

Iktalna flatulencija je prema publikovanim podacima veoma redak autonomni semiološki fenomen (0,6%) (35). U jedinoj seriji bolesnika sa fokalnom epilepsijom, čiji je istraživački fokus bila identifikacija ovog znaka, pronađena su dva bolesnika od kojih je jedan imao levu temporalnu epilepsiju, a drugi bilateralnu postraumatsku epilepsiju u kojoj se iktalna flatulencija ispoljavala jedino kod napada iz levog temporalnog režnja (prikazano iktalnim EEG-om). Nijedan od bolesnika nije bio svestan postojanja ovog fenomena. Zaključak ove grupe autora bio je da se iktalna flatulencija ispoljava kao znak aktivacije levog temporalnog regiona.

Mehanizam: pretpostavljeni mehanizam ove pojave je aktivacije desnog insularnog korteksa, a na osnovu ranijeg vrlo minucioznog opisa Penfielda o gastrontestinalnom motilitetu kod stimulacije desne insule (36).

1.2.1.10. Verzija glave

Verzija glave kao semiološki znak ima visoku lateralizacionu vrednost, ukoliko je definisana kao forsirani i nevoljni pokret glave u stranu, a koji rezultuje produženim neprirodnim položajem glave (21). Studija koja je praktično pokazala da je verzija glave u vrlo visokom procentu lateralizujući znak (fokus je kontralateralno od strane verzije), urađena je na 34 bolesnika i ukupno 74 napada, gde je fokus lateralizovan uz pomoć iktalnog EEG-a (37). Kasnije je verzija glave studirana i na postoperativnim serijama, posle čega je pokazano da je verzija glave praktično 100% pouzdan znak, ukoliko se ispolji neposredno pre toničko-kloničke faze napada i ukoliko je udružena sa ekstenzijom vrata ili ukoliko je udružena sa kasnom ipsiverzijom pre početka generalizovanog toničko-kloničkog napada (38).

Mehanizam: iza verzije glave najverovatnije stoji aktivacija frontalnog polja za pokrete očiju i motornih areja precentralno (Brodmanova areja 6 i 8). Veoma slični pokreti mogu da se vide i prilikom električne stimulacije ovih anatomskih regiona (21).

1.2.1.11. Kasna ipsiverzija na kraju generalizovanog toničko-kloničkog (GTK) napada

U ranijim studijama pokazano je da ipsilateralna verzija glave jeste lateralizujući znak kada se javi na kraju GTK napada (21). Samo u jednoj studiji pokazano je da je kasna ipsiverzija posle inicijalnog kontraverzivnog pokreta, pre generalizacije kod 6 od 38 bolesnika, uvek ipsilateralna u odnosu na fokus determinisan iktalnim EEG-om (38).

Mehanizam: mehanizam ipsilateralne verzije praktično je isti kao i mehanizam kontralateralne verzije i zasniva se na činjenici da će ipsilateralna verzija biti vezana za pojavu koja će se javiti posle iscrpljenja mesta gde je epileptični fokus, a koji će najpre dati kontralateralnu verziju.

1.2.1.12. Unilateralna klonička aktivnost

Unilateralna klonička aktivnost verovatno je najstariji poznati semiološki znak i prvi put se opisuje 1827. godine (39). Klonička aktivnost je, najčešće, zastupljena na licu i ruci. Unilateralna klonička aktivnost predstavlja snažan kontralateralni znak. Ovo

je važno, stoga, što je, unilateralna klonička aktivnost jedan od najčešćih lateralizujućih znakova u fokalnim epilepsijama (56%) (40), a lice i ruka su najčešće zahvaćeni delovi tela ovim napadima (21).

Mehanizam: Otrid Foester (1873-1941) je tokom svog kliničkog rada uveo u rutinsku upotrebu stimulacione tehnike motorne areje, ali je tek sa radom Wildera Penfielda, Foesterovog učenika, opisan motorni homunkulus, upravo mapiranjem primarne motorne areje. Klonički napadi su, prema tome, korelati aktivacije primarne motorne areje. Mehanizam kloničkih napada detaljno je proučen u studiji na 11 bolesnika sa fokalnim kloničkim napadima, koji su snimljeni primenom subduralnog elektrodnog „grida“ (elektrodna rešetka koja se postavlja na moždani korteks) (41). Analiza je pokazala da je klonički napad uvek praćen obrascem polišiljak-sporog talasa (medijana 2,25 Hz) u primarnoj motornoj areji. Epileptični klonus prezentuje se sa sinhronim kontrakcijama agonističkih i antagonističkih mišića, a period šiljaka, snimljen na subduralnim elektrodama, odgovara periodu kontrakcije mišića. Na taj način, ova studija je pokazala da je klonički napad u stvari toničko-klonički napad. Ipak, klonička aktivnost opisivana je i stimulacijom prefrontalne areje (Brodmannovo polje 6) (21).

1.2.1.13. Značaj poslednjeg kloničkog trzaja

Asimetrični završetak generalizovanog toničko-kloničkog napada viđen je u jednoj seriji bolesnika sa mezijalnom temporalnom epilepsijom u 30 od 43 bolesnika sa sekundarnim GTKN. Od toga se poslednji trzaj video unilateralno sa epileptičnim fokusom u 83% slučajeva (42). Zanimljivo je, da je ovom znaku u dve velike serije podudarnost nalaza među posmatračima („interrater reliability“) vrlo visoka.

Mehanizam: najverovatniji mehanizam je metaboličko iscrpljenje i tranzitorni prekid neurotransmisije, koji, najpre, počinje u hemisferi koja je ipsilateralna u odnosu na epileptični fokus, jer je ta hemisfera izložena dugotrajnijem efektu iktalnog pražnjenja u odnosu na kontralateralnu hemisferu.

1.2.1.14. Kontralateralna tonička aktivnost

Ukupno 170 toničkih napada je analizirano u jednoj velikoj seriji od 123 bolesnika sa različitim fokalnim epilepsijama (43). Ova analiza je pokazala da je značajnije veći broj bolesnika sa toničkim napadima imao ekstratemporalnu epilepsiju,

kod onih kod kojih je epilepsija lokalizovana u jednom lobusu. Ukoliko je epileptični napad počinjao toničkim kontrakcijama, najverovatnije se radilo o frontalnim epilepsijama, a ukoliko je toničkoj kontrakciji prethodila aura ili dijaleptična faza, napad je najčešće počinjao u posteriornom (parijeto-okcipitalnom) korteksu. Tonički napadi su u ovoj seriji bili bilateralni i unilateralni, ali ukoliko su bili unilateralni precizno su lateralizovali epileptični fokus u kontralateralnoj hemisferi (43). Ipak, postoje i studije kod kojih nije pokazano da unilateralni tonički napadi imaju nepogrešivu kontralateralnu predikciju (21).

Mehanizam: tonički napadi najverovatnije nastaju aktivacijom suplementarne motorne areje. Ovo je pokazano kortikalnom stimulacijom i invazivnom stereoencefalografijom (21). S druge strane, prefrontalni region (Brodmannova areja 6), prednji cingulatni girus i pojedine subkortikalne strukture (npr. bazalne ganglije), takođe imaju izvesnu ulogu u generaciji ovih napada. Zanimljivo, tonička aktivnost se, vrlo retko, može izazvati električnom stimulacijom primarne motorne areje (Juan Bulacio, lična komunikacija).

1.2.1.15. Asimetrična tonična posturalnost udova („znak četvorke“)

Znak četvorke definisan je kao „izražena asimetrija posturalnosti udova tokom toničke faze generalizovanog toničko-kloničkog (GTK) napada. Jedna ruka je rigidno ekstenzirana u laktu, najčešće sa šakom koja je zgrčena snažno i savijena u ručju, dok je druga ruka savijena u laktu“ (21). Asimetrična tonična posturalnost udova najčešće se viđa na početku GTK napada. U retrospektivno-prospektivnoj studiji ukupno 57 bolesnika sa 123 napada sa sekundarnom generalizacijom pokazano je da je epileptični fokus statistički češće registrovan kontralateralno od ekstenzirane ruke (44).

Mehanizam: ovaj znak može se videti kod stimulacije SMA regije ili kod epileptičke aktivacije iste regije. Iktalni SPECT (engl. „*Single Photon Emission Computerized Tomography*“) tokom frontalnih napada pokazao je povećanje perfuzije bazalnih ganglija i suplementarne motorne areje, ali i prefrontalnog korteksa (21).

1.2.1.16. Distonična posturalnost

Lateralizujuća vrednost unilateralne distonične posturalnosti prvi put je opisana u seriji od 31 bolesnika sa 118 napada koji su posle operacije u slepoočnom režnju ušli u

punu remisiju (14). Kod ukupno 41 kompleksnog parcijalnog napada kod 18 bolesnika uočena je distonična posturalnost šake koja je uvek bila kontralateralna u odnosu na početak napada i kasniju zonu resekcije. U isto vreme, autori su utvrdili da se kod 39/41 napada uočavaju unilateralni automatizmi koji su istostrani u odnosu na epileptogenu zonu. Ovaj znak je označen sa specifičnošću od preko 95%.

Mehanizam: distonična posturalnost najverovatnije označava propagaciju u bazalne ganglije, kako je ranije potvrđeno funkcionalnim neuroradiološkim studijama. Hipometabolizam na pozitronskoj emisionoj tomografiji mozga pokazan je u kontralateralnom strijatumu i orbitofrontalnom korteksu (21).

1.2.1.17. Automatizmi sa očuvanom responzivnošću

Ovaj semiološki fenomen je prvi put uočen u video-EEG studiji 123 bolesnika sa epilepsijom temporalnog režnja kod kojih je 7 bolesnika imalo automatizme sa očuvanom responzivnošću (45). Svi ovi bolesnici imali su napade koji su počinjali isključivo u desnoj (nedominantnoj) hemisferi. Ukupno 10% bolesnika sa desnom temporalnom epilepsijom imalo je ovaj semiološki znak. S druge strane, ovakvi automatizmi nisu uočeni kod bolesnika koji su imali početak u levom mezijalnom temporalnom režnju (21). Do sada je, samo kod jednog bolesnika, kod kojeg je desnostrana temporalna epilepsija dokazana punom remisijom epileptičnih napada posle resekcije istog režnja, pokazano da je ova hemisfera bila dominantna. Time je samo u jednom slučaju dokumentovano da ovaj znak možda i nema visoku specifičnost kako se incijalno tvrdilo. S tim je u saglasju i opservacija većine epileptologa stalno zaposlenih u prehirurškim epileptološkim centrima da se ovaj semiološki znak viđa i kod bolesnika sa fokusom u dominantnoj hemisferi (Lara Jehi, lična komunikacija).

Mehanizam: mehanizam ostaje nejasan. Automatizmi mogu predstavljati parcijalno oslobađanje ili aktivacioni fenomen (21). S druge strane, iako se gubitak svesti najčešće viđa kada su obe hemisfere zahvaćene iktalnim pražnjenjem, gubitak svesti, takođe, nastaje i u slučajevima unilateralnog iktalnog pražnjenja. Međutim, do sada nije pokazana specifičnost strane, vezana neposredno za gubitak svesti. Iktalna afazija može da smanji interaktivnost bolesnika tokom napada, što može da oponaša gubitak svesti i na taj način maskira pravi broj bolesnika sa očuvanom svešću tokom napada (21).

1.2.1.18. Emocionalna asimetrija mimične muskulature

Asimetrija inervacije mimične muskulature u emocionalnim stanjima, kontralateralno u odnosu na temporalni fokus, demonstrirana je u 73% slučajeva (46). Jedna grupa autora je ovu opservaciju potvrdila na selekcionisanoj populaciji od 13 bolesnika sa refraktarnom fokalnom epilepsijom, od kojih je 12 operisano i kod 10 potvrđena kontralateralna asimetrija (47). Skoro po pravilu, ove serije su obuhvatale bolesnike sa hipokampusnom sklerozom.

Mehanizam: objašnjenje ovog semiološkog znaka bilo je da su suprasilvijski motorni neuroni, takođe, zahvaćeni uz mezijalne temporalne areje, ali je naglašeno da emocionalna komponenta facijalne inervacije može da bude drugačije inervacije od voljne (46). Ovo je potvrđeno i studijama koje su pokazale izolovane emocionalne i voljne pareze facijalne inervacije po centralnom tipu (donja polovina lica): emocionalne pareze su dokumentovane kod bolesnika sa lezijom u strijatumu, frontalnom režnju, internoj kapsuli, anterolateralnom i posteriornom talamusu, insuli i operkulumu (48). Zanimljivo je, da je oštećenje emocionalnog facijalnog prepoznavanja, naročito straha, bila izolovana disfunkcija u slučajevima desne temporalne epilepsije (21).

1.2.1.19. Iktalno pljuvanje

Ovo je vrlo redak semiološki znak i viđa se kod 0,3% slučajeva bolesnika koji su bili dugotrajno nadgledani video-EEG monitoringom. U reprezentativnoj seriji od 2500 bolesnika, autori su detektovali ukupno 5 bolesnika sa iktalnim pljuvanjem koji su imali epileptogenu zonu lokalizovanu u desnom temporalnom režnju (5 u grupi od 270 bolesnika kod kojih je obavljena desna temporalna resekcija i niti jedan slučaj u grupi od 290 bolesnika kod kojih je obavljena levostrana resekcija) (49). Autori su, takođe, naglasili da nisu nađeni slučajevi ektratemporalne epilepsije sa ovim semiološkim znakom. Kasnije se tim dokazima pridružio i slučaj leve temporalne ali nedominantne hemisfere (21).

Mehanizam: patofiziološki mehanizam nastanka iktalnog pljuvanja može biti sličan nastanku oroalimentarnih automatizama, koji su ili oslobađajući ili aktivirajući kortikalni fenomen. Neki autori su sugerisali da postoji prirodna asimetrija za oroalimentarne automatizme ili autonomne automatizme unutar centralne autonomne mreže koja smešta pojedine centre u desnu hemisferu (21).

1.2.1.20. Iktalno povraćanje

Ovaj iktalni fenomen se viđa u 2% slučajeva (21). Nekoliko autora je sugerisalo da se u ovom slučaju iktusni fokus nalazi u desnoj (nedominantnoj) hemisferi (50,51). Zanimljivo je, da je kod jednog bolesnika pokazano da je iktalno povraćanje nastalo kao posledica širenja iktusa iz leve u desnu hemisferu (52). Ipak, drugi autori su pokazali da iktalno povraćanje ne mora da bude izolovana posledica aktivacije desne hemisfere. U 18% slučajeva epileptogena zona je dokazana u levoj hemisferi, koja je u isto vreme bila dominantna (53).

Mehanizam: mučnina i povraćanje su reprodukovane stimulacijom insule u animalnim modelima. Ponekada, slične visceralne senzacije mogu biti produkovane i stimulacijom mezijalnih temporalnih struktura. S druge strane, funkcionalnim neuroimidžing studijama (iktalni SPECT (engl. „*Single Photon Emission Computerized Tomography*“)) kod bolesnika sa iktalnim povraćanjem pokazana je aktivacija u neokortikalnim regijama temporalnog režnja desne hemisfere, tačnije u gornjem i srednjem temporalnom girusu (21). Pored toga, pokazano je da sve strukture Papezovog kruga, ali i mezijalne frontalne strukture mogu imati ulogu u stvaranju mučnine i povraćanja (54).

1.2.1.21. Unilateralno treptanje

Ovaj semiološki znak prvi put je opisan 1980. godine kod ukupno 5 bolesnika gde je pokazano da je treptanje istostrano u odnosu na snimljeni iktalni EEG obrazac. Nešto kasnije, opisan je isti nalaz kod ukupno 14 bolesnika od 914 (1,5%) u seriji bolesnika snimljenih video-EEG monitoringom na Klivlenskoj klinici unutar 30 meseci (55). U ovom radu jednostrano treptanje se videlo do 37. sekunde posle napada i trajalo je prosečno 17 sekundi. Kod 12 od 14 bolesnika kod kojih je epileptogena zona bila lateralizovana, u 10 slučajeva znak je bio ipsilateralan i u 2 kontralateralan u odnosu na epileptogenu zonu. Izračunato je da je prediktivna vrednost unilateralnog treptanja 83% u odnosu na EEG lokalizaciju.

Mehanizam: nepoznata je simptomatogena zona ovog semiološkog znaka. Ovaj znak je opisan u toku stimulacije subduralnim kortikalnim elektrodama, a blink refleks je sugerisao zahvatanje donje postcentralne areje (56).

1.2.1.22. Nistagmus

Epileptični nistagmus je poznat kao lateralizacioni znak kod odraslih i kod dece sa epilepsijom. Ovaj znak je često udružen sa epilepsijom posteriornog korteksa (57). U svim ovim slučajevima EEG promene su kontralateralne u odnosu na brzu fazu nistagmusa. Radi se o vrlo retkom semiološkom znaku. U seriji sa Klivlendske klinike opisano je, svega, devet slučajeva u 1838 bolesnika (0,4%) (21).

Mehanizam: predloženo je nekoliko osnovnih mehanizama ovog fenomena. Prema jednoj hipotezi aktivacija areja kortikalnih sakada (parijetalni režanj), indukuje klonične kontralateralne konjugovane pokrete očnih jabučica kombinovano sa defektom funkcionisanja održavanja pravca pogleda u sklopu iktalnih pražnjenja. Međutim, kontraverzivni pokreti očiju viđeni su kod primata posle stimulacije parijetalnih, ali i frontalnih režnjeva, a kod ljudi je verzija očnih jabučica opisana i kod stimulacije Brodmannove areja 19 (58). Druga hipoteza, međutim, navodi da ovaj semiološki znak može biti posledica aktivacije sporih ipsiverzivnih pokreta očiju, koji su opisani posle stimulacije donjih delova frontalnog režnja (ispod polja za pokretanje očiju) i regiona u gornjem temporalnom sulkusu unutar temporo-okcipitalne spojnice (59). Brza korektivna kontralateralna faza nistagmusa se, po tome, generiše kao korektivna, od strane moždanog stabla, zbog ekscentrične pozicije očnih bulbusa (21). Treći mehanizam koji je predložen na osnovu stimulacionih studija kod majmuna navodi aktivaciju kortikalnih optokinetičkih regiona i subsekventno subkortikalnih struktura uključujući jedro optičkog trakta, što, takođe, može da uzrokuje ipsiverzivnu sporu očnu devijaciju (60).

1.2.1.23. Kontralateralna iktalna akinezija

Ovaj semiološki znak predstavlja najverovatnije negativni motorni fenomen. Unilateralna iktalna akinezija uvida se kod 5-24% pacijenata sa fokalnom epilepsijom (21). U dve objavljene studije, do sada, koje su se bavile ovim semiološkim znakom u svim slučajevima (24,6% kod 328 bolesnika), iktalna akinezija ruke bila je kontralateralno od epileptogene zone određena EEG-om i MR mozga (40,61).

Mehanizam: mehanizam ovog semiološkog znaka najverovatnije odgovara aktivaciji negativnih motornih areja. Stimulacija prefrontalnih areja, naročito inferiornog frontalnog girusa i stimulacija anteriorno od suplementarne motorne areje mogu da inhibišu voljne pokrete (61).

1.2.1.24. Iktalni govor

Rani izveštaji o ovom semiološkom znaku opisivali su se u slučajevima desne temporalne epilepsije (62). U studiji 84 bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom koji su konsekutivno prehirurški ispitani i operisani unutar 3-ogodišnjeg perioda, identifikovano je ukupno 13 bolesnika koji su imali ovaj semiološki znak (63). Ukupno 12 od 13 bolesnika sa iktalnim govorom je imalo desnu temporalnu epilepsiju i jedan bolesnik je imao levu mezijalnu frontalnu epilepsiju. Određivanje govora prilikom Wadinog testa je pokazalo da je kod 10 bolesnika govor lateralizovan u levoj hemisferi, a kod tri, govor je bio bihemisferično reprezentovan. U ovoj grupi ishod posle operacije je bio „dobar“.

Mehanizam: logično je pretpostaviti da je funkcionalno intaktna dominantna hemisfera odgovorna za produkciju govora, ali je sam mehanizam nastanka govora u iktalnom periodu nejasan. Penfield i Rassmusen (1949) su opisivali iktalni govor posle stimulacije temporanih režnjeva, ali nisu komentarisali lateralizaciju (64). Drugim autori pretpostavljaju da dolazi do aktivacije dominantne hemisfere usled inhibicije nedominantne hemisfere iktalnim pražnjenjima, ali i obrnuto – preteranom ekscitacijom nedominantne hemisfere (21).

1.2.1.25. Iktalna afazija (disfazija)

Iktalna afazija se klinički ispoljava kao ekspresivna, receptivna ili mešovita. Blaže forme afazije, naravno, uključuju iktalnu disfaziju. Međutim, iktalna afazija se može usvojiti kao semiološki znak isključivo kod bolesnika koji zadržavaju svest tokom epileptičnog napada (21). U jednom od najranijih radova posvećenog semiološkim karakteristikama kod 100 bolesnika opisan je i ovaj fenomen: a) paroksizmalna disfazija – fenomen koji je opisivao nedostatak govorne funkcije ili njeno teško oštećenje u toku napada, gde je svest bila očuvana (najčešće se ovaj fenomen ispoljavao na samom početku napada) i b) govorni automatizmi – fenomen govora u toku napada (62). Ukupno je identifikovano 34 bolesnika sa prestankom govornih funkcija u toku napada uz očuvanu svest. Od toga je većina (89%) bolesnika imala epilepsiju u levom temporalnom režnju. Kasnije studije su podržale ove rezultate. Do sada je opisan samo jedan slučaj ovog fenomena kod epilepsije u nedominantnoj hemisferi (21).

Mehanizam: iktalna afazija je posledica iktalna aktivacije u regionima ekspresivnog govora (Brocina zona – pars opercularis donjeg frontalnog girusa) ili

receptivnog govora (Wernickeova zona – supramarginalni i angularni girus parijetalnog režnja i gornji temporalni girus u posteriornoj projekciji). Stimulacione studije su podržale ovakve nalaze (65). Naravno, kod bihemisferične govorne lokalizacije ovaj znak može nastati kod napada u obe hemisfere.

1.2.1.26. Iktalna vokalizacija

U studiji 27 bolesnika sa frontalnom epilepsijom analizirana je čista vokalizacija (isključujući zvuke vezane za klonus ili respiraciju i govor) (66). Čista iktalna vokalizacije viđena je kod 11 bolesnika, a devetoro njih je imalo levu frontalnu epilepsiju. Potom su, još u dve studije, pronađeni slični rezultati (67,68).

Mehanizam: mehanizam ovog semiološkog znaka može biti sličan kao i kod iktalnog govora (aktivacija Brocine zone). Međutim, iktalna vokalizacija je opservirana i posle stimulacije kontralateralne nedominantne hemisfere (Brocin „ekvivalent“) (64). Dodatno, vokalizacije je viđena i posle stimulacije SMA, ali opet češće, u dominantnoj hemisferi.

1.2.1.27. Postiktalna pareza (Toddova pareza)

Postiktalna pareza je, najverovatnije, najstariji opisani semiološki znak. Ponovljena sistematična analiza validnosti ovog znaka, urađena je u studiji na Klivlendskoj klinici kod 29 bolesnika od ukupno 4500 pacijenata koji su u 12-ogodišnjem periodu obrađeni video-EEG monitoringom (69). Kod svih 29 bolesnika epileptični fokus (dokazan punom remisijom posle napada ili iktalnim EEG obrascem odnosno neuroimidžing podacima) bio je kontralateralno od nastale pareze. Kod 69% bolesnika radilo se o slabosti lica i ruke, a kod većine bolesnika o prolaznoj slabosti u trajanju manjem od deset minuta. Kod većine bolesnika postiktalnoj parezi prethodio je klonički ili tonički napad iste polovine tela kojem je, opet, prethodila vrlo često somatosenzorna aura. Epileptogena zona u ovoj studiji najčešće je lokalizovana u frontalnom režnju (34%), perirolandičkom korteksu (18%), ali je viđena i u temporalnom režnju (14%), parijetalnom režnju (14%) i kod jednog bolesnika sa epileptogonom zonom u okcipitalnom režnju.

Mehanizam: iako je ovaj znak široko poznat među neurolozima, i ovde se radi o vrlo retkom znaku (0,8% prema sadašnjim studijama na neselekcionisanim grupama bolesnika) (21). Najverovatniji mehanizam nastanka je neuronalna iscrpljenost

primarnog motornog korteksa, usled povećanja nivoa laktata ili cerebrovaskularne disfunkcije (70). Postoji, međutim, i hipoteza o aktivnoj ulozi bazalnih ganglija, koja je, pre svega, bazirana na opservaciji da se postiktalna slabost može videti i kod napada u kojima prema semiologiji nije zahvaćen perirolandički korteks (69).

1.2.1.28. Postiktalna hemianopsija

Opisano je samo nekoliko slučajeva postiktalne hemianopsije (21). U svim slučajevim hemianopsija je bila lateralizovana kontralateralno od epileptogene zone.

Mehanizam: najverovatniji mehanizam je sličan onom koji se pretpostavlja kod postiktalne slabosti.

1.2.1.29. Postiktalna afazija (disfazija)

Danas se smatra da je u 92% bolesnika sa postiktalnom disfazijom (afazijom) epileptogena zona u dominantnoj hemisferi. U često navodenoj studiji u modernoj kliničkoj epileptologiji, koja je analizirala postiktalnu disfaziju, autori su prospektivno testirali 26 bolesnika sa epilepsijom temporalnog režnja i ukupno 142 napada (71). Ispitanici su u svim napadima testirani, čitanjem specifične rečenice od vremena opservacije iktalnog EEG obrasca, do vremena kada je subjekt bio u stanju da ispravno pročita rečenice. Kod 100% napada koji su poticali iz levog temporalnog režnja bolesnicima je trebalo najmanje 68 sekundi da korektno pročitaju rečenicu (prosečno 321 sekunda) dok je kod 98% napada iz desne hemisfere, za ispravno čitanje rečenice bilo potrebno manje od 54 sekunde (prosečno 20 sekundi). Dakle, ovaj rad je pokazao, da iako, ponekad, može biti teško da se razgraniči postiktalna konfuzija od afazije, testiranje govora (ekspresivnog i receptivnog) postaje krucijalno u razgraničenju ova dva. Pored toga, vremenski okvir u kojem se određuje postiktalna disfazija jedan je od najpreciznijih neinvazivnih testova u lateralizaciji početka napada. I na kraju, autori su naglasili da je obrazac postiktalne govorne disfunkcije zavisio samo od hemisfere u kojoj je napad počeo, a ne od eventualnog iktalnog proširenja u kontralateralnu hemisferu.

Mehanizam: i za ovaj mehanizam se pretpostavlja da je sličan postiktalnoj slabosti. Lateralizacija može biti hipotetički pogrešna u slučajevima atipične reprezentacije govora.

1.2.1.30. Postiktalno brisanje nosa

Lateralizujući znaci postiktalnog brisanja nosa sistematski su analizirani u dve studije urađene 1998. godine, posle opservacije da je ovaj znak ipilateralan u odnosu na epileptogenu zonu (72,73). Kod ukupno 87 bolesnika analiziran je semiološki znak postiktalnog brisanja nosa u tri grupe bolesnika (mezijalna temporalna epilepsija, neokortikalna temporalna epilepsija, ekstratemporalna epilepsija – svi bolesnici su bili operisani i ušli su u punu remisiju napada) (72). Rezultati su pokazali da je postiktalno brisanje nosa najčešće kod temporalne epilepsije (60% bolesnika i 43% svih napada), i ređe kod ekstratemporalne epilepsije (33% bolesnika i 15% svih napada). U grupi bolesnika sa mezijalnom temporalnom epilepsijom 2 od 3 bolesnika brisalo je nos postiktalno 60 sekundi od kraja iktalnog EEG-a. Autori su zaključili da je lokalizacioni značaj mali, ali lateralizacioni značaj veliki kod ovog znaka ukoliko se javio unutar 60 sekundi (javljanje u kasnijem intervalu je bez posebnog značaja). Zanimljivo je, da su autori uvideli da ovaj znak može da se vidi i unutar napada, (ali značajnije ređe) sa istim značajem. Brisanje drugih delova lica (usne, obraz...) opservirano je retko i isključivo kod bolesnika sa mezijalnom temporalnom epilepsijom.

Mehanizam: mehanizam ovog znaka je, takođe, nepoznat. Aktivacija centralne autonomne mreže, naročito amigdala, moguće izaziva nazalnu sekreciju (74). U jednom izveštaju slučaja bolesnika sa invazivnom evaluacijom, pokazano je da se ovaj znak javlja samo kada postoji aktivacija amigdale, ali ne i hipokampusu (21). Korišćenje ipsilateralne ruke u odnosu na epileptogenu zonu, verovatno je vezana za kontralateralnu postiktalnu parezu ili neglect.

1.2.1.31. Postiktalna dezorijentacija

Prolongirana prostorna dezorijentacija češće se viđa kod napada iz desnog temporalnog režnja. U jednoj studiji analizirano je 33 napada iz desnog i 33 napada iz levog temporalnog režnja (75). Svi bolesnici su bili na prehirurškoj evaluaciji invazivnim EEG-om. Dezorijentacija u prostoru je viđena kod 11 napada koji potiču iz desne hemisfere i 2 iz leve hemisfere. Pored ovoga, autori su utvrdili da postoji i „ravnodušni“ afekat, neposredno postiktalno, kod bolesnika sa desnom temporalnom epilepsijom (75).

Mehanizam: više studija je pokazalo da je reprezentacija prostorne i topografske orijentacije smeštena u desnom nedominantnom parijeto-okcipitalnom regionu (21).

1.2.1.32. Ipsilateralni ugriz jezika

Ovaj znak je analiziran samo u jednoj studiji, sa 106 bolesnika (76). Sedam bolesnika sa fokalnom epilepsijom je imalo unilateralni ugriz jezika, a jedan je imao generalizovanu epilepsiju. Ugriz jezika je bio ipsilateralan kod 5 od 7 bolesnika.

Mehanizam: objašnjenje ovog znaka je kontralateralna aktivacija mišića genioglosusa, što je uzrokovalo devijaciju jezika na suprotnu stranu u toku napada i ugriz jezika.

1.2.1.33. Peri-iktalno pijenje vode

Prvi opis ovog iktalnog semiološkog znaka opisan je kod ukupno 20 bolesnika (77). Autori su, najpre, identifikovali jednog bolesnika sa ovim semiološkim znakom i potom su retrospektivno pronašli više slučajeva ovakve vrste peri-iktalnog ponašanja. Analizom materijala, od čega su kod dva bolesnika prehirurške evaluacije urađene uz pomoć stereotaksičnih elektroda u temporalnim režnjevima, zaključeno je , a na osnovu invazivnog EEG-a, da ova vrsta ponašanja zavisi od aktivacije temporalnih režnjeva, te da se može ispoljiti kao jedini fenomen epileptičnog napada. Zanimljivo je, da su u ovom radu, autori utvrdili da ovaj semiološki znak nema lateralizacionu vrednost. Dvadeset godina kasnije druga grupa autora je utvrdila u svojoj seriji od 65 konsekutivnih bolesnika, unutar godinu dana, ukupno 10 bolesnika (15,3%) sa ovim semiološkim znakom, ukoliko se u analizu uvrsti i dva minuta postiktalnog perioda (78). Od toga je ukupno 7 bolesnika prikazano u radu, s obzirom, da su kod njih autori imali dobar jednogodišnji postoperativni ishod, i kod svih je zaključeno da se radi o epilepsiji desnog (nedominantnog) temporalnog režnja. Na osnovu ovoga je zaključeno da ovaj semiološki znak pripada aktivaciji desnog (nedominantnog) temporalnog režnja.

Mehanizam: pretpostavljeni mehanizam podrazumeva aktivaciju centralne autonomne mreže, tačnije refleks žedi, u koji je uključen hipotalamus. Hipotalamus je sastavni deo autonomne mreže koja može biti aktivisana iktalnim epileptičnim pražnjenjem, a koja obuhvata i amigdalnu, koja je često obuhvaćena u mezijalnim temporalnim epilepsijama. Lateralizacija u nedominantnu hemisferu je prema pojedinim autorima nastala kao posledica predominacije centralnog autonomnog sistema u desnoj hemisferi (78).

1.2.1.34. Postiktalna disfunkcija verbalne i figuralne memorije

Kod ukupno 31 bolesnika (8 bolesnika je imalo frontalne napade) pokazana je disfunkcija u postiktalnom periodu, do 30 minuta na specifičnim postiktalnim testovima (79). Autori su pokazali da se kod frontalnih napada ne dešava promena u memoriji, dok je to kod temporalnih napada uvek bio slučaj. Štaviše, autori sa Klinike za epileptologiju u Bonu, koja je poznata po detaljnoj neuropsihološkoj obradi bolesnika, zaključili su da je vizuelna memorija oštećena u slučaju desne temporalne epilepsije, a verbalna u slučaju leve temporalne epilepsije (79).

Mehanizam: pretpostavljeni mehanizam je poremećaj memorijske konsolidacije u mezijalnom temporalnom regionu, a na osnovu ranijih podataka da verbalna memorija lateralizuje u dominantnu hemisferu, gde su smeštene i jezičke funkcije, dok suprotno važi za vizuelnu memoriju.

1.2.2. Električna stimulacija ljudskog mozga

Prva električna stimulacija ljudske moždane kore u cilju njenog mapiranja, u toku operacije, urađena je u Nemačkoj na početku XX veka. Lekar Feodor Krause je koristio faradejevu struju da bi indukovao epileptične napade malim pražnjenjima, ali i da bi mapirao funkcionalni korteks oko „osumnjičenog“ regiona. Krause je prvi, i do detalja, mapirao motornu zonu u ljudskom korteksu. Nešto kasnije, Cushing, a potom i Foester nastavili su sa detaljnim mapiranjem korteksa ljudskog mozga, zahvaljujući unapređenju anestezije i mogućnosti „budne kraniotomije“ (lokalno anestetizirani i svesni bolesnici koji su kraniotomisani u intraoperativnim uslovima). Nesumnjivo najveći prodor u mapiranju ljudskog korteksa ostvario je Wilder Penfield, najpre učeći od svojih velikih učitelja (Cushinga i Foestera), a potom i u samostalnom radu u Mc Gill Inistitu u Montrealu (Kanada). Penfield je, zajedno sa neurofiziologom Jasperom detaljno mapirao regione koji služe za govor, sluh, vid, senzornu i motornu aktivnost, vestibularni korteks, sekundarnu senzornu areju, autonomne areje, proste i kompleksne psihičke odgovore i negativne motorne areje (80). Konačno sa Penfieldovim radom postalo je jasno da postoji osnovna dihotomija u funkcionalnoj organizaciji korteksa na „elokventne“ (regioni sa nekom funkcijom koja se dobija direktnom stimulacijom) (Tabela 1.1) i „neme“ (regioni čijom se direktnom električnom stimulacijom ne dobijaju bilo kakvi odgovori) zone. Naravno, iz razloga vremenskih ograničenja, nije moguće

testirati interferenciju dve ili više specifičnih funkcija prilikom stimulacije jednom elektrodom. Drugim rečima, odsustvo pozitivnog odgovora ne znači da je isključena mogućnost da elektroda interferira sa nekom funkcijom koja nije testirana. Postoje i drugi razlozi zbog kojih je odsustvo odgovora nepouzđano: intenzitet stimulusa (videti dole) može da bude nedovoljan da prekine funkciju, ili je područje koje se stimuliše nedovoljno da bi prekinulo funkciju, za koju je inače potrebna velika funkcionalna mreža. Naročito kompleksne funkcije kakve je memorija, ne mogu se dovoljno dobro testirati kortikalnom stimulacijom. Penfield je, u nastavku svog rada, elokventne zone podelio na „neophodne“ i one koje „nisu neophodne“. To praktično znači da uklanjanje tzv. neophodnih zona (primarna motorna areja, primarna senzorna areja, vizuelni korteks, prednja i zadnja govorna areja dovodi do trajnog deficita, a da je uklanjanje zona koje nisu neophodne praćeno tranzitornim poremećajima posle kojih dolazi do restitucije funkcija jer suprotna strana preuzima ulogu druge (81). Na Tabeli 1.1. prikazane su simptomatogene zone koje su opisane uz pomoć kortikalne situacije.

Tabela 1.1 Simptomatogene zone opisane kortikalnom stimulacijom (20)		
<i>Kortikalna areja</i>	<i>Lokalizacija</i>	<i>Simptom</i>
Primarna motorna areja	Precentralni girus	Tonički i/ili klonički pokreti kontralateralnih udova
Frontalno polje pokretanja očiju (FEF)	Posteriorni i lateralni deo gornjeg frontalnog girusa	Verzija očiju prema kontralateralnoj strani
Suplementarna senzomotorna areja (SSMA)	Medijalni aspekt gornjeg frontalnog girusa, paracentalnog lobulusa i cingulatnog girusa	Ipsilateralni, kontralateralni ili bilateralni tonički i/ili klonički pokreti, senzacije
Negativne motorne areje	Donji frontalni girus, neposredno ispred primarne motorne areje, mezijalni deo gornjeg frontalnog girusa	Nemogućnost pokretanja (ipsilateralno ili kontralateralno)
Prednja (Brocina) govorna areja	Pars opercularis donjeg frontalnog girusa	Prestanak govora, motorna afazija
Zadnja (Wernickeova) govorna areja	Posteriorni delovi gornjeg i srednjeg temporalnog girusa, supramarginalni girus i angularni girus	Deficiti u razumevanju
Donja temporalna govorna areja	Fuziformni girus, donji temporalni girus, parahipokampusni girus	Deficiti u razumevanju, parafazije
Vizuelne areje	Okcipitalni režanj (fissura calcarina)	Blještanje svetlosti, fosfeme (prosti odgovori), geometrijski oblici (neposredni odgovori), slike (kompleksni odgovori)

Primarna senzorna areja	Postcentralni girus	Senzacije (trnjenje i drugo) kontralateralnih delova
Sekundarna senzorna areja	Parijetalni operkulum	Ipsilateralna, kontralateralna ili bilateralna senzacija
Auditivna areja	Gornji temporalni girus (Heschlov transverzalni girus, planum temporale, srednji i prednji deo)	Proste (naročito Heschlov girus) i kompleksne auditivne halucinacije
Olfaktive areje	Insula, amigdala	Miris (često neprijatni)
Gustatorne areje	Frontoparijetalni operkulum, insula	Ukusi

Aktivacija kortikalnih regiona, bilo iktalnim pražnjenjem ili električnom stimulacijom, ne ponaša se po fenomenu „sve ili ništa“. Ovo je prvi put dokazano studijama efekta direktne električne stimulacije moždanog korteksa preko subduralnih elektroda, što suštinski blisko oponaša iktalnu aktivaciju. Postoji nekoliko faktora koji determinišu da li je stimulus u stanju da uzrokuje klinički simptom.

1.2.2.1. Intenzitet, trajanje i polarnost pojedinačnog stimulacionog impulsa

Da li će neuron da odgovori na električno polje zavisi od distribucije električnog potencijala svake ćelije. Na taj način, efekat električnog impulsa na neuralno tkivo vrlo je zavisano od količine električnog naboja (tj. intenzitet meren u voltaži ili amperaži se multiplikuje sa trajanjem pulsa) i polarnosti impulsa. Najčešće se koriste bipolarni pravougaoni pulsevi, a trajanje pulsa je obično ispod 1 ms. Nepromenljive varijable u stimulaciji korteksa su geometrija elektrode (geometrija menja električno polje), lokalizacija elektrode (nad sulkusom ili girusom) i trajanje pulsa (predefinisano na stimulatorima). Promenljiva varijabla je količina električnog pražnjenja koja se aplikuje na moždani korteks, a koja se izražava kroz intenzitet stimulusa (voltaža ili amperaža).

1.2.2.2. Frekvencija stimulacije

Pokazalo se da frekvencije između 20 i 80 Hz imaju najbolji klinički efekat. Najverovatniji razlog za to je, da je trajanje pojedinačnog postsinaptičkog ekscitatornog potencijala od 15 do 50 ms. Dakle, da bi se postigli klinički znaci frekvencija stimulacije treba da bude dovoljno visoka da bi se produkovala „vremenska sumacija“. Pojedinačni stimulusi, čak kada se aplikuju na elokventni korteks, obično su bez efekta, izuzev ukoliko nije korišćen veoma visok intenzitet (19). S druge strane, još su francuski autori, Talarach i Bancaud, sugerisali da je kod stereoelektroencefalografskih

elektroda (SEEG) stimulacija od 1 Hz bolja za izazivanje habitualnih napada i aura, a da je 50 Hz stimulacija uspešnija u detekciji „elokventnih“ i „nemih“ zona (Phillipe Kahane, lična komunikacija).

1.2.1.3. Trajanje stimulacije

Uopšteno, trajanje stimulacije koje dozvoljava vremensku sumaciju (obično između 5 i 8 sekundi) dovoljno je efikasno u izazivanju kliničkih simptoma. U ovakvim slučajevima simptomi počinju posle kašnjenja od 1 do 3 sekunde. Pored toga, usled vremenske sumacije, intenzitet simptoma ili znaka često se poveća uporedo sa dužim trajanjem stimulusa.

1.2.1.4. Korelacija iktalne kortikalne aktivacije (epileptična pražnjenja) i generisanja iktalnih simptoma

Ukoliko pretpostavimo da se aktivacija iktalnim pražnjenjem u suštini ne razlikuje od neurofizioloških principa električne stimulacije (aktivacija zavisi od intenziteta, trajanja i polarosti pojedinačnog impulsa, frekvencije stimulacije i trajanja stimulacije), možemo da objasnimo čestu opservaciju da epileptiformna aktivnost nad kortikalnim regionima ne produkuje bilo kakve simptome. Najbolji primer za ovo je odsustvo motornih simptoma kod generalizovanih šiljak-talas kompleksa od 3 Hz, koje se viđa kod dečje apsanske epilepsije. Iako EEG jasno pokazuje aktivnost nad velikom većinom mozga (pa i elokventnim arejama kakva je primarna motorna areja), u ovom sindromu se ne uočava klonička motorna aktivnost. Ovo je, najverovatnije, što intenzitet ili frekvencija (ili obe) nisu dovoljne da bi se dobila simptomatologija pojedinih delova korteksa. Dakle, činjenica da iktalna aktivacija kortikalne areje ne proizvodi iktalne simptome ne znači neminovno da se radi o neelokventnom području. Ovo objašnjava zašto pojedine studije koje pokušavaju da determinišu simptomatogenu zonu samo na osnovu iktalnog obrasca snimljenog invazivnim EEG-om nisu pouzdane (19).

1.2.3. Klaster analiza semioloških znakova

Sa uvođenjem video-EEG monitoringa u svakodnevnu rutinsku kliničku obradu bolesnika sa epilepsijom, učinjen je ogroman napredak u analizi semioloških osobina epileptičnih napada. Uz pomoć ove metode, konačno, su sami epileptični napadi iz sfere anamneze došli pod direktan uvid kliničara – epileptologa, a mogućnost snimanja i

ponovnog pregledavanja načinila je kliničko istraživanje u epileptologiji minucioznijim i sveobuhvatnijim. Klaster analiza je napravljena u više centara koje ćemo u nastavku, zbog svog značaja, predstaviti u podnaslovima.

1.2.3.1. Švajcarska studija

Inovativni metod stastičke analize klastera simptoma i sekvence pojavljivanja simptoma tokom epileptičnog napada primenio je Wieser (1983). Tada je u analizi na 23 operisana bolesnika sa epilepsijom temporalnog režnja, kod kojih su uporedo analizirani i zapisi iktalnog invazivnog EEG-a sa subduralnih gridova plasiranih kod ovih bolesnika, demarkirano ukupno 68 simptoma u 11 kategorija. Bazirano primarno na iktalnom EEG početku i obrascu širenja, autor je zaključio da postoji pet različitih tipova „psihomotornih napada“, što je u tadašnje vreme bila terminologija rezervisana za napade koji se karakterišu izmenama stanja svesti i motorikom drugačijom od generalizovanih epileptičnih napada, a koji mogu da potiču iz temporalnog ili frontalnog režnja: 1) unilateralni temporobazalni limbički napadi; 2) temporopolarni napadi; 3) posteriorni temporalni neokortikalni napadi; 4) operkularni napadi; i 5) frontobazalni-cingulatni napadi. Međutim, rezultati Wieserove analize nisu bili reprodukovani, a velike kritike trpela je i njegova metodologija. Naime, studija je podrazumevala zaključivanje na osnovu invazivnog EEG-a sa subduralnih elektroda, a populaciju je sačinjavao visoki procenat bolesnika koji nisu ušli u punu remisiju napada posle operacije (43%).

1.2.3.2. Američke studije

Gradeći svoju hipotezu na istim postulatima kao i Wieser, autori sa Klivlenske klinike u Ohaju su u svojoj studiji koristili isključivo bolesnike koji su ušli u punu remisiju napada posle operativnog lečenja (50). Oni su, pored toga, iz analize izbacili podatke dobijene EEG-om (bilo sa poglavine ili invazivnom metodom – subduralnim gridovima), najpre zbog toga što postoji ozbiljna prostorna ograničenost EEG-a u oba slučaja (EEG sa poglavine zahteva aktivaciju najmanje 10 cm² korteksa za registrovanje (82), a subduralni gridom najčešće ne može da se pokrije veliki deo korteksa i implantacija je gotovo uvek jednostrana). U ovoj studiji uključen je 31 bolesnik kod kojih je invazivnim EEG-om ustanovljen početak napada iz mezijalnog i bazalnog temporalnog regiona u 70% slučajeva, simultano iz mezijalnog i lateralnog temporalnog

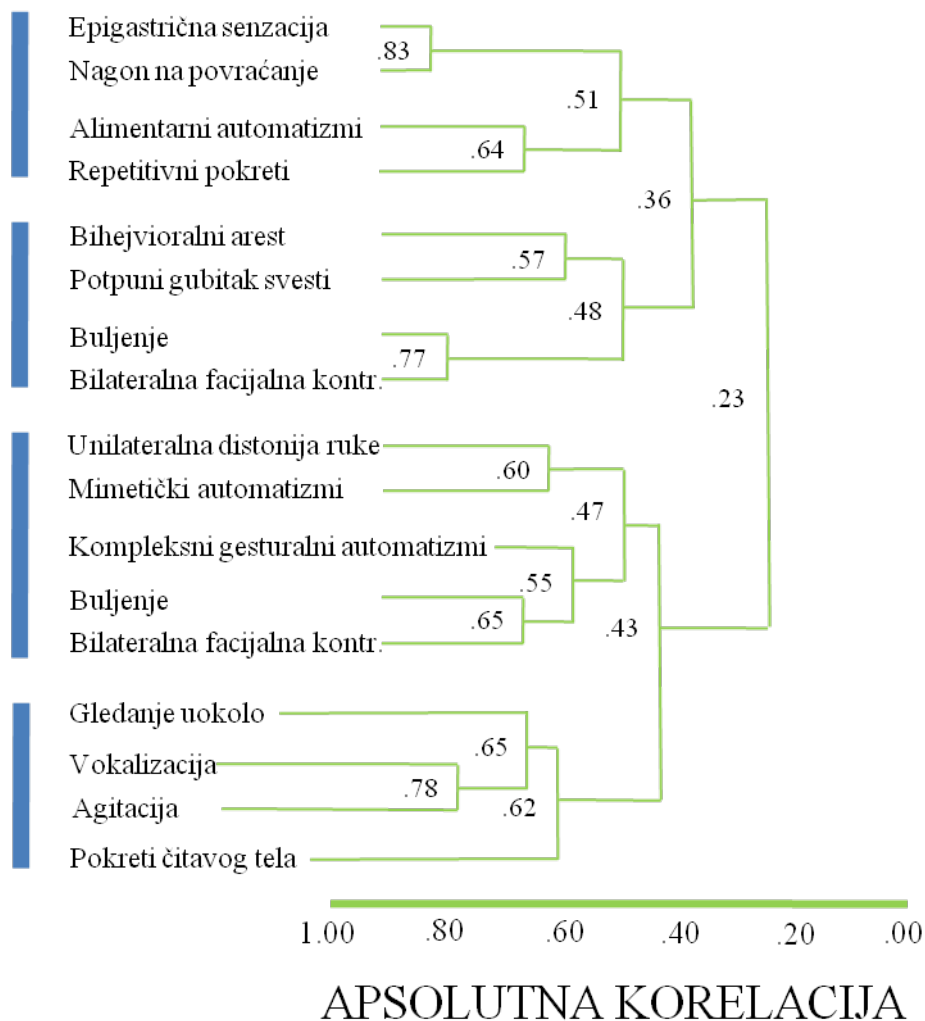
regiona kod 20% i kod preostalih 10% izolovan iz lateralnog temporalnog korteksa. U analizu je uzet 91 napad, s tim, da su iz analize isključeni napadi kod kojih je postojala brza sekundarna generalizacija (unutar 15 sekundi). Prateći doktrinu semiološke škole koja je otpočeta u njihovom centru, autori su semiološke osobine registrovali nezavisno od EEG-a. Prikaz iktalnih simptoma i znakova koji su bili analizirani u ovom radu prikazan je na Tabeli 1.2.

Tabela 1.2. Iktalni simptomi i znaci korišćeni u klaster analizi Kotagala i sar (1995)		
Broj	Aure	Definicija
01	Somatosenzorna	Lokalizovana senzacija utrnulosti, peckanja, hladnoće, bola
02	Vizuelna	Vizuelna iluzija ili halucinacija
03	Auditivna	Tinitus, glasovi ili muzika
04	Vertiginozna	Vrtoglavica i nestabilnost
05	Olfaktorna	Miris
06	Gustatorna	Ukus
07	Senzacija čitavog tela	Senzacije koje se javljaju u čitavom telu
08	Cefalična	Senzacije koje se javljaju u glavi
09	Epigastrična	Senzacija koja se javlja u epigastrijumu i ima ascendentni tok
10	Strah	Osećaj naglog straha
11	Deja vu	Izmenjena percepcija da je okruženje neobično poznato
	Motorni znaci	
12	Bihejvioralni arest	Imobilnost, zamrznut pogled bez treptanja i bez pokreta tela
13	Buljenje	Retrakcija očnih kapaka ne neizbežno sa zamrznutim pogledom
14	Verzija	Forsirani, nevoljni tonički i klonički pokret glave i očiju
15	UL lice distonično	
16	UL lice tonično	
17	UL lice klonično	
18	UL ruka distonično	
19	UL ruka tonično	
20	UL ruka klonično	
21	UL noga distonično	
22	UL noga tonično	
23	UL noga klonično	
24	BL lice distonično	
25	BL lice tonično	Produžena kontrakcija mišića lica
26	BL lice klonično	
27	BL ruka distonično	
28	BL ruka tonično	
29	BL ruka klonično	
30	BL noga distonično	
31	BL noga tonično	

32	BL noga klonično	
33	GTKN	Generalizovan toničko-klonički napad
	Automatizmi	
34	Perseverativni	Kontinuiranost radnje inicirane pre početka napada
35	Alimentarni	Žvakanje, mljackanje, gutanje
36	Mimetički	Treptanje, grimasiranje, smeškanje
37	Repetitivni (ruke)	Repetitivno trljanje, hvatanje, maženje rukama
38	Gledanje uokolo	
39	Pokreti čitavog tela	Okretanje, sedanje, pokreti nogama, hodanje
40	Kompleksni gesturalni	Stereotipne kompleksne radnje (sveobuhvatnije od 37.)
	Govor	
41	Prestanak govora	Nemogućnost govora uprkos jasnim pokušajima
42	Pozitivni govor	Identifikujući izgovoreni jezik
43	Vokalizacija	Dugi zvuci koji nemaju karakter govora
	Ponašanje	
44	Anksioznost/agitacija	Ansiozna ekspresija, sa ili bez nemira (subjektivno)
45	Agresivnost	Nasilje upravljeno na osobu ili predmet
46	Smejanje/plakanje	
	Svest	
47	Potpuni gubitak svesti	
48	Parcijalni gubitak svesti	
49	EEG napad	Snimljen subduralnim ili elektrodama sa poglavine
	Autonomni	
50	Nagon na povraćanje	
Legenda: UL (unilateralno); BL (bilateralno)		

S obzirom da su autori analizirali samo temporalne napade, deo napada koji je prema semiologiji označavao širenje u suprasilvijske regione izostavljan je iz analize. Deo napada koji je ušao u analizu, potom je, podeljen u tri jednaka dela prema dužini (prosečno je trećina analiziranog dela napada iznosila 10 do 15 s) da bi se determinisalo kada pojedini delovi simptoma počinju. Mogućnost udruženog pojavljivanja simptoma analizirana je pojedinačno primenom Fisherovog ekzaktnog testa. U pokušaju da se dobija smisleni broj simptoma za klaster analizu, izabrarano je 17 simptoma (svaki se pojavljivao barem u sedam slučajeva). Najčešći simptomi bili su: epigastrična senzacija (15%), bihevioralni arest (36%), buljenje (10%), verzija (15%), unilateralna distonija ruke (15%), unilateralni klonizmi lica (9%), bilateralni tonički grč lica (9%), bilateralni klonizmi ruku (15%), bilateralni tonički grč ruku (10%), generalizovani napad (23%), alimentarni automatizmi (70%), mimetički automatizmi (24%), repetitivni automatizmi ruku (69%), gledanje uokolo (58%), pokreti čitavog tela (58%), kompleksni gesturalni automatizmi (14%), pozitivni govor (14%), vokalizacija (23%), agitacija(anksioznost

(11%), kompletni gubitak svesti (79%), parcijalni gubitak svesti (45%), nagon na povraćanje (10%). Da bi se bolje delineirali počeci simptoma, analizirani deo napada je podeljen na 15 jednakih vremenskih delova, te ukoliko bi se dva simptoma našla u istom vremenskom intervalu, shvaćeni su kao simultani početak. Za potrebe sekvenciranja simptoma u analizu je uzet „najbolji“ napad (napad koji sadrži najviše informativnih semioloških simptoma i znakova). Bihejvioralni arest počinje skoro uvek u prvoj trećini napada, dok buljenje može da se vidi u prvoj ili srednjoj trećini napada. Alimentarni automatizmi ili automatizmi ruku počinju, takođe, u prvoj trećini napada. Što se pojavljivanja znakova u parovima tiče autori su našli zanimljive rezultate: epigastrična aura visoko koreliše sa nagonom na povraćanje, buljenje koreliše sa bilateralno facijalnom toničnom kotrakcijom, unilateralna distonična posturalnost ruke koreliše sa pokretima čitavog tela ili automatizmima suprotne ruke, alimentarni automatizmi sa mimetičkim automatizmima, repetitivni automatizmi ruku sa gledanjem uokolo, iktalni govor sa parcijalnim gubitkom svesti i kompleksni gesturalni automatizmi sa agitacijom/anksioznošću. Klaster analiza pokazala je da postoji „tendencija“ za formiranjem sledećih subklastera: 1) epigastrična aura, iktalni nagon na povraćanje, alimentarni ili automatizmi ruke; 2) bihejvioralni arest, potpuni gubitak svesti, buljenje i bilateralna facijalna kontrakcija; 3) unilateralna distonična posturalnost ruke, mimetički automatizmi, kompleksni gesturalni automatizmi, iktalni govor i parcijalni gubitak svesti; i 4) gledanje uokolo, agitacija, vokalizacija i pokreti čitavog tela (Slika 1.3.).



Slika 1.3. Rezultati klaster analize 91 „psihomotornog“ napada sa početkom u temporalnom režnju korišćenjem kompletnog linkidža (linkage). Iako se simptomi „klasteruju“ vrlo gusto ($R > 0,23$), vide se 4 podklastera (50).

Autori su, pored osnovnog klastera, dobili i subklaster koji su specifični za desnu hemisferu: 1) epigastrična senzacija, iktalno povraćanje, bihevioralni arest, gledanje uokolo, pokreti čitavog tela, mimetički automatizmi i kompleksni gesturalni automatizmi i 2) buljenje, bilateralna facijalna tonička kontrakcija, vokalizacija, distonična posturalnost ruke, oroalimentarni i automatizmi ruku, iktalni govor i agitacija/anksioznost.

U ovoj minucioznoj klaster analizi napada koji potiču iz temporalnog režnja autori su determinisali sekvence pojavljivanja simptoma: bihevioralni arest → alimentarni automatizmi → repetitivni automatizmi gornjih ekstremiteta → gledanje uokolo. Ovi simptomi bili su prisutni kod 70/91 analiziranog napada. Dva od ovih simptoma u gore

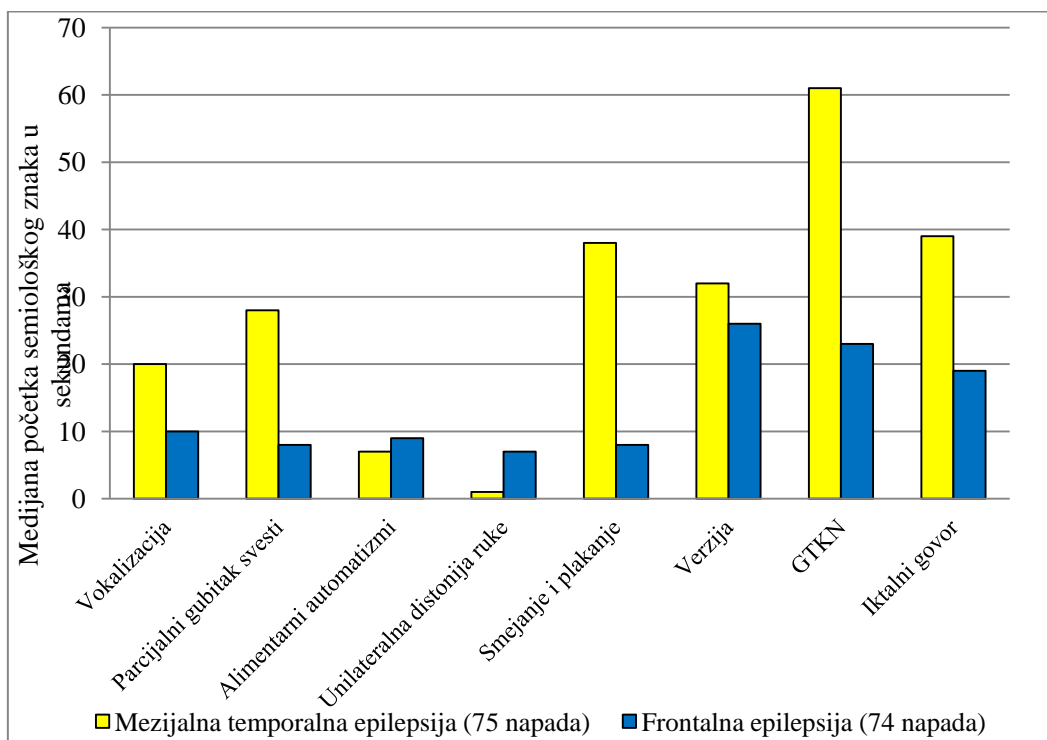
opisanom redosledu viđena su kod 73% napada i tri ili više simptoma kod 38,5% napada.

Ista grupa je nekoliko godina kasnije upoređivala statističkom analizom iktalnu semiologiju kompleksnih parcijalnih napada iz frontalnog režnja sa istim napadima koji potiču iz temporalnog režnja (83). Za potrebu ove studije autori su isključili napade koji potiču iz perirolandičkog korteksa i suplementarne motorne areje, s obzirom, da se ovakvi napadi mogu jasno razlikovati u odnosu na napade iz temporalnog režnja. U ovom, kao i u prethodnom radu koji je obuhvatao statističku obradu semioloških osobina (50), autori su koristili isključivo bolesnike koji su ušli u punu remisiju napada. Tako je u finalnu analizu ušlo 14 bolesnika koji su godinu dana posle operacije bili bez napada, što je 40% dotadašnje serije sa Klivlendske klinike u 18-ogodišnjem periodu. Semiologija ovih bolesnika upoređivana je sa semiologijom 28 bolesnika sa mezijalnom temporalnom epilepsijom koji su, takođe, imali identičan ishod kao i gore navedena grupa frontalnih epilepsija. Ukupno 11 bolesnika je imalo leziju u frontalnom režnju (6 kortikalnu displaziju, 2 hamartom, 1 disembrioplastični neuroepitelijalni tumor, 1 niskogradusni astroцитom, 1 meningoangiomatozu, 1 cističnu encefalomalaciju, 2 infarkte mozga). U celokupnu analizu uzete su semiološke osobine 74 napada iz grupe frontalnih epilepsija i 75 napada iz grupe mezijalnih temporalnih napada.

U ovoj analizi su korišćene sve semiološke osobine koje je ova grupa koristila u prethodnoj analizi temporalnih napada (50) (Tabela 1.2), a pored ovih u analizu je uvršteno još 8 semioloških znakova: neforsirano okretanje očiju ili glave levo ili desno, klonički pokreti glave, vertikalni pokreti glave u vidu afirmativne gestikulacije, mioklonički trzajevi glave, hipermotori napad (kompleksni pokreti udova ili trupa kao što je npr. pokreti nalik okretanju pedala), kompleksni motori napad, dilatirane pupile i ušmrkavanje. Komparativno su kod obe grupe (frontalnih i temporalnih napada) analizirane sledeće varijable: 1) trajanje napada i broj simptoma i znakova u napadu, 2) učestalost pojavljivanja pojedinih simptoma i znakova, 3) vreme početka simptoma i znakova, 4) relativno vreme početka simptoma i znakova, 5) sekvenca pojavljivanja simptoma i znakova i 6) klaster analiza.

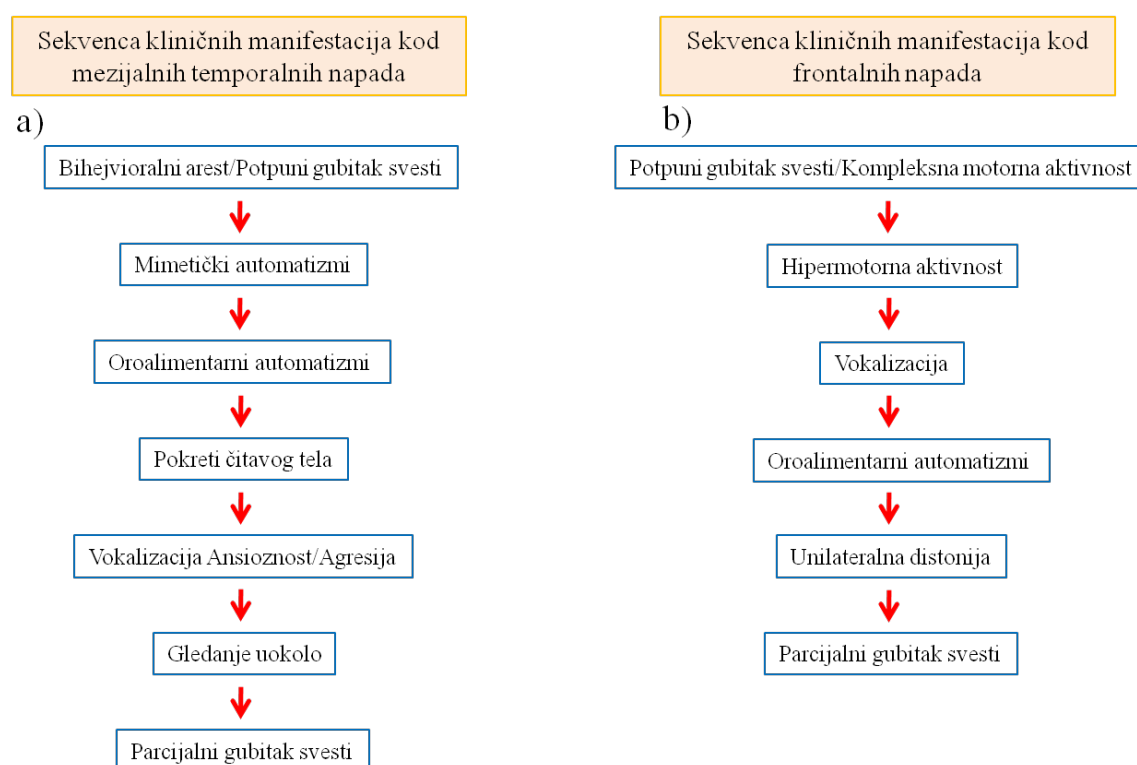
Autori su pokazali, u svojoj analizi komparacije semioloških osobina, da su napadi iz temporalnog režnja duži u odnosu na napade iz frontalnog režnja, ali da ova razlike nije statistički značajna. Takođe je pokazano da napadi iz temporalnog režnja

sadrže veći broj simptoma i znakova (prosečno 8) u odnosu na napade iz frontalnog režnja (prosečno 5) (83). U istom radu nađeni su vrlo zanimljivi rezultati koji mogu imati kliničku implikaciju. Pokazano je da su epigastrična aura, alimentarni automatizmi, repetitivni automatizmi gornjih ekstremiteta, gledanje uokolo i kompleksni gesturalni automatizmi značajnije češći semiološki znaci kod mezijalnih temporalnih epilepsija. Iktalno povraćanje i automatizmi sa očuvanom svesću nađeni su isključivo kod slučajeva mezijalne temporalne epilepsije. S druge strane, svega tri semiološka znaka bila su značajnije češća kod frontalnih epilepsija u odnosu na mezijalne temporalne epilepsije: buljenje sa retrakcijom očnih kapaka, smejanje ili plač i aura koja se sastojala od nedovljno definisanog osećaja u čitavom telu. Hiperomotorni napadi nađeni su ekskluzivno kod bolesnika s frontalnom epilepsijom. Donekle je začuđujući nalaz da su generalizovani toničko-klonički napadi češći u grupi sa mezijalnom temporalnom epilepsijom, jer, takav nalaz u nekoliko postoperativnih serija predstavlja loš prediktor ishoda u slučaju resekcija u temporalnom režnju (84). Ovo bi značilo da su bolesnici sa čestim generalizovanim toničko-kloničkim napadima verovatno iz grupe ekstratemporalnih epilepsija. Odnos vremenskog nastanka semioloških znakova za jednu i drugu grupu prikazan je na Slici 1.4.



Slika 1.4. Medijana početka semiološkog znaka kod temporalnih i frontalnih epilepsija (83)

Neki znaci kao što su parcijalni gubitak svesti (9,5 s vs. 20 s), gledanje uokolo (4,5 s vs. 18 s), vokalizacija (10,5 s vs. 20,5 s), i sekundarni generalizovani tonički-klonički napad (18 s vs. 62 s) javljali su se ranije kod napada iz frontalnog režnja u odnosu na napade iz temporalnog režnja. Buljenje sa retrakcijom očnih kapaka i kompleksna motorna aktivnost javljali su se, skoro uvek, na samom početku napada kod bolesnika sa frontalnom epilepsijom, a u grupi sa mezijalnom temporalnom epilepsijom ovo je bio slučaj u prvoj ili drugoj trećini napada. Sekvenca kliničkih manifestacija kod mezijalnih temporalnih napada i frontalnih napada prikazana je na Slici 1.5.



Slika 1.5. a) Dve ili više ovakvih kliničkih manifestacija javilo se kod 56% analiziranih napada iz temporalnog režnja. b) Dve ili više ovakvih kliničkih manifestacija pojavilo se kod 59% analiziranih napada iz frontalnog režnja (83).

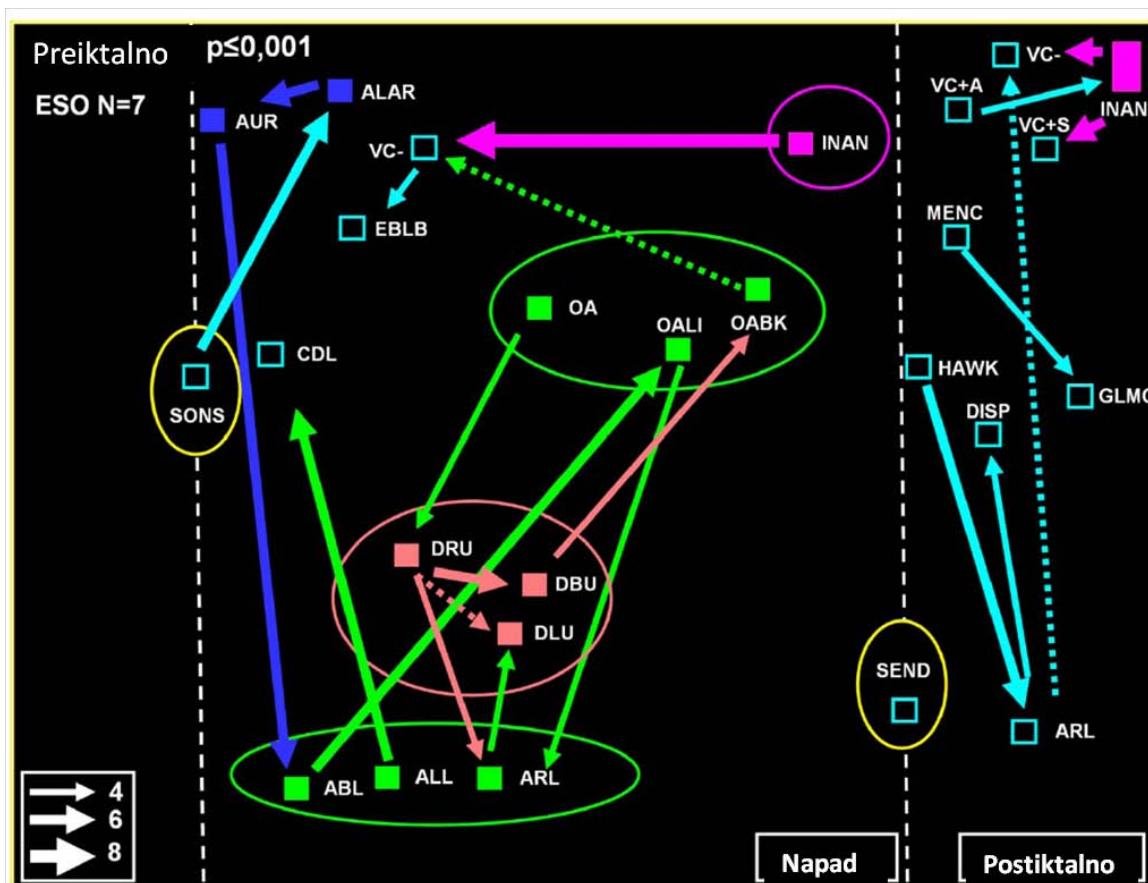
1.2.3.3. Brazilska studija

Verovatno statistički najzahtevnija i najminucioznija klaster analiza semioloških osobina epileptičnih napada urađena je u centru u Sao Paulu (85). Ovo je, zapravo, bila prva neuroetološka studija u kliničkoj epileptologiji (neuroetologija – evolucion i komparativni pristup proučavanju ponašanja i postojeće kontrole centralnog nervnog sistema). Za potrebe ove računarske neuroetološke studije u analizu je uključeno 42

epileptična napada, kod samo sedam bolesnika sa epilepsijom temporalnog režnja koji su ušli u punu remisiju posle operativnog tretmana. Za potrebe ove studije u analizu su ušle praktično sve bihejvioralne promene koje su ispitivači registrovali u 42 napada koje su analizirali (ukupno 198 semioloških znakova). Semiološki znaci su u ovoj studiji, za razliku od studija sa Klivlendske klinike (50,83), međusobno isključivani u jedinici vremena (mio je moguć samo jedan znak u jedinici vremena). Analiza „sekund po sekund“ svih semioloških karakteristika snimljenih napada ušla je u statističku analizu, za tu namenu, posebno dizajniranog software-a (Ethomatic). Svi rezultati su prikazani na grafikonima na kojima su bihejvioralni aspekti (semiološki znaci) predstavljeni pravougaonicima sa dimenzijama koje odgovaraju dužini trajanja simptoma i učestalosti javljanja istih, dok su kalibracioni obrasci (strelice) zavisno od debljine označavale moguću statističku povezanost dva simptoma (statistički značajan χ^2 test ili tzv. „dijade“ semioloških znakova).

U grupi analiziranih bolesnika u ovom radu dva bolesnika su imala desnostranu i pet levostranu temporalnu epilepsiju. Autori su testirali svoj metod na ukupno 7 napada kod jednog bolesnika (Slika 1.6.): iktalni period je obično počinjao sa pritiskom na dugme za predosećaj napada (ALAR), na taj način obeležavajući auru (AUR). Bolesnik nije bio u stanju da izvršava komande osoblja (INAN) govorom ili motornom aktivnošću (negativne verbalne komande VC-), što sugerise na gubitak svesti. Glavno iktalno ispoljavanje bili su oralni automatizmi i automatizmi donje polovine tela i distonija gornje polovine tela. Distonija počinje u desnoj ruci (DRU), propagira se u levu ruku (DLU) i potom postaje bimanuelna (DBU). U ovom radu je, takođe, opservirana interakcija između automatizama i drugog ispoljavanja. Sledeći znaci imaju značajnu povezanost sa oralnim automatizmima: nespecifični oralni automatizmi (OA), sa distonijom desne ruke (DRU); bimanuelna distonija (DBU) sa oralnim automatizmima u vidu formiranja usana nalik kljunu (OABK); automatizmi nogu sa oralnim automatizmima gde se usne uvrću put unutra (OALI); OALI sa automatizmima desne noge (ARL) ($p < 0.001$); i OABK sa VC-. U postiktalnoj interakciji sa osobljem analizom je sugerisano da je deo vremena bolesnik neresponzivan (VC-), ali delom vremena odgovara na pitanja govorom (VC+S). U ovom periodu viđena je i interakcija između mentalne konfuzije (MENC) i globalnih pokreta (GLMO), između automatizama desne noge (ARL) i disfazije (DISP) i drugo. Zanimljiva osobina ovakve

metodologije je, prema autorima, i ta da je moguće studirati neuronalne krugove koji „podupiru“ bihevioralne sekvence, a na osnovu jake interakcije između dijada. Npr. kao što se može videti na Slici 1.6., reverberantne interakcije između ponašanja gde se ubraja aura, automatizmi donje polovine tela, oralni automatizmi, distonija desne i leve ruke, mogu da reflektuju posebne propagacione puteve jer se ovakva sekvenca javlja u nekoliko napada.



Slika 1.6. Grafikon predstavlja sumaciju sedam napada kod bolesnika sa levostranom temporalnom epilepsijom. Preiktalni period je predstavljen levo, iktalni u sredini i postiktalni desno. Pravougaonici predstavljaju ponašanje gde visina označava frekvenciju i dužina srednju vrednost trajanja datog ponašanja. Strelice između pravougaonika označavaju statističke interakcije između parova ponašanja. Prikazane su samo signifikantne interakcije; debljina strelica 4 označava nivo značajnosti reda $p < 0.001$, strelica 6 reda $p < 0.0001$ i strelica 8 reda $p < 0.00001$. Ponašanja bez statistički značajne povezanosti sa drugim nisu prikazana. Načinjene su tri različite analize: a) svim ponašanjima, b) isključujući ponašanje koje proističe sa interakcijama sa osobljem (ružičasti pravougaonici) i c) isključujući b i odgovore bolesnika. Isprekidane linije predstavljaju interakcije koje proističu iz b i c analize. Skraćenice: SONS – početak napada, CDL – devijacija glave ulevo, ABL – automatizmi nogu, ALL – automatizmi leve noge, EBLB – bilateralno treptanje, SEND – kraj napada, Opis ostalih skraćenica dat je u tekstu gore.

Autori, koji su klasterovanje simptoma i znakova tokom epileptičnih napada u vrlo homogenoj grupi hirurški lečenih epilepsija temporalnog režnja analizirali primenom neuroetološkog softvera, zaključili su da je neuroetološki metod jednako

dobar na humanom, kako je ranije pokazano i na animalnom modelu. Autori su zaključili da neuroetološka analiza omogućava preciznu identifikaciju simptoma i znakova sa lateralizacionom vrednošću, čak i u maloj grupi napada. Na ovaj način autori su sugerisali praktičnu vrednost ovakve analize. Ipak, nekoliko jasnih ograničenja u velikoj meri otežava koherentniji pristup analizi epileptičnih napada. Najpre, u neuroetološkoj analizi analizira se jedna sekvenca za drugom, i prema definiciji jedna isključuje drugu (software podrazumeva da se jedno „ponašanje“ završilo i da počinje drugo). Ovo u kliničkom radu nije slučaj, jer je propagacija napada odgovorna za nove simptome, dok se drugi po pravilu nastavljaju jedno izvesno vreme. Pored toga, veoma veliki problem u neuroetološkom pristupu je visoka interindividualna razlika behjevioralne ekspresije tokom epileptičnih napada. Međutim, ono što definitivno predstavlja prednost u odnosu na druge studije koje su se bavile klaster analizom znakova unutar epileptičnih napada (50,86,83), jeste da se u neuroetološkom modelu u obzir uzimaju sve promene ponašanja, dok se u drugim studijama analiza zasniva samo na grupi simptoma i znakova koji su već etablirani u literaturi. Npr. tokom sastavljanja „rečnika ponašanja“ autori iz brazilskog epileptološkog centra u Sao Paulu su oralne automatizme podelili na čak 10 različitih formi, iako je teorijski značaj ovakve podele sasvim dubiozan. Ipak, na ovaj način, potencijalno se mogu otkriti brojni novi znaci čije bi prepoznavanje imalo praktičan značaj.

1.2.3.4. Engleska studija

Grupa autora analizirala je semiološke osobine 352 epileptična napada kod 252 bolesnika kroz statističku klaster analizu, i upoređivala ih sa neuroradiološkim rezultatima (86). Ovi autori su regrutovali bolesnike za svoju studiju na osnovu „snažnog dokaza o fokalnom početku“ koji je podrazumevao upotpunjenje jednog ili više iz liste sledećih kriterijuma i po datom redosledu: i) fokalna epileptogena strukturna lezija identifikovana na kompjuterizovanoj tomografiji mozga (KT) ili magnetnoj rezonanci mozga (MR); ii) iktalni EEG nalaz sa obrascem koji ukazuje na fokalni početak napada; iii) interiktalni EEG nalaz sa pojavom fokalnih šiljaka; i iv) klinički početak sa simptomima koji sugerišu na fokalnu epileptičnu aktivnost. Preko 70% njihovih subjekata u analizu je ušlo na osnovu kliničke slike (84 bolesnika) i neuroradiološkog nalaza (74 bolesnika). Selekcioni kriterijumi nabrojani gore uzeti su kao pojedinačni i nezavisni, a ne kao konkordantni i zavisni (konkordantnost nalaza je

ustaljena praksa dokazivanja fokalnosti u epileptološkim centrima koji su orijentisana prema hirurškom lečenju), radi izbegavanja preterane selekcionisanosti subjekata i što boljeg „imitiranja“ opšte neurološke prakse. Ova studija je urađena prospektivno na taj način što se, posle identifikacije bolesnika, prikupljanju podataka o semiološkim osobinama napada pristupalo kroz polustrukturisani upitnik koji su popunjavali bolesnici i svedoci odnosno očevici napada. Od 278 bolesnika koji su inicijalno regrutovani za potrebe studije 26 bolesnika ispalo je iz detaljnije analize zbog nedostupnosti opisa napada od očevidaca (18), ulaska u dvogodišnju punu remisiju epileptičnih napada (4) ili nedovoljnosti podataka koji podržavaju dijagnozu fokalne epilepsije u daljem toku studije (4). Na ovaj način 252 subjekta ušlo je u finalnu analizu. Kod ukupno 226 bolesnika (90%) podaci o semiološkim osobinama napada prikupljeni su iz polustrukturisanog upitnika koji je specijalno sačinjen za potrebe ove studije, a kod ostalih 26 bolesnika podaci o semiologiji napada dobijeni su analizom video-EEG monitoringa. Kod nekih bolesnika, koji su anamnestički davali podatke o dve vrste napada, autori su uzeli u razmatranje dve vrste samo ukoliko bi se oni dramatično razlikovali u početnim simptomima. Uzimajući to u obzir, ukupno 352 napada je dokumentovano u kohorti od 252 bolesnika. Autori su pre otpočinjanja statističke analize, najpre, pristupili proceni validnosti upitnika tako što su upoređivali rezultate opisa dobijenog kroz upitnik sa analizom epileptičnog napada snimljenog video-EEG monitoringom kod ukupno 15 napada. Razlika od samo 10% od 780 varijabli u interpretaciji između dva metoda (anamnestički podaci dobijeni upitnikom vs. analiza video-EEG monitoringom) za autore je predstavljala dobar dokaz o validnosti polustrukturisanog upitnika.

U ovoj studiji ukupno 52 varijable su ušle u klaster analizu. Semiološke osobine označene su kao ordinalne varijable na osnovu vremena javljanja simptoma, odnosno znakova, a one semiološke osobine koje nisu bile prikazane u analiziranim napadima imale su oznaku 0. Statistička klaster analiza je urađena na SPSS softveru koristeći Euklidove kvadratne razdaljine sa 52 varijable, a validacija analize obavljena je kroz tzv. „brzi klaster“ na SPSS+PC softveru sa determinisanjem broja klastera na 25 (interna validacija) i upoređenjem sa „čistim“ slučajevima temporalne i frontalne epilepsije (eksterna validacija). U oba slučaja validacije postignut je visoki procenat

preklapanja čime je potvrđeno da je inicijalni postupak analize sa naučne strane opravdan.

U ovoj studiji ukupno je identifikovano 14 različitih kliničkih tipova epileptičnih napada na osnovu klaster analize (Tabela 1.3)

Tabela 1.3. Prikaz rezultata različitih tipova epileptičnih napada na osnovu klaster analize (86)			
Grupa (broj slučajeva)	Lokacija lezije	Interiktalni EEG šiljci	Iktalni EEG početak
1. Olfaktorni/gustatorni/strah (31)	T 10, F 2	T 11, F 1	T 8
2. Apsansi (57)	T 16, F 6	T 11, F 10	T 2, F 3
3. Iskustveni (33)	T 14, mFP 4	T 7, FT 5	T 4, F 1
4. Vizuelni (16)	T 6, F 4	T 4, F 1, M 4	FT 2, T 1
5. Verzioni/posturalni (74)	LPM 18, FP 4	F 19, C 4,	FC 7
6. Somatosenzorni (26)	PC 7, LPM 4	T 3, F 2, C 4	C 1
7. Jacksonovi klonički (14)	F 4, P 1	FC 3	FC 1
8. Motorno agitirani (30)	OF 7, FP 7	F 4, C 2	F 1
9. Generalizovani motorni (47)	T 5, F 9	T 3, F 11	F 7, FT 2
10. Auditivni (2)	T 1	-	T 1
11. Hipotonički (6)	T 1, F 1	G 4	-
12. Fokalno paretički (2)	LPM 2	-	-
13. Kompleksni parcijalni (6)	T 1, F 1	F 2, FT 1	G 3
14. Izolovani trzajevi (8)	F 1	FC 2	G 1

Legenda: T-temporalno, F-frontalno, mFP-mezijalno frontoparijetalno, FT-frontoparijetalno, M-mešano, LPM-lateralno premotorno, FP-frontoparijetalno, C-centralno, FC-frontocentralno, PC-pericentralno, P-parijetalno, OF-orbitofrontalno, FP-frontopolarno, G-generalizovano

1.2.3.4.1. Epileptični napadi predominantno vezani za temporalni režanj

Autori su u napade vezane za temporalni režanj prema klaster analizi semioloških znakova uvrstili 4 moguće grupe: napadi sa olfaktivnom/gustatornom/ili afektivnom simptomatologijom (strah), apsanski napadi bez predosećaja, iskustveni napadi i vizuelni napadi. U ovoj grupi autori su identifikovali bimodalnu distribuciju postiktalnog oporavka, gde su se brže oporavljali bolesnici koji su imali „apsansne“ napade, dok su oni sa motornom simptomatologijom imali nešto usporeniji oporavak u osnovnu aktivnost. Zanimljivo je, da je na statistički značajnom nivou pokazano da „apsanski“ nastavak napada nije bio karakterističan za leziju u frontalnom režnju posle inicijalnih subjektivnih tegoba (aura), a da je sasvim suprotno, u visokom procentu pokazano da je takav nastavak vrlo verovatan ukoliko je lezija locirana u temporalnom režnju.

1.2.3.4.1.1. Napadi sa olfaktivnim/gustatornom/ili afektivnom simptomatologijom (strah)

Ova grupa je viđena kod 30 bolesnika. Polovina ovih bolesnika imala je izražen osećaj straha i epigastričnu senzaciju. Kod svih ovih bolesnika osećaj straha je dovodio do ispoljavanja kroz ponašanje bilo verbalno, mimičnom ekspresijom ili ponašanjem potrebe emocionalne podrške od očevidaca i svedoka napada. Druga polovina je imala napade sa olfaktivnom i gustatornom aurom. Najčešće su se ovi napadi nastavljali prestankom motorne aktivnosti (44%) i potom nastavkom manjih motornih fenomena. U grupi sa ovom aurom naročito često i statistički značajno bilo je bledilo i širenje zenica. Takođe, u ovoj grupi značajno ređe viđena je sekundarna generalizacija. Velika većina lezionih slučajeva bila je u temporalnom režnju hipokampusno ili ekstrahipokampusno (10 bolesnika), ali su bila i dva slučaja lezije u frontalnom režnju (mezijalno frontalno i lateralno frontalno).

1.2.3.4.1.2. Apsansi bez predosećaja

Ova podgrupa epileptičnih napada viđena je kod 56 bolesnika. Zanimljivo je, da se kod jedanaest napada klinička slika prema opisu od očevidaca nije razlikovala od klasičnog „petit mal“ napada, a na osnovu kratkoće napada (<30 sekundi), odsustva aure i fokalnih znakova i neposrednog oporavka. U ovoj grupi 16 bolesnika je imalo leziju u temporalnom režnju (hipokampusno ili ekstrahipokampusno) i 6 bolesnika je imalo mezijalnu frontalnu ili orbito-frontalnu leziju.

1.2.3.4.1.3. Iskustveni napadi

Kod 30 bolesnika epileptični napadi su počeli sa iskustvenom simptomatologijom. U nastavku je 45% bolesnika imalo napad koji se karakterisao odsustvom svake motorne aktivnosti, a kod nešto manje bolesnika napad je dalje evoluirao u toničku posturalnost nekog ekstremiteta. I u ovoj grupi je zabeležena vegetativna simptomatologija (preko 45% bolesnika). Kod 13 bolesnika u ovoj grupi detektovana je lezija u temporalnom režnju (hipokampusno i ekstrahipokampusno). Kod tri bolesnika registrovane su lezije u frontalnom režnju: mezijalno frontalno sa zahvatanjem prednjeg cinguluma, orbitofrontalno i frontopolarno. Kod dva bolesnika postojala je zahvaćenost frontoparijetalnog regiona (cinguluma ili perisilvijevog regiona). U ovoj studiji pokazano je da su pojedini fenomeni specifičniji za temporalni režanj (dèjà vu) dok su drugi („out of body experience“ – doživljaj izlaska iz sopstvenog tela) nešto specifičniji

za ekstratemporalni režanj, ali su se autori ogradili od specifičnih zaključaka malim brojem analiziranih bolesnika. Lokalizacija i pripisivanje „sebe“ iluzornom telu koje je u ekstrakorporalnoj poziciji poznata je osobina „doživljaja izlaska iz sopstvenog tela“. Ovaj autoskopski fenomen poznat je kao posledica aktivacije spoja temporalnog i parijetalnog korteksa u desnoj hemisferi (angularni girus, posteriorni deo superiornog temporalnog girusa, inferiorni deo postcentralnog girusa desne hemisfere) (87).

1.2.3.4.1.4. Vizuelni napadi

Ukupno 15 bolesnika imalo je vizuelne napade. Vizuelni napadi karakterisali su se vizuelnim simptomima: uniformne halucinacije kod 4, formirane halucinacije kod 6, makropsija ili mikropsija kod 3 i druge vizuelne abnormalnosti kod ostalih 3 bolesnika. Najčešći obrazac nastavka napada bio je gubitak svesti bez motorike („apsansi“) ili tonička posturalnost nekog od udova bez obzira na incijalnu vizuelnu simptomatologiju. Temporalne lezije viđene su kod 6 bolesnika (čisto hipokampusne kod tri i mešovite, hipokampusne i ekstrahipokampusne kod ostalih bolesnika). U ovoj grupi dva bolesnika imala su frontalne lezije (u SMA regiji ili u orbitofrontalnom korteksu).

1.2.3.4.2. Epileptični napadi predominantno vezani za ekstratemporalne reznjeve

U najvećoj studiji klaster analize semioloških znakova ukupno su identifikovana 4 različita klinička tipa napada: Napadi sa verzijom glave ili toničkom posturalnošću pojedinih ekstremiteta, fokalni somatosenzorni napadi, Jacksonovi motorni napadi i napadi sa motornom agitacijom.

1.2.3.4.2.1. Napadi sa verzijom glave ili toničkom posturalnošću pojedinih ekstremiteta

Kod ukupno 69 bolesnika verzija glave ili tonička posturalnost bili su incijalni znakovi epileptičnog napada. Progresija u druge motorne manifestacije javila se kod 78% slučajeva. Prosti automatizmi bili su najčešći nastavak napada posle inicijalne prezentacije u ovoj grupi. Zanimljiv je jedan segment rezultata u ovoj seriji gde je napomenuto da je „startle“ bio najčešći provocirajući faktor u ovoj grupi. U najvećem broju lezionih slučajeva u ovoj grupi (29), lezija u lateralnom premotornom korteksu bila je najčešća (18). U ostali slučajevima lezija je bila locirana u perirolandičkom korteksu, mezijalnom frontalnom regionu ili SMA korteksu ili u frontopolarnom i

orbitofrontalnom korteksu. Samo jedan od bolesnika sa ovim tipom napada je imao mezijalnu temporalnu sklerozu u seriji Manforda i saradnika (1996).

1.2.3.4.2.2. Fokalni somatosenzorni napadi

Kod 26 bolesnika ovaj tip napad je imao početnu manifestaciju, a od toga polovina bolesnika je imala tipičnu Jacksonovu progresiju. Kod 20 bolesnika koji su imali dalju progresiju napada, polovina je imala toničku posturalnost ili verziju glave. Jacksonova motorna klonička komponenta viđena je kod 5 bolesnika. U ovoj grupi automatizmi su bili vrlo retka manifestacija. Kod 20% autori su zabeležili vrlo zanimljivu manifestaciju: senzitivnost na „startle“ stimulus i progresija u toničku aktivnost. U ovoj grupi polovina bolesnika je imala leziju, a lezija je u vrlo visokom procentu (92%) bila lokalizovana u perirolandičkom korteksu.

Interiktalni EEG bio je u slučajevima grupisanja semiologije epileptičnih napada koja odgovara temporalnom režnju (olfaktivni/gustatorni/ispoljavanje straha; apsansi bez predosećaja; iskustveni; vizuelni) obično lokalizovan u temporalnom režnju, dok je iktalni EEG u istoj grupi najčešće odgovarao iktalnom ritmu od 3 do 7 Hz nad temporalnim režnjevima.

1.2.3.4.2.3. Jacksonovi motorni napadi

Svega 14 bolesnika sa motornom Jacksonovom progresijom bilo je u ovoj grupi. Većina je imala hemikonvulzivni napad u nastavku koji je bio praćen ipsilateralnim okretanjem glave bez sekundarne generalizacije koji je kasnije vodio do Toddove pareze. U ovoj grupi registrovane su lezije u primarnom motornom korteksu u vrlo visokom procentu.

1.2.3.4.2.4. Napadi sa motornom agitacijom

Kod 20 bolesnika dominirala je rana motorna agitaciju u ovom tipu napada. Napadi su u ovoj grupi počinjali prostim repetitivnim aktivnostima koji su se „ekstremno brzo“ menjali u opštu motornu agitaciju. Obrazac ovakve aktivnosti je obično vrlo bizaran: nasilno udaranje, pokreti okretanja pedala bicikla ili „bacanje“ po krevetu. Ekskluzivno noćni napadi su bili najčešći u ovoj grupi bolesnika, a klasterovanje napada bilo je vrlo često u ovoj grupi (60%). Autori su u ovoj grupi zabeležili i vokalizaciju koja je česta i bizarna: plakanje, smejanje, pevanje, i „govor Paje Patka“. U vrlo visokom procentu u ovoj grupi postojala je lezija u orbitofrontalnom korteksu. Pored toga, u vrlo sličnom procentu postojala je zajednička lezija i u frontopolarnom

korteksu. Međutim, kod šest od 13 lezionih epilepsija lezija je bila smeštena bez bitne konzistencije: hipokampusno, ekstrahipokampusno temporalno, SMA, prednji cingulatni region, perisilvijevi korteks i lateralno prefrontalno.

1.2.3.4.3. Epileptični napadi bez specifične lokalizacije

U ovoj grupi aurtiri su zebeležili samo jedan tip napada: napadi sa generalizovanom motornom aktivnošću.

1.2.3.4.3.1. Napadi sa generalizovanom motornom aktivnošću

Kod 42 bolesnika napadi su počinjali bilateralnom motornom aktivnošću bez prethodnih fokalnih motornih simptoma. Autori su detektovali tri podgrupe u ovoj grupi: generalizovani tonički napadi, i generalizovani toničko-klonički napadi bili su podjednako zastupljeni, dok su generalizovani klonički napadi sa „sačuvanom svešću“ bili najređi. Jedina progresija u ovoj grupi bili su postiktalni automatizmi. U ovoj grupi bilo je 14 bolesnika koji su imali lezije, najčešće u frontalnim režnjevima, a značajnije ređe temporalno (u hipokampusu ili ekstratemporalno).

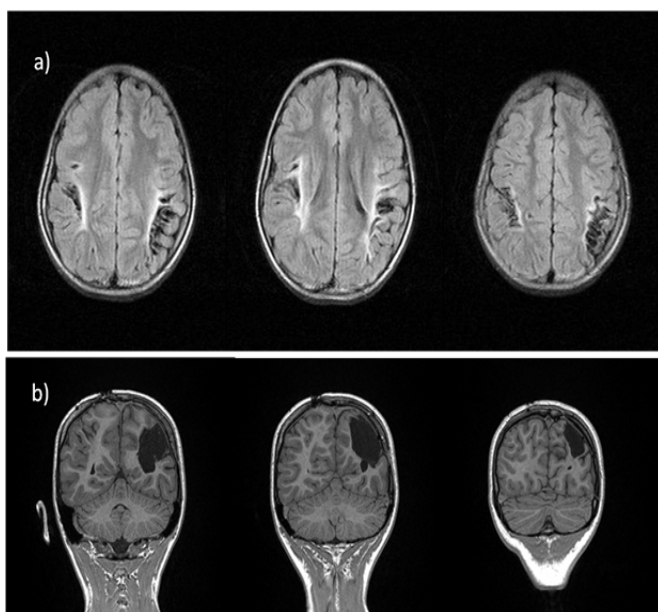
1.3. EPILEPTOGENA LEZIJA

Najčešći uzrok fokalnih epilepsija je morfološka moždana abnormalnost – epileptogena lezija. Ipak, koncept epileptogene lezije nije precizno definisan. Bilo koja abnormalnost u moždanom tkivu koju identifikuje patolog može se smatrati epileptogenom lezijom, ali je u kliničkoj praksi epileptogena lezija moždana abnormalnost koja se detektuje *in vivo* neuroimidžingom ili organoleptički u toku operacije mozga. Ovakav koncept je nastao uvođenjem kompjuterizovane tomografije (KT) u rutinski klinički rad, ali je, zapravo, razvoj magnetne rezonance (MR) uveo pravu revoluciju u spoznaju etiološke pozadine fokalne epilepsije. Najčešće patologije koja se otkrivaju MR pregledom kod bolesnika sa fokalnom epilepsijom su hipokampusna skleroza, vaskularne malformacije, tumori i malformacije kortikalnog razvoja. Malformacije kortikalnog razvoja predstavljaju veliku grupu sa različitim histopatološkim abnormalnostima i varijabilnim stepenom epileptogenosti.

1.3.1. Odnos epileptogene lezije i epileptogene zone

Prisustvo strukturne lezije na neuroimidžing pacijenata sa fokalnom epilepsijom obično znači da je epileptogena zona (deo korteksa čijim se uklanjanjem bolesnik uvodi

u punu remisiju napada) sama lezija ili da se nalazi u neposrednoj blizini lezije. Međutim, odnosi između lezije videne na neurimidžingu i epileptogene zone ponekada nisu tako jednostavni. Ovo je stoga što korteks koji se nalazi u većem regionu oko lezije detektovane neuroimidžingom, može na snimcima da bude sasvim normalan, a abnormalan na patohistološkim presecima i može biti deo epileptogene zone. Drugim rečima, izvesno je da je epileptogena zona patohistološki abnormalna, ali je detekcija te abnormalnosti sadašnjim tehnikama nemoguća u pojedinim patologijama, naročito kod lezija kakve su malformacije kortikalnog razvoja ili postraumatska gliozna. Pored toga, još kompleksnijim sagledavanje epileptogene zone čini nedovoljna pouzdanost analize patohistološkog uzorka. Studija analize pouzdanosti među opservaterima i analiza pouzdanosti individualnih opservatera sa istim uzorcima posle izvesnog vremena



Slika 1.7. Devetogodišnji bolesnik sa fokalnom farmakorezistentnom epilepsijom. a) Preoperativni MR mozga pokazao je bilateralne parijetalne lezije koje su posledice rane traume mozga (verovatno u sklopu krvarenja nastalog neposredno postnatalno); b) Postoperativni MR mozga koji pokazuje postoperativni defekt samo u levoj hemisferi. Prehirurškom evaluacijom uz pomoć video-EEG monitoringa je uvrđeno da je samo jedna lezija epileptogena. Bolesnik je postoperativno ušao u dugogodišnju punu remisiju napada. (Ljubaznošću Dr Imada Najma, Centar za epilepsije Klivlendske klinike u SAD).

(„interobserver and intraobserver reliability“) pokazala je nezavidne rezultate. Naime, u multicentričnoj studiji ukupno 26 patohistoloških preparata, koji su reprezentovali spektar patologije fokalne kortikalne displazije prema važećim kriterijumima (88), poslato je na adrese 8 patologa u SAD sa zahtevom da se isečci opišu. Pouzdanost među opservaterima je bila umerena ($\kappa = 0,49$) a saglasnost 5 od 8 patologa postignuta je kod samo 19 od 26 uzoraka. Analizom je utvrđeno da je najmanja razlika kod fokalne kortikalne displazije tip II A i B, a da je konsenzus daleko manji u slučaju fokalne

kortikalne displazije tip I A i B. Još više je razočarala ponovljena analiza pouzdanosti samih patologa sa istim uzorcima posle 6 nedelja. Pokazalo se da su isti patolozi,

naročito u slučajevima fokalne kortikalne displazije tip I A i B, drugačije opisivali i kategorisali iste uzorke. Zaključeno je da je pouzdanost u slučajevima blage fokalne kortikalne displazije (naročito tip I A) skromna (89). Odatle potiče i vrlo problematičan odnos epileptogene lezije i epileptogene zone, naročito u slučajevima fokalne kortikalne displazije, jer su studije pokazale da lezija identifikovana na MR mozga može biti samo „vrh ledenog brega“ a da se oko nje u širokoj zoni može videti samo suptilna patohistološka abnormalnost, koja je epileptogena, a koje se ne detektuje na neuroimidžing pregledima. Suprotno od ovoga, samo mali volumen tkiva oko kavernozih angioma smeštenih u korteksu je epileptogen jer je patofiziološki mehanizam epileptogeneze usko vezan za depoziciju hemosiderina u neposrednoj blizini kavernoma. S druge strane, prisustvo lezije ne mora neminovno da dovede do pojave epileptogeneze i hronične epilepsije. Zato je važno da se epileptogenost lezije potvrdi i video-EEG monitoringom tj. utvrđivanjem iritativne zone i zone iktalnog početka (Slika 1.7).

1.3.2. Magnetna rezonanca (MR) mozga

MR mozga je najvažniji imidžing modalitet u detekciji strukturalnih modaliteta mozga. Tehnika neuroimidžinga, kvalitet i analiza MR podjednako su važne u detekciji epileptogenih lezija u mozgu. Pored toga, epileptogene lezije mogu biti vrlo suptilne pa su anamnestički podaci i podaci iz testova koji se dobijaju prehirurškom evaluacijom (semiologija, EEG) mogu da u analizi usmere pažnju prema određenim delovima mozga od posebnog interesa. Kod pacijenata sa fokalnom neokortikalnom epilepsijom trebalo bi da se primeni protokol koji uključuje tanke preseke čitavog mozga visoke rezolucije u najmanje tri sekvence (T1W, T2W i FLAIR – Fluid Attenuated Inversion Recovery) i u tri ravni (koronarna, aksijalna i sagitalna).

U slučaju sumnje na mezijalnu temporalnu epilepsiju neophodno je da se koronarni snimci učine perpendikularno na longitudinalnu osu hipokampusu, preseci van temporalnog režnja se moraju pažljivo analizirati radi isključenja dvojne („dualne“) patologije. Uobičajeno je da se simci na MR mozga u slučaju detekcije epileptogene lezije čine na mašinama sa snagom magnetnog polja od 1,5 tesla (T). Ponekada je, u cilju boljeg kontrasta (poboljšanja odnosa signala i artefakata – engl. „*signal to noise ratio*“) potrebno akviziciju učiniti na aparatima sa magnetnim poljem od 3 T. Visoka rezolucija MR mozga omogućuje prostornu delineaciju epileptogenog korteksa u

odnosu na elokventni korteks, te kroz posebne metode rekonstrukcije u trodimenzionalnom prostoru, koji je omogućen kada akvizicija podrazumeva 3D T1 sekvence bez prostora među preseccima („interslice gap“), čini stavljanje elektroda stereotaksično u regione od interesa mogućim (90).

U ranijim studijama opisana je diskordantnost u lokalizaciji između elektroencefalografskog nalaza i epileptogene lezije na MR mozga (91,92,93). Tačnije, u istim studijama pokazano je da je epileptogena lezija detektovana na MR mozga prediktivnija u smislu ulaska u punu remisiju napada posle hirurškog uklanjanja, bez obzira na to gde je lokalizovana električna aktivnost detektovana na EEG-u.

U studiji koja je u najvećoj objavljenoj seriji do sada analizirala sekvencije epileptičnih napada u odnosu na lokalizaciju strukturne epileptogene lezije (86), strukturna lezija bila je demarkirana kompjuterizovanom tomografijom (KT) mozga kod 51 bolesnika a kod ostalih 74 bolesnika sa magnetnom rezonancom snage magnetnog polja od 0,5 do 1,5 T. Sve lezije su radi preciznosti u kontekstu anatomije moždanog korteksa locirane uz pomoć Talairach-ovog atlasa (1967), a gradacija eksteniranosti lezije u odnosu na funkcionalne moždane regione obavljena je po sledećoj šemi: gradus 3 – više od 50% zahvaćenosti regiona ili mala lezija u potpunosti u regionu (puna zahvaćenost); gradus 2 – jedanaest do 50% zahvaćenosti regiona (parcijalna zahvaćenost); gradus 1 – jedan do 10% zahvaćenosti regiona (moguća zahvaćenost) i gradus 0 – bez zahvaćenosti.

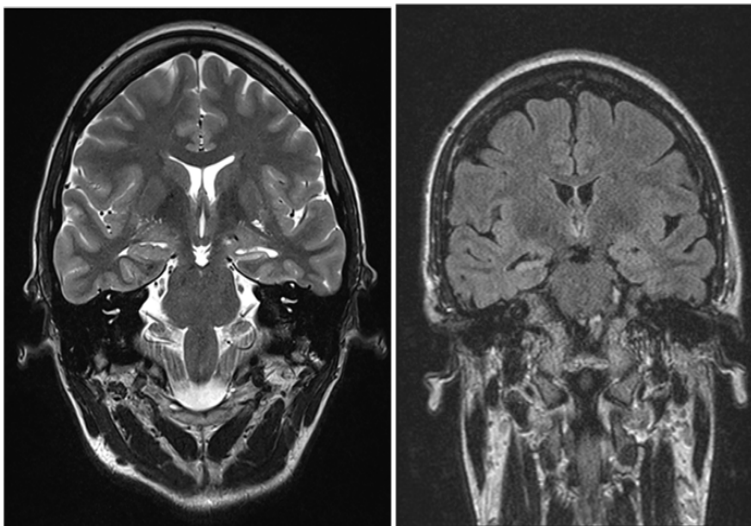
Moždani regioni koji su po sledećoj podeli bili uzeti u obzir: orbitofrontalni korteks, frontopolarni korteks, prefrontalni korteks, lateralni prefrontalni korteks, suplementarna motorna areja, prednji cingulatni korteks, primarni motorni korteks, parijetalni korteks, hipokampusni region i ekstrahipokampusni temporalni region. Validaciju svoje metode autori su obavili su kroz 20 slučajno izabranih lezionih slučajeva (12 MR i 8 KT) inspekcijom snimaka do neuroradiologa koji je bio „slep“ za prethodne učinjene testove.

Engleski autori, u svojoj studiji gde konkordantnost prikupljenih modaliteta nije bila cilj sama po sebi, našli su da nije postojala bitna diskordantnost između EEG-a i lezija u smislu lokalizacije. U suštini, EEG nalazi bili su samo difuzniji u odnosu na epileptogenu leziju i zbog toga je u njihovoj studiji upravo lezija uzimana kao referenca za početak napada.

1.3.2.1. Magnetna rezonanca: mezijalna temporalna skleroza

Najčešća fokalna epilepsija je mezijalna temporalna epilepsija usled hipokampusne skleroze. U ovoj grupi je pokazana visoka farmakorezistencija (preko 90%), pa je hirurško lečenje ovakvih bolesnika metod izbora. Srećom, ova vrsta epilepsije odličan je supstrat za hirurško (resektivno) lečenje: preko 70% pacijenata kod kojih je uklonjena epileptogena lezija u mezijalnom temporalnom regionu ulazi u punu remisiju napada.

Osnovni pokazatelji hipokampusne skleroze na MR mozga su *atrofija hipokampusne formacije* koja se najbolje može uočiti na T1W sekvencama i *povećan intenzitet signala na T2W i FLAIR sekvencijama* (Slika 1.8.). Najbolja vizuelizacija hipokampusu je u koronarnoj ravni onda kada je akvizicija učinjena perpendikularno



Slika 1.8. MR dva bolesnika sa hipokampusnom sklerozom koji su uspešno hirurški lečeni na Klinici za neurologiju i Klinici za neurohirurgiju Kliničkog Centra Srbije. Na levoj slici uočava se atrofija i povišen intenzitet signala u levom hipokampusu na T2 sekvenci. Na desnoj slici uočava se atrofija i intenzitet signala u desnom hipokampusu na FLAIR sekvenci.

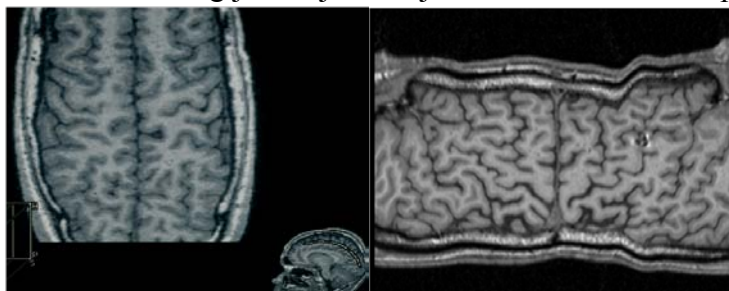
(upravno) od longitudinalne osovine hipokampusu. Najveći problem sa interpretacijom povećanog intenziteta signala je artefakt koji nastaje usled „partial volume“ akvizicije (deblji preseci sa velikim prostorom među njima koji nije snimljen) gde je usnimljen i deo likvora koji se na T2W snimcima vidi kao povišen intenzitet.

Delom je ovaj problem prevaziđen snimanjem u FLAIR sekvenci u kojoj je signala likvora „isključen“.

Pored gore navedenih, u znakove koji se vide u hipokampusnoj sklerozi a koji se mogu videti na MR mozga ubraja se i *gubitak normalne unutrašnje strukture hipokampusu* koji se prevashodno ogleda u gubitku hipokampusnih digitacija (ulegnuća koja se vide na superiornom delu hipokampusu prema temporalnom repu lateralne komore) i smanjenju CA1 segmenta hipokampusu.

1.3.2.2. Postprocesing MR imidžinga u cilju bolje vizuelizacije strukturne abnormalnosti

Značaj vizuelizacije epileptogene lezije na MR mozga je veliki zbog pozitivnog prediktivnog značaja u postoperativnom ishodu bolesnika sa epilepsijom koji su lečeni hirurškim putem (93). S druge strane, kod mnogih bolesnika kod kojih je učinjena resektivna hirurgija u cilju lečenja farmakorezistentne epilepsije, a koji nisu imali



Slika 1.9. Kortikalna „ravna mapa“ ili „palačinka“ dobijena postprocesiranjem T1 sekvenci. Na desnoj slici se uočava kavernozni angiom koji je u „ukopan“ duboko u dubini sulkusa a koji se na reformatiranoj slici lakše uočava. (Ljubaznošću Dr Christiana Biena).

detektovanu leziju na MR mozga, histopatološka analiza je pokazala fokalnu kortikalnu displaziju (FKD). Na snimcima MR mozga FKD se obično prikazuje kombinacijom povećanja kortikalne debljine,

povećanja signala na T2 sekvenci u regionu displastičnog korteksa i zamagljenjem granice između bele i sive mase mozga. Ipak, i pored ovako dobro definisanih



Slika 1.10. Na trodimenzionalnom reformatiranju uočava se abnormalana giracija u predelu parijetalnog operkuluma sa desne strane koja je kompatibilna sa polimikrogirijom kod bolesnice lečene na Klinici za epileptologiju u Bonu (Ljubaznošću Dr Christiana Biena)

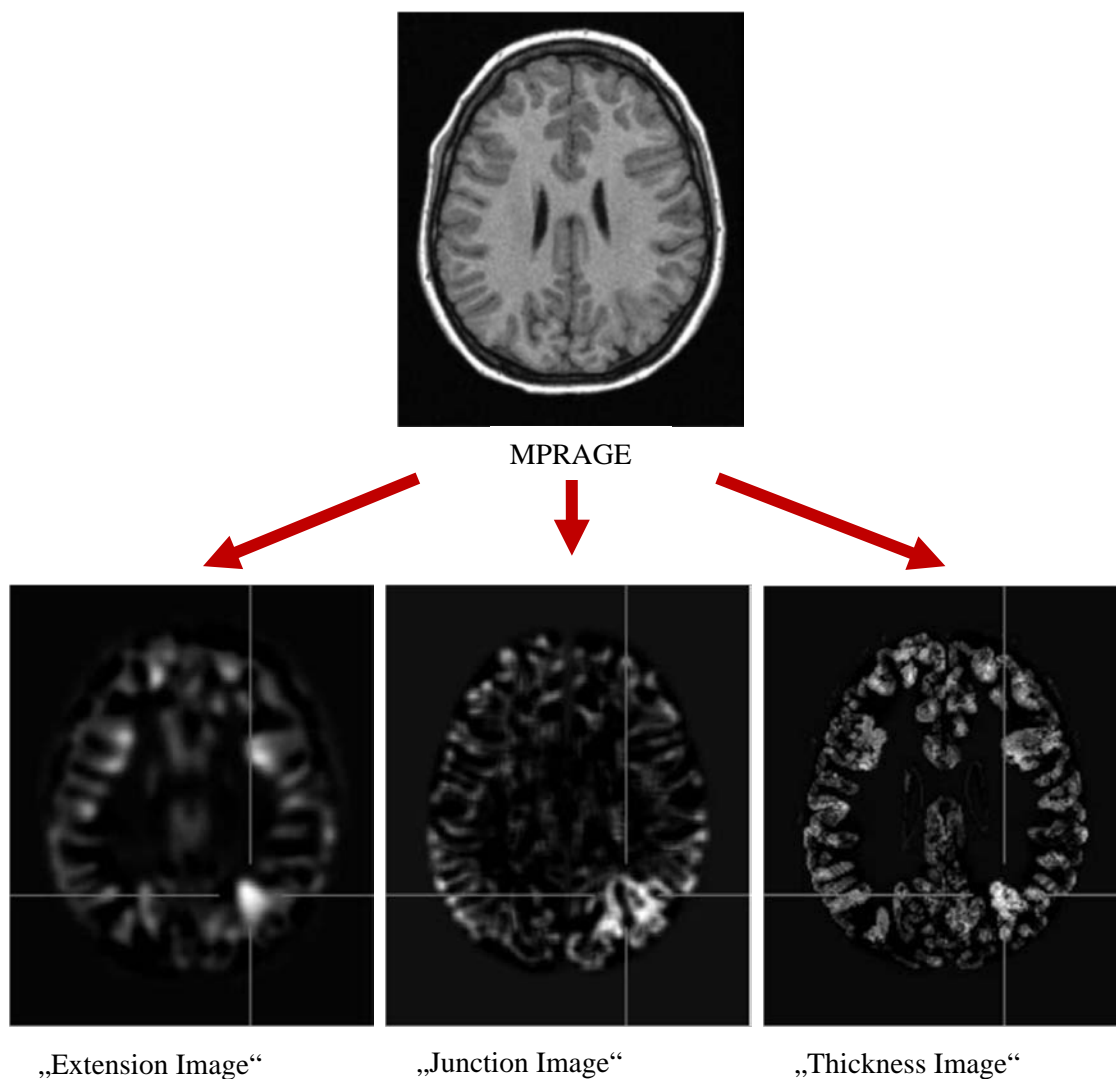
kriterijuma, vizuelna identifikacija ovakvih abnormalnosti može biti vrlo teška čak i za iskusne interpreatore, iz razloga što promene mogu biti suptilne i vrlo male (u milimetrima). Pored toga, dodatne teškoće predstavlja određivanje punog obima FKD i sekundarnih promena u strukturi i organizaciji moždanog korteksa koje se mogu javiti (lokalna atrofija moždanog korteksa). Nove imidžing tehnike i metode postprocesiranja imaju izvesni potencijal u detekciji suptilnih promena koje se ne vide na uobičajenim MR snimcima.

1.3.2.2.1 Analiza korteksa

1.3.2.2.1.1. Dvodimenzionalno i trodimenzionalno reformatiranje

Kurvilinearno reformatiranje rekonstruiše slike u tanke, izuvijane preseke u kojima je distanca od površine hemisfernih konveksiteta konstantna. Ovakvo

reformatiranje (izgled „ravne mape ili palačinke“) pomaže u vizuelnoj detekciji suptilnih FKD. Na taj način čitav korteks može se preneti u dvodimenzionalnu sliku u kojoj je moguće uočiti drugačiju arhitekturu korteksa i posledično i FKD (Slika 1.9.).



Slika 1.11. Na vokselima bazirana 3D MRI analiza 19-godišnje bolesnice sa FKD tip 2b i kompleksnim parcijalnim napadima i napadima sa sekundarnom generalizacijom od svoje druge godine: Prema principima VBM T1 volumetrijski preseki (MPRAGE) su normalizovani, potom segmentovani korišćenjem algoritama u SPM (Statistical Parametric Mapping Software, Wellcome Department of Imaging Neurosciences, London). Potom su distribucija sive i bele mase analizirane na bazi upoređivanja vokseli (kontrola je zajednička slika 50 zdravih kontrola). Na osnovu posebno konstruisanog algoritma 3-dimenzionalne mape nazvane 1) „thickness image“, 2) „extension image“ i 3) „junction image“ koje karakterišu tri različite osobine fokalne kortikalne displazije (FKD): 1) abnormalna debljina korteksa, 2) abnormalna „prodornost“ sive mase u belu masu i 3) abnormalna (zamagljena) granica između sive i bele mase. (Ljubaznošću dr Jürgena Hupperzta).

Na sličan način u trodimenzioniranom reformatiranju može da se uoči promena giracije (morfologije girusa). Danas je poznato da je obrazac giralne morfologije, iako

vrlo varijabilan u opštoj populaciji, promenjen kod bolesnika sa šizofrenijom i epilepsijom (94) i da je anomalije giracije moguće uočiti i vizuelnom analizom posle trodimenzionalnog reformatiranja slika načinjenih na aparatu MR (Slika 1.10.).

1.3.2.2.1.2. Volumetrijske analize

Voxel based morphometry (VBM) može biti učinjena semiautomatskom ili potpuno automatskom procedurom iz podataka dobijenih snimanjem mozga na aparatu za MR u visokoj rezoluciji i tzv. trodimenzionalnom formatu, tipično T1 datasetom (najčešće MPRAGE, 3DFLASH ili 3DSPGR) koji se normalizuje i segmentuje korišćenjem algoritama iz SPM paketa (Statistical Parametric Mapping Software, Wellcome Department of Imaging Neurosciences, London). Distribucija sive i bele mase se analizira na bazi vokselu i upoređuje sa bazom podataka normalnih i zdravih subjekata. Prethodno se, na volumetrijskim T1 snimcima uradi stereotaksična (prostorna) normalizacija (deformacija pojedinačnih slika preseka mozga individue u jedan obrazac, konkretno u slučaju SPM softverskog paketa u trodimenzionalni obrazac MR mozga usrednjenih slika u T1 sekvenciji jednog subjekta zaposlenog na Montrealskom neurološkom institutu), segmentacija (na osnovu intenziteta signala u T1 snimcima iz jedne slike se kalkulacijama odvajaju tri slike-segmenta: segment sive mase, segment bele mase i segment likvora) i uglašavanje („smoothing“). VBM analiza je od samog početka imala značajnu ulogu u pokušaju otkrivanja abnormalnosti kod različitih populacionih bolesti u neuropsihijatriji (demencija, šizofrenija, Parkinsonova bolest), a potom je u cilju kvantitativne analize primenjena i kod bolesnika sa epilepsijom (94). Mana ove metode je što je merenje bazirano na vokselu te da svaka abnormalnost manja od vokselu ostaje nezabeležena, kao i što je prostorna normalizacija ipak gruba korekcija globalnih razlika u intenzitetu signala.

Kvantitativna karakterizacija tkiva je verovatno jedina metoda iz grupe volumetrijskih analiza koja ima i kliničku primenu. U cilju boljeg uočavanja fokalne kortikalne displazije (FKD) kreirane su trodimenzionalne mape nazvane 1) „thickness image“, 2) „extension image“ i 3) „junction image“ koje karakterišu tri različite osobine FKD: 1) abnormalna debljina korteksa, 2) abnormalna „prodornost“ sive mase u belu masu i 3) abnormalna (zamagljena) granica između sive i bele mase (Slika 1.11.) (95).

Ova metoda je „oprobana“ u seriji od 25 bolesnika sa histopatološki dokazanom FKD. Kod njih su mesta u korteksu automatski determinisana na osnovu statističkog

odstupanja od vrednosti zdravih kontrola i upoređivana sa rezultatima analize MR mozga ili histopatološkog rezultata. Pokazano je da ovakav pristup izdvaja 15/25 lezije u „thickness“ slici, i 18/25 lezija u „junction“ i „extension“ slici. Kada se kombiniraju sve trodimenzionalne mape 23 od 25 displastičnih lezija je identifikovano. Među ovih 23 bolesnika bila su 4 slučaja kod kojih je konvencionalna vizuelna analiza MR mozga bila negativna.

1.3.2.2.2. Analiza subkortikalnih struktura i bele mase

1.3.2.2.2.1. MR difuzione slike

Difuzione sekvence („Diffusion weighted images – DWI“) i ADC mape nastaju na osnovu promena difuzionih osobina vodenih molekula u obolelom moždanom tkivu. Uglavnom je aplikacija difuzionog imidžinga kod bolesnika sa epilepsijom u identifikovanju postiktalnih promena (94). Akutne postiktalne promene opisivane su, ne samo pored epileptogenih zona i lezija, već i udaljeno u korpusu kalozumu odnosno splenijumu.

Difuzioni tenzor imidžing (DTI) takođe koristi kao i DWI difuzione osobine molekula vode. Uz pomoć DTI tehnike pored postojećih informacija dobija se i informacija o pravcu difuznosti vode koja se uz pomoć frakcije anizotropije (koja smešta difuzione osobine u voksel u normalizovanoj beloju masi) daje informaciju o vlaknima bele mase u mozgu. Abnormalnost signala na DTI pretpostavlja se da nastaje u smanjenoj mijelinaciji ili promeni broja mijelinizovanih vlakana.

1.3.3. Magnetna rezonantna spektroskopija (MRS)

MRS analizira moždane metabolite, pH i neke neurotransmitere. To je neinvazivni metod u merenju integriteta i funkcije neuronalnog tkiva. Većina kliničkih studija koristi protonsku MRS (¹H-MRS) na aparatu sa magnetnim poljem od 1,5 T i sa prostornom rezolucijom od jedan do osam kubnih centimetara (cc) zavisno od toga da li se snimaju tehnike pojedinačnog ili multivokselu. Senzitivnost i specifičnost patološkog nalaza (disfunkcije neuronalnog tkiva – merenjem N acetil aspartata, membranskog „prometa“ – merenjem holina, energetske kapaciteta – merenjem kreatinina, i prisustvom laktata) je oko 60 do 90% sa visokom prostornom rezolucijom. Značaj MRS je naročito veliki kod bolesnika kod kojih strukturalna abnormalnost nije identifikovana. Ipak, MRS ima svoje mane: zavisi od iktalne aktivnosti, od

antiepileptične medikacije ili od metaboličkih intervencija kao što je ketogena dijeta (90). Pored toga, izmene u signalu u pojedinim delovima mozga mogu se videti i kod idiopatskih generalizovanih epilepsija čime se umanjuje značaj identifikovanja „odgovorne“ lezije identifikovane promenama na MRS (96).

1.3.4. Pozitronska emisiona tomografija (PET)

Pozitronska emisiona tomografija koristi radioaktivnim fluorom obeleženu deoksiglukozu (^{18}FDG) radi prikazivanja područja smanjenog metabolizma glukoze što je karakteristika interiktalnog stanja epileptogene zone, ali se obično sam metabolizam prostire i šire od toga. Kod slučajeva temporalne epilepsije interiktalni PET ima veliki značaj. Međutim, rezultati u slučajevima ekstratemporalne epilepsije su manje informativni. U skorije vreme je pokazano da ^{18}FDG -PET može biti pomoćna tehnika u identifikovanju epileptogene lezije u ekstratemporalnom korteksu, naročito kod bolesnika koji imaju fokalnu kortikalnu displaziju koja nije viđena na MR pregledu.

U jednom skorašnjem radu francuske grupe autora na 23 bolesnika kod kojih MR mozga nije pokazala epileptogenu leziju primenjena je ^{18}FDG -PET dijagnostika i snimci su potom koregistrovani na trodimenzionalnu magnetnu rezonancu mozga. Koregistracija u tehničkom smislu označava proces transformacije različitih podataka koje sadrže slike u jedan koordinatni sistem. Polazeći od pretpostavke da je kod fokalnih kortikalnih displazija magnetna rezonanca mozga negativna kod 14 do 42%, autori su hipotetisali da suptilne promene na interiktalnom ^{18}FDG -PET snimku mogu da ukažu na epileptogenu zonu. Svoju hipotezu autori su proveravali invazivnim EEG-om (stereotaksičnim elektrodama). Ispostavilo se da je kod 22 pacijenta (95%) ^{18}FDG -PET pokazivao izvesnu suptilnu ali vizuelno detektibilnu zonu hipometabolizma. Pored ovoga, autori su proveravali svoj nalaz i kroz SPM 5 (Statistical and Parametric Manual version 5) ^{18}FDG -PET analizu. Naime, pojedinačni ^{18}FDG -PET nalaz svakog pacijenta je upoređen sa grupnim nalazom ^{18}FDG -PET 30 zdravih subjekata (kontrola) statističkom procedurom koja je podrazumevala najpre koregistraciju (smeštanje svih podataka koje nosi digitalna slika u jedan koordinatni sistem), a potom i prostornu normalizaciju (deformacija pojedinačnih slika preseka mozga u jedan obrazac, u slučaju SPM 5 softvera u obrazac magnetne rezonance mozga pacijenta sa Montrealskog neurološkog instituta (MNI)). Ovi rezultati su upoređeni studentovim t testom i na modelima su prikazivane samo areje hipometabolizma koje su bile statistički značajne.

Na taj način se iz subjektivne metode vizuelne analize htelo da pređe u objektivizovanje analize statističkom metodom. Ovakvom analizom $^{18}\text{FDG-PET}$ slike pojedinca identifikovane su zone hipometabolizma kod 89% slučajeva. Zanimljiv je rezultat koji je kasnije dao invazivni EEG kod ovih bolesnika. Naime, kod svih 18 bolesnika kod kojih su duboke elektrode implantirane nađena je zona iktalnog početka u regiji hipometabolizma identifikovanog $^{18}\text{FDG-PET}$ snimcima. U isto vreme kod velike većine u interiktalnom periodu je pokazano ritmično pražnjenje šiljaka u ovoj regiji. Ovom analizom autori su pokazali da u slučaju negativnog nalaza na magnetne rezonance glave u slučajevima fokalne kortikalne displazije $^{18}\text{FDG-PET}$ jeste vrlo informativan vid neuroimidžinga (97).

Verovatno je potencijalno potentnija uloga PET-a koja bi procenjivala ulogu različitih neurotransmitera koji su vezani sa epileptogenezom, te bi na taj način došlo do bolje delineacije epileptogene zone. Ligandi koji se vezuju za benzodiazepinske receptore, kao što je flumazenil (FMZ) smanjeni su u epileptogenoj zoni, a u studijama je pokazano da je FMZ-PET senzitivniji od $^{18}\text{FDG-PET}$ studija. Pored toga, studija rađena sa triptofan PET imidžingom pokazala je da je uz pomoć ove metode moguće razdvojiti epileptogene od neepileptogenih tubera kod bolesnika sa tuberoznom sklerozom (90).

1.4. ELEKTRIČNA AKTIVNOST MOZGA

Neuralna aktivnost ljudskog mozga počinje između 17. i 23. nedelje prenatalnog razvoja i prestaje sa moždanom smrću. Elektroencefalograf (EEG) je u stanju da meri električnu aktivnost koja nastaje tokom sinaptičke ekscitacije dendrita velikog broja piramidnih ćelija u moždanom korteksu. Ovakva aktivnost proizvodi magnetno i električno polje. Električno polje je različitih potencijala i EEG je u stanju da razliku potencijala zabeleži kao signal koji označava električnu aktivnost mozga.

Razlika u električnim potencijalima je uzrokovana sabiranjem postsinaptičkih potencijala iz piramidnih ćelija koje formiraju električne dipole između tela ćelija i apikalnih dendrita. Električna struja koja struji kroz moždani korteks produkuje se izmenama jona natrijuma, kalijuma, kalcijuma i hlora kroz neuronske membrane.

Ljudska glava sastoji se od različitih slojeva uključujući kožu poglavine, kost lobanje, moždanice i sami mozak koji se sastoji od moždanog tkiva i likvora. EEG

signal koji se generiše u moždanom korteksu značajno se atenuiše prolaskom kroz ove omotače. Zbog toga, vrlo veliki broj neurona može da generiše dovoljno potencijala da bi bio snimljen sa elektroda poglavine.

1.4.1. Moždani ritmovi

Električna aktivnost mozga se menja u frekvenciji i amplitudi u različitim regionima (prednji regioni, posteriorni regioni) i različitim stanjima (budnost, spavanje) i tokom starenja. Uglavnom, danas se smatra da postoji pet osnovnih moždanih ritmova (odnosno talasa) koji su podeljeni prema opsegu frekvencije: delta talasi (od 0,5 do 4 Hz), teta talasi (od 4 do 7,5 Hz), alfa talasi (od 8 do 13 Hz), beta talasi (od 14 do 26 Hz) i gama aktivnost (preko 30 Hz).

Od uvođenja EEG-a u električnu praksu (pre skoro 90 godina) prepoznat je veliki broj abnormalnih obrazaca. Postoji veliki broj različitih klasifikacija EEG abnormalnosti. Jedna od vrlo često korišćenih klasifikacija je predložena od Lüdersa i Noachtara (98). Prema njoj abnormalni EEG može da se svrsta u 4 podkategorije: 1) spora aktivnost, 2) epileptiformni obrasci, 3) specijalni obrasci i 4) specijalni obrasci samo u stuporu i komi. Iako je sa stanovišta epilepsije važna svaka podkategorija abnormalnosti, daleko najznačajnije su epileptiformni obrasci. Oni se mogu javiti interiktalno – između napada (najčešće u vidu šiljaka i oštih talasa) i iktalno – u samom napadu (u vidu posebnih obrazaca). I interiktalni i iktalni epileptiformni obrasci imaju izvestan lokalizacioni značaj.

1.4.2. Interiktalna epileptiformna abnormalnost (IEA)

Prisustvo IEA (šiljaka ili oštih talasa) na EEG-u je „žig“ epilepsije. Šiljci su brzi elektrografski tranzijenti koji traju manje od 70 ms, dok je dužina oštih talasa nešto veća (od 70 do 120 ms) i nastaju ekscitatornim postsinaptičkih potencijalima. Ovi talasi su obično praćeni sporim talasima koji traju stotinama milisekundi koji nastaju aktivacijom hiperpolarizujuće GABA neurotransmisije ali i influksa kalijuma u ćelije. U širem smislu, šiljci odnosno oštri talasi, imaju lokalizacioni značaj i oni definišu takozvanu iritativnu zonu – zonu mozga koja generiše interiktalna epileptiformna pražnjenja. Iritativna zona može da se meri EEG-om sa poglavine ali i invazivnim EEG-om (elektrodama na samoj površini moždanog korteksa), i magnetnom encefalografijom (MEG).

Dakle, u neurološkoj praksi, IEA se koristi dvojako: u potvrđivanju dijagnoze epilepsije i kao pomoć u identifikovanju epileptičnog sindroma. U savremenoj epileptologiji danas postoje dva moguća stanovišta o poreklu IEA: a) interiktalna pražnjenja nastaju kao inicijacija napada ali su prigušena inhibišućim efektom okolnog tkiva koje zaokružuje generator ili b) interiktalna pražnjenja nastaju kao neka vrsta „odbrambenog mehanizma“ u propagaciji iktalnog procesa (Dileep Nair, lična komunikacija).

Na iritativnu zonu mnogi faktori mogu da imaju uticaj: tip epileptičnog sindroma, stanje svesti bolesnika, promene u temperaturi, starosti, prisustvu anestezije i slično. Ipak, do 10% bolesnika sa epilepsijom nikada nemaju IEA. Ovo nastaje zbog dva osnovna ograničenja elektroencefalografije načinjene sa skalpa: vremenskog – koje zavisi od dužine snimanja samog bolesnika i prostornog – koje zavisi od površine korteksa koji generiše interiktalnu epileptiformnu aktivnost. Tako je kod bolesnika sa temporalnom epilepsijom potrebna sinhrona aktivacija od 10 do 20 cm² korteksa da bi se prikazao šiljak na EEG-u sa poglavine (99). To znači da postoje i šiljci koje je invazivni EEG (EEG sa površine korteksa) u stanju da registruje, a koji se neće videti na klasičnom EEG-u.

EEG koji je kod bolesnika sa epilepsijom načinjen prvi put (u takozvanom standardnom trajanju od 20 do 30 minuta) registrovaće IEA u 30 do 50% slučajeva, a ponavljanjem do četiri EEG snimanja procenat patološkog EEG-a se uvećava na 60 do 90% (100). Za razliku od bolesnika sa epilepsijom učestalost pojave IEA u rutinskom EEG-u u kod zdravih muškaraca je 0,5% (101) do 12% u studiji koja uključuje sve starosne grupe i bolesnike sa progresivnim moždanim oboljenjima (102). U jednoj velikoj studiji načinjenoj na 919 bolesnika i 1223 video-EEG monitoringa kod kojih je snimljen najmanje jedan epileptični napad praćen elektroencefalografskim iktalnim zapisom, pronađeno je 28 bolesnika (3%) kod kojih nisu zabeležene IEA. Kada je ova grupa upoređena sa jednakom randomno izabranom istobrojnom grupom onih bolesnika koji su imali IEA, kao jedina nezavisna varijabla koja je razlikovala ovde dve grupe ispostavila se ekstratemporalna lokalizacija koji su imali bolesnici bez IEA (103). Ovakva opservacija se tumači dubinom sulkusa u ekstratemporalnim režnjevima i nedovoljnom sinhronijom korteksa koja nije dovoljna da bude detektovana EEG-om sa poglavine.

Prisustvo šiljaka ili oštih talasa obično nije praćeno bilo kakvim kliničkim manifestacijama. Međutim, interiktalna pražnjenja ukoliko su „dovoljno jakog intenziteta“ i u tzv. elokventnom korteksu mogu da rezultuju i simptomima. Npr. fokalni miokloni trzaj udružen je sa šiljcima u primarnom motornom korteksu (99).

Na kraju, IEA imaju lokalizacioni značaj koji ipak zavisi od iskustva interpretatora.

Temporalna epilepsija. Kod bolesnika sa temporalnom epilepsijom IEA su obično stereotipna sa najvećom amplitudom nad prednjim temporalnim elektrodama i skoro po pravilu viđaju se u preko 90% svih interiktalnih pražnjenja. Simultana snimanja invazivnim EEG-om i EEG-om sa poglavine pokazale su da se interiktalna pražnjenja kod bolesnika sa mezijalnom temporalnom epilepsijom zapravo viđaju veoma retko sa poglavine. Kod dece je iritativna zona nešto šira u slučajevima temporalne epilepsije. Bilateralnost IEA nije retka pojava. Prema većini studija procenjuje se na 20 do 44% i može biti veća kada se ispituje invazivnim EEG-om. S druge strane, pokazano je da je bilateralnost IEA upravo proporcionalna sa dužinom trajanja dugotrajnog video-EEG monitoringa (100). Smatra se da bilateralnost ukazuje da napadi nastaju nezavisno i da reflektuju oštećenje oba temporalna režnja.

Frontalna epilepsija. Značaj EEG-a sa poglavine u lokalizacionom smislu značajno je manji kod ekstratemporalnih epilepsija. Oko jedne trećine bolesnika sa frontalnom epilepsijom nema bila kakva interiktalna pražnjenja na EEG-u sa poglavine. Kod ostalih bolesnika sa frontalnom epilepsijom interiktalna epileptiformna pražnjenja mogu biti lokalizovana, ali i generalizovana i multifokalna. Slab lokalizacioni značaj IEA nastaje najverovatnije zbog same anatomije frontalnih režnjeva. Naime, značajan deo frontalnih režnjeva nije dostupan EEG-u sa poglavine, a pored toga, frontalni režanj ima i najdublje sulkuse što sve doprinosi visokom postotku pacijenata koji nemaju interiktalna pražnjenja. Vrlo visok procenat bolesnika sa perirolandičnom epilepsijom nema interiktalna pražnjenja takođe (33%) čemu doprinosi dubina centralnog sulkusa i dipol namešten koso ili horizontalno u odnosu na površinu poglavine (104). Kod mezijalne frontalne epilepsije postoji tzv. fenomen sekundarne bilateralne sinhronije tj. pražnjenja koja su naizgled slična onima koja se viđaju kod idiopatskih generalizovanih epilepsija. Ovo se registruje u oko 40% bolesnika sa mezijalnom frontalnom epilepsijom. Kod ovih bolesnika postoji i prisustvo isključivo unilateralnih pražnjenja i

pražnjenja koja pre generalizacije pokazuju kratkotrajni fokalni početak. Pored toga, neepileptiformne abnormalnosti kakve su asimetrija osnovne aktivnosti ili intermitentna spora aktivnost mogu da ukažu na fokalnost promena i sumnju na bilateralnu sinhroniju (100).

Parijetalna epilepsija. Postoji veoma malo podataka o parijetalnim epilepsijama jer se smatraju vrlo retkim. Velika većina bolesnika sa parijetalnom epilepsijom ima interiktalne epileptiformne abnormalnosti. Naročito u slučaju ove epilepsije važi pravilo da je lokalizacija pražnjenja moguća u svim regionima mozga. Zbog toga, EEG sa poglavine vrlo je slab indikator ove epilepsije (105).

Okcipitalna epilepsija. Ponekada se interiktalna pražnjenja u slučaju okcipitalne epilepsije ne mogu videti na EEG-u sa poglavine, i to naročito u slučaju kada je generator inferiorno ili mezijalno okcipitalno. U drugim slučajevima, vide se šiljci ili oštri talasi u okcipitalnoj ili posteriornoj temporalnoj regiji. Vrlo često se vidi bilateralnost promena, a nalaz kada su šiljci restriktivni samo nad okcipitalnim regionom je vrlo redak (100).

U lokalizacionom smislu najveća smetnja je tzv. „inverzni problem“ koji se odnosi na matematičku nedovoljnost prenošenja dvodimenzionalnog EEG zapisa sa poglavine u trodimenzionalni prostor mogućeg generatora u moždanom tkivu sa dovoljnom preciznošću. Analiza „izvora dipola“ (dipole source analysis) koja se bavi inverznim problemom je sada moguća uz pomoć nekoliko komercijalnih softvera (BESA i Curry) ali i nekomercijalnih („freeware“) kompjuterskih programa. Ukratko, analiza šiljaka se vizuelno predstavlja „izvorom“ odnosno generatorom šiljka u trodimenzionalnoj slici mozga. Danas postoje radovi koji ukazuju da su ovi softveri bliži rešenju problema od ranijih (99). Ipak, preciznost ovih softvera i dalje je visoko varijabilna (greška unutar nekoliko milimetara do nekoliko centimetara) i to je razlog što ovaj modalitet ne može da zameni intrakranijalni (invazivni) EEG.

1.4.3. Iktalni EEG

Iktalni EEG označava zoni iktalnog početka u mozgu koja se karakteriše sinhronizacijom električne epileptiformne aktivnosti koja ne prestaje u sekundama kako je to slučaj sa IEA. Iktalni EEG snimljen sa poglavine ima regionalni značaj (npr. temporalni, frontalni, okcipitalni i slično). Njegov pravi lokalizacioni značaj je pokazan u više studija (106): najveći lokalizacioni značaj iktalni EEG ima kod temporalnih

epilepsija (kako mezijalnih tako i neokrtikalnih) a značaj ko ekstretemporalnih epilepsija je nešto manji i sa značajnom razlikom među režnjevima (najveći kod epilepsija frontanog režnja i najmanji kod epilepsija parijetalnog režnja).

U najvažnijoj i najvećoj studiji semioloških osobina napada kroz klaster analizu (86) u razmatranje su uzeti i elektroencefalografski podaci (interiktalni i iktalni EEG zapisi sa poglavine). Za potrebe ove studije čak 93% analiziranih subjekata imalo je interiktalni EEG, a u analizu su ušli samo šiljci kao „sigurni“ reprezentanti epilepsije (lokacija prvih 100 šiljaka tokom rutinskog EEG-a ili video-EEG monitoringa je uzeta u obzir). Iktalni EEG bio je dostupan kod 30% bolesnika u ovoj studiji i dobijen je većinom tokom video-EEG monitoringa. I interiktalni i iktalni EEG po definiciji distribucije pratio je već utvrđenu i široko rasprostranjenu klasifikaciju na fokalne, regionalne, bilateralne, hemisferične i generalizovane.

U grupi bolesnika sa napadima verzije glave ili toničkom posturalnošću interiktalni šiljci najčešće su lokalizovani u frontalnom regionu, nešto manje u centralnom regionu. Pored toga, generalizovani šiljci su takođe viđeni u visokom procentu (34%). Iktalni EEG u ovoj grupi pokazao je visoki procenat nečitljivosti usled artefakata (33%), a u onim napadima u kojima se iktalni EEG zapis detektovao, najčešće je bio lokalizovan u frontalnim i centralnim regionima, a nešto ređe imao je generalizovani obrazac. Autori su zaključili (86) da je iktalni EEG obrazac najčešće imao formu repetitivnih šiljaka manje amplitude i brže frekvencije, za razliku od drugih tipova napada gde iktalni EEG obrazac ima formu sporog iktalnog ritma (obično u teta frekvenciji).

U grupi bolesnika sa fokalnim somatosenzornim napadima interiktalni EEG pokazao je visoku varijabilnost – šiljci su zabeleženi nad frontalnim, temporalnim i centralnim regionima. Slično interiktalnom EEG-u i iktalni EEG koji je snimljen kod svega 4 bolesnika imao je mali lokalizacioni značaj (samo kod jednog bolesnika iktalni EEG je pokazao lokalizovani obrazac pericentralno). Vrlo sličan profil ovome, imali su bolesnici koji su imali motorne Jacksonove napade.

U grupi bolesnika sa napadima sa motornom agitacijom interiktalni EEG šiljci imaju frontalnu lokalizaciju, a nešto ređe se viđa i temporalna i centralna distribucija interiktalnog pražnjenja. S druge strane, iktalni EEG pokazuje najčešće uni ili bifrontalnu distribuciju, a nešto se ređe vidi i frontotemporalna distribucija.

U grupi bolesnika koji su imali napade sa generalizovanom motornom aktivnošću zabeleženi su multifokalni interiktalni šiljci. S druge strane, simultani ili generalizovani šiljci takođe su bili česti u ovoj grupi. Nažalost, nisu zabeleženi snimci iktalnog EEG-a u ovoj grupi.

2. CILJEVI

Inicijacija, propagacija i završetak epileptične aktivnosti verovatno su rezultat kompleksne međugre između prirodnog balansa ekscitacije i inhibicije unutar moždanih sistema i nekih patoloških perturbacija različitih fizioloških procesa kao što je npr. neuromodulatorna aktivnost. Ovo je najverovatniji razlog zbog čega se epilepsija prikazuje sa toliko mnogo različitih vremenskih i prostornih varijacija, od npr. genetski uslovljenih promena biomolekularnih neuronskih karakteristika (kako je slučaj kod genetski uslovljenih epilepsija koje nastaju kao posledica konformacijskih promena jonskih kanala) do makroskopskih strukturalnih promena (patološko zadebljanje korteksa kod kortikalne displazije).

Stavljanje ovakvog diverziteta u jedan opšti teorijski model vrlo je minuciozno. Međutim, studije konektivnosti moždanih regiona tokom epileptične aktivnosti kod ljudi, u sadašnjem vremenu vrlo „modernih“ među istraživačima na polju kliničke epileptologije, suštinski predstavljaju važan korak u izgradnji koncepta fokalnih epilepsija kao dela širokog epileptičnog sindroma. Metodologija proučavanja konektivnosti kreće se u širokom dijapazonu neuroradioloških (funkcionalnih i morfoloških), neurofizioloških (invazivni EEG) i kliničkih (semiologija) analiza. Analiza konektivnosti kliničkom (semiološkom) metodologijom podrazumeva klaster analizu izmene semioloških znakova u vremenskom intervalu definisanom između početka i kraja napada. Kao parametri lokalizacije epilepsije su u dosadašnjim radovima služili a) moždani režnjevi u kojima je učinjena resekcija (gde je lokalizacija epilepsije potvrđivana punom remisijom između napada) ili b) prisustvo epileptogene lezije.

Shodno savremenim trendovima u kliničkoj epileptologiji primarni cilj doktorske disertacije je:

1) Korelacija obrazaca ponašanja fokalnih epileptičnih napada sa lokalizacijom epileptogene lezije, u konsektivnoj grupi bolesnika snimljenih tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa,

a u sklopu toga, i sledeći podciljevi:

a) Identifikacija učestalosti semioloških znakova (iktalnih i postiktalnih) u analiziranoj grupi,

b) Identifikacija ranih semioloških znakova u prvoj fazi (znakova inicijacije i rane propagacije),

c) Identifikacija kasnih znakova (znakova kasne propagacije i terminacije) i njihov odnos sa lokalizacijom epileptogene lezije,

d) Identifikacija postiktalnih znakova,

e) Korelacija identifikovanih semioloških znakova (iktalnih i postiktalnih) i anatomske definisane regije u kojima je lokalizovana epileptogena lezija,

f) Identifikacija podtipova napada na osnovu grupisanja znakova u klaster analizi prema regionima gde se nalazi lezija.

Sekundarni ciljevi doktorske disertacije su:

2) korelacija obrazaca ponašanja fokalnih epilepsija sa lokalizacijom iktalnog pražnjenja

3) korelacije obrazaca ponašanja fokalnih epilepsija sa lokalizacijom interiktalnog pražnjenja

3. BOLESNICI I METODE

3.1. BOLESNICI

3.1.1. Period ispitivanja

Ispitivanje je izvršeno između 01.08.2009. godine i 30.04.2012. godine na Klinici za neurologiju Kliničkog Centra Srbije na populaciji hospitalizovanih bolesnika u cilju neke od indikacija za primenu dugotrajnog video-EEG monitoringa (videti dole). Svi bolesnici analizirani su retrospektivno. Bolesnici kod kojih je urađena operacija (resektivna hirurška procedura ili lezionektomija), kao mera hirurškog lečenja farmakorezistentnih bolesnika sa fokalnom epilepsijom, praćeni su od dana operacije, u sklopu identifikovanja dugoročnog ishoda. Za završne tačke praćenja definisani su pojava prvog epileptičnog napada ili stanje bez napada. Svi podaci vezani za period praćenja prikupljeni su zaključno sa 16.05.2012. godine. Za procenu ishoda praćenja korišćena je Engelova klasifikacija postoperativnog ishoda (107):

1. Klasa 1 – Puna remisija od onesposobljavajućih napada
 - a. puna remisija svih napada
 - b. puna remisija svih napada izuzev aura
 - c. retki onesposobljavajući napadi, sa pauzama od najmanje dve godine
 - d. generalizovane konvulzije samo u sklopu prestanka uzimanja antiepileptične terapije
2. Klasa 2 – Retki onesposobljavajući napadi
 - a. inicijalno bez onesposobljavajućih napada, a sada sa retkim napadima
 - b. retki onesposobljavajući napadi od operacije
 - c. umereni česti onesposobljavajući napadi, ali retki unutar najmanje dve godine
 - d. noćni napadi
3. Klasa 3 – Značajno poboljšanje
 - a. značajno smanjenje broja napada

- b. prolongirani periodi pune remisije na duže od polovine perioda praćenja (ali ne manje od dve godine)
4. Klasa 4 – Bez značajne promene
- a. umereno smanjenje broja napada
 - b. bez promene u odnosu na preoperativni period
 - c. pogoršanje učestalosti napada

3.1.2. Populacija bolesnika

Populaciju bolesnika su činili svi bolesnici stariji od 12 godina koji su hospitalizovani na Klinici za neurologiju Kliničkog Centra Srbije zbog primene dugotrajnog video-EEG monitoringa u sledećim indikacijama: 1) diferencijalna dijagnoza paroksizmalnih neuroloških događaja, 2) sindromska epileptološka dijagnoza, ili 3) prehirurška evaluacija bolesnika sa fokalnom farmakorezistentnom epilepsijom. Po završetku dugotrajnog video-EEG monitoringa u standardnom trajanju od 96 sati, kod bolesnika je učinjen neuroradiološki pregled magnetnom rezonancom po protokolu za fokalne epilepsije i neuropsihološki pregled primenom veće i standardne baterije testova. Na osnovu ovakve obrade, kod bolesnika su klasifikovani napadi na fokalne i generalizovane, epilepsija na osnovu etiologije na genetske, strukturno/metaboličke ili nepoznate etiologije, a na osnovu poslednje klasifikacije predložene od Međunarodne Lige za Borbu protiv Epilepsije (ILAE) (108).

U dalju analizu uključeni su samo bolesnici kod kojih je ustanovljeno postojanje fokalnih napada sa strukturnom/metaboličkom ili nepoznatom etiologijom (108). Fokalni napadi su označeni kao epileptični događaji koji nastaju unutar mreže ograničene na jednu hemisferu, a kod kojih je ictalni početak konzistentan iz napada u napad. Za strukturalnu/metaboličku etiologiju u pozadini epilepsije smatrali su se: stečena lezija u sklopu ranije vaskularne bolesti (moždani udar), traume mozga (postraumatska sekvela), lezije u sklopu perinatalne traume, postinfektivne promene tkiva moždanog parenhima (ožiljna glijoza), lezija u sklopu malformacije kortikalnog razvoja (fokalna kortikalna displazija, polimikrogirija, nedularna heterotopija i slično), spororastući neuronalni ili glijalni tumori dokazane epileptogeneze (disneuroepitelijalni tumor, gangliogliom), tumori mozga (gradus I i II ili cistični teratomi), moždane vaskularne malformacije (arterio-venske malformacije, kavernozi angiomi, venske malformacije), hipokampusne skleroze i dr. Bolesnici sa normalnim nalazom na

magnetnoj rezonanci koja je učinjena po posebnom protokolu za fokalne epilepsije, klasifikovani su u kategoriju epilepsija nepoznatog uzroka. Kod pojedinih bolesnika kod kojih je postojala takva mogućnost, definisan je elektroklinički sindrom prema poslednjoj klasifikaciji Lige za borbu protiv epilepsije (kompleks kliničkih simptoma i znakova koji formiraju preoznatljiv klinički entitet) (108), a na osnovu svih elemenata kliničke obrade.

3.2. METODE

Kod svih bolesnika u studiji primenjene su sledeće dijagnostičke procedure: dugotrajni video-EEG monitoring, magnetna rezonanca mozga prema protokolu za fokalne epilepsije i neuropsihološko testiranje. Samo kod pojedinih bolesnika, a prema prethodno postavljenim indikacijama (potreba za preciznijom delineacijom epileptogene zone), primenjena je interiktalni pozitronska emisijona tomografija (interiktalni PET) ili iktalni i interiktalni SPECT (eng. „*Single Photon Emission Computed Tomography*“). Zbog malobrojnosti rezultati ovih analiza nisu obuhvaćeni u statističkoj obradi, već su korišćeni, isključivo, kao potvrda epileptogenosti lezije.

3.2.1. Dugotrajni video-EEG monitoring

Dugotrajni video-EEG monitoring standardno je učinjen unutar 96 sati (od ponedeljka do petka u radnoj nedelji). Kalajne elektrode su na razmeštene prema Međunarodnom 10-20 sistemu i zalepljene na poglavinu uz pomoć kolodijuma (sirupasti rastvor nitroceluloze u etru ili alkoholu). Kolodijum je nanošen po obodu elektroda i sušen kompresorom za vazduh. Sve elektrode se ubacuju u 64-okanalno pojačalo (engl. „*headbox*“) Viasys Nicolet sistema (Nicolet c64 pojačalo). Pojačalo ima analogno digitalni konverter od 22 bita, 64 kanala i DC Offset tolerancu $\pm 220\text{mV}$. Akvizicija je učinjena sa stopom uzorkovanja pojačala (engl. „*sampling rate*“) od 256 Hz, senzitivnošću od $70\mu\text{V/mm}$, gornjim filterom od 70 Hz, donjim filterom od 1,6 Hz i sa „notch“ filterom (filter za artefakte frekvencije iz strujne mreže) od 50 Hz. Signal sa pojačala je prenošen na akvizicionu stanicu (CPU Intel® Pentium Core 2 duo 2,1 GHz, 2 GB RAM, OS – Microsoft® Windows® XP Professional).

Po razmeštanju elektroda na poglavinu i konektovanja bolesnika na pojačalo dugotrajni video-EEG monitoring je otpočet snimkom u standardnoj dužini od 20 minuta unutar koje su primenjene metode aktivacije: hiperventilacija unutar 5 minuta sa

3 minuta posthipoventilacionog perioda i intermitentna foto stimulacija (IFS) po posebnom protokolu (10 sekundi stimulacije na 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 Hz sa 5 sekundi pauze, i obrnutim redosledom).

Potom je nastavljena akvizicija unutar prosečno 96 sati tokom koje su beleženi interiktalni EEG i EEG tokom paroksizmalnih neuroloških događaja. Uporedo sa EEG-om beležen je neprekidan video nadzor. Video i EEG zapis su sinhronizovani unutar 30 ms.

3.2.1.1. Redukcija ili obustava antiepileptičnih lekova u okolnostima dugotrajnog video-EEG monitoringa

Antiepileptični lekovi su redukovani ili obustavljani radi povećanja mogućnosti pojave epileptičnih napada. Režim obustave lekova uglavnom je učinjen prema sledećem postupku: prepolovljavanje doze prvog dana dugotrajnog video-EEG monitoringa i puna obustava antiepileptičnog leka unutar drugog ili trećeg dana monitoringa.

U slučajevima auto ili heteroanamnestičkih podataka o velikim frekvencijama napada (svakodnevni), redukcija nije učinjena prvog dana već se, u slučaju da epileptični napad nije snimljen prvog dana, otpočinjala drugog dana i eventualno ukidala do poslednjeg dana dugotrajnog video-EEG monitoringa. Obrnuto, u slučajevima da su anamnestički podaci govorili u prilog retkim napadima (ređe od jednom u dva meseca), puna obustava lekova počinjala je dan pre dugotrajnog video-EEG monitoringa.

Antiepileptični lekovi su vraćani na dozu pre početka video-EEG monitoringa posle beleženja najmanje dva epileptična napada, od kojih je najmanje jedan adekvatnog kvaliteta video zapisa i EEG zapisa (radi kasnije analize).

U slučaju pojave klastera epileptičnih napada (dva ili više napada unutar 4 sata) bolesniku je ordinirana intramuskularna administracija midazolama (5 mg).

Ukoliko se ovom terapijskom opcijom nisu suzbili klasteri epileptičnih napada primenjena je intravenska administracija midazolama (15mg) ili diazepama (10 mg) u brznoj infuziji sa slanim rastvorom (30 minuta ili 10 minuta). U slučaju pojave epileptičnog statusa predviđena je primena fenobarbitona u infuziji (15 mg/kg tt).

3.2.1.1. Semiologija epileptičnog napada

3.2.1.1.1. Tehničke karakteristike videa

Video je sniman sinhronizovano sa EEG-om (sinhronizacija unutar 30 ms). Video fajlovi su snimani u prosečnoj dužini od 8 sati i rezoluciji 300x300 dpi (engl. – „dots per inch“). Video zapis je u uslovima dnevne svetlosti beležio sliku u boji, a u uslovima smanjene svetlosti (u toku noći) prelazio je u tzv. noćni mod (sa crno-belom slikom). Zvuk je sniman sinhrono sa video zapisom sa širokorasponskog mikrofona na prosečno 3 m udaljenosti od bolesnika. Epileptični napadi su iz automatski kreiranih fajlova EEG-a i videa „sečeni“ komandom Prune u Nicolet Reader softveru po sledećem pravilu: početak „prunovanog“ snimka je određen jedan minut pre početka epileptičnog napada (EEG ili klinički početak), a završetak snimka određen je krajem „malog“ neuropsihološkog testa koji se primenjivao kod bolesnika posle napada.

3.2.1.1.2. Postupak kod bolesnika u toku epileptičnog napada

Bolesnici su instruisani da početak napada u vidu epileptične aure obeleže pritiskom na predviđeno dugme koje se nalazilo u neposrednoj blizini pojačala, koje je okačeno o pojas bolesnika. EEG tehničari, koji su neposredno nadgledali stanje bolesnika tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa, primenjivali su „mali“ neuropsihološki test u slučaju pristiska na dugme za obeležavanje aure ili registracije iktalnog EEG obrasca. Mali neuropsihološki test podrazumeva testiranje sledećih funkcija: 1) vizuelna pažnja (pomeranje ispitivača u prostoru tokom epileptičnog napada), 2) akustična pažnja (primena akustičnog stimulusa, npr. pljeska rukama), 3) razumevanje govora kod bolesnika (davanje prostih naloga, nalog na pokazivanje imenovanih predmeta npr. flaša ili bicikl), 4) nominacija (prikazivanje slike objekta, npr. kuće), 5) automatski govor (nalog za brojanje), 6) leksija (nalog za čitanje proste rečenice), 7) verbalna memorija (izgovaranje tri reči i izdavanje naloga za pamćenje istih – ispitivanje posle kraće pauze), 8) figuralna memorija (prikazivanje slike koja može verbalno da se kodira npr. kamion i figure koja ne može verbalno da se kodira i davanje naloga za pamćenje istih – ispitivanje posle kraće pauze). Na kraju je bolesnik ispitan da li imao amneziju za napad koji se dogodio i da li je imao auru. U slučaju pojave velikih (generalizovanih motornih) napada EEG tehničari su po prestanku konvulzija smeštali bolesnika u „koma“ položaj uz neposredno praćenje vitalnih funkcija.

3.2.1.2. Interiktalna epileptiformna abnormalnost

Za interiktalnu epileptiformnu abnormalnost uzimali su se grafoelementi prema klasifikaciji Ludersa i Noachtara (109). Epileptični obrasci su klasifikovani kao: šiljci, oštri talasi, šiljak-talas kompleksi, spori šiljak-talas kompleksi, 3Hz šiljak-talas kompleksi ili polišiljci. Navadeni grafoelementi formiraju iritativnu zonu – zonu korteksa koja generiše interiktalnu epileptiformnu abnormalnost. Epileptiformni obrasci su kategorizovani u populacije i kvantifikovani tokom analize 96-osatnog snimka shodno svojoj učestalosti.

3.2.1.3. Iktalni EEG

Iktalni EEG sniman sa poglavine demarkira kortikalni region odakle se generiše epileptični napad – zona iktalnog početka. Zona iktalnog početka obično je samo podskup iritativne zone. EEG promene tokom iktalnog EEG-a korelišu sa kliničkim napadima. Po definiciji iktalni EEG je ritmična električna aktivnost mozga koja ostvaruje evoluciju u sva tri aspekta: frekvenciji, amplitudi i prostornoj distribuciji. Varijabilni obrasci kao što su abruptni početak ritmične aktivnosti, repetitivni šiljci, nagla atenuacija osnovne aktivnosti ili repetitivna interiktalna pražnjenja označavali su početak iktalnog EEG-a. Kraj iktalnog EEG-a označen je kao prestanak ritmične aktivnosti i delimična ili potpuna atenuacija ili supresija osnovnog ritma sa postepenim oporavkom. Iktalni EEG početak (ili označavanje aure ukoliko se desilo pre iktalnog EEG početka) i kraj iktalnog EEG-a označavali su ukupnu dužinu trajanja epileptičnog napada.

3.2.1.4. Analiza epileptičnih napada

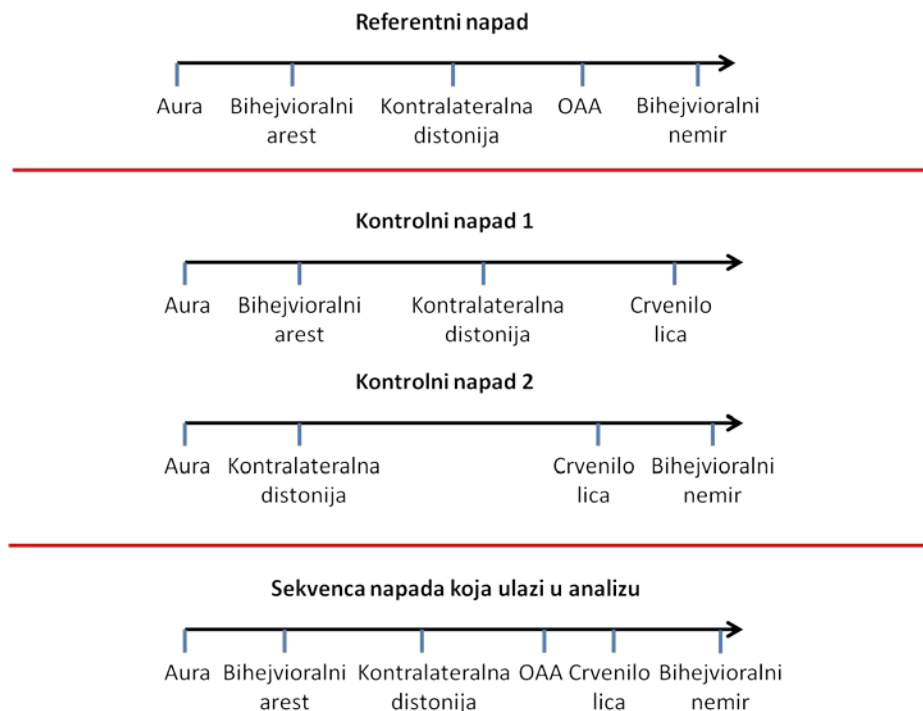
Svi bolesnici koji su imali jedan ili više epileptičnih napada (kompleksni parcijalni napadi ili napadi sa sekundarnom generalizacijom) koji su mogli biti analizirani vizuelnim pregledom uvršteni su u studiju. U studiju nisu uvršteni napadi koji su se manifestovali isključivo subjektivnim simptomima (epileptične aure). Ukoliko bi se tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa kod bolesnika registrovale samo epileptične aure, takav bolesnik bi bio isključen iz dalje analize s obzirom da ne postoji vremensko sekvenciranje semioloških znakova.

Kod bolesnika sa jednim napadom, sekvenca događaja (redosled semioloških znakova u vremenskom trajanju epileptičnog napada) zabeležena je shodno njihovoj pojavi u izolovanom napadu.

Kod bolesnika koji su imali više epileptičnih napada tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa jedan napad je uzet kao referentan (onda kada je postojala najbolja vidljivost semioloških znakova uz simultano testiranje malim neuropsihološkim testom na koji način je prvenstveno proveravana testabilnost bolesnika u epileptičnom napadu). Semiološka sekvenca, u slučaju bolesnika koji su imali više epileptičnih događaja, proveravana je pregledom ostalih napada i korigovana shodno pojavi semioloških znakova u vremenskom okviru trajanja epileptičnog napada (Slika 3.1.). U slučaju da je kod bolesnika snimljeno nekoliko napada od kojih je jedan napad sa sekundarnom generalizacijom, taj napad bi bio uzet kao referentni napad. U takvom slučaju kompleksni parcijalni napad koji prethodi generalizaciji bio bi analiziran na identičan način kao što je prikazano na Slici 3.1. i na njega bi se nadodali znaci početka sekundarne generalizacije shodno njihovoj pojavi i vremenskom sekvenciranju. Kao znaci početka sekundarne generalizacije uzimani su shodno ranijim analizama verzivni pokret glavom ili forsirano okretanja čitavog tela ili vokalizacija (110). U slučaju pojave više napada sa sekundarnom generalizacijom analiza napada bila je učinjena na isti način kao i sa kompleksnim parcijalnim napadima.

Podaci o kvalitetu aura uzimani su tokom trajanja aure (ukoliko je bolesnik bio pri svesti i kao takav u mogućnosti da neposredno opisuje subjektivni simptom), na kraju napada prilikom neuropsihološkog testiranja kada je od bolesnika traženo da opiše iskustvo s početka napada ili na osnovu prethodnog opisa (zabeleženog u medicinskoj dokumentaciji) isključivo u situaciji kada je kod bolesnika postojala konzistentna deskripcija epileptične aure.

Za dužinu trajanja epileptičnih napada uzet je ili jedini epileptični napad u grupi sa izolovano snimljenim napadima ili referentni epileptični napad.



Slika 3.1. Na slici je prikazan način analize epileptičnih napada u slučaju da je bolesnik imao tri ovakva događaja. U referentnom napadu prikazana je sekvenca viđenih semioloških znakova koji su zatim upoređeni sa preostala dva kontrolna napada. Kao finalni rezultat prikazana je semiološka sekvenca napada koja ulazi u analizu i koja je rezultat kombinacije sva tri napada. Da se primetiti da je vremenska sekvenca postavljena shodno grupnom nalazu (npr. bihevioralni arest je viđen u referentnom napadu i kontrolnom napadu 1 kao drugi znak posle aure i u tom redosledu je prikazan u finalnoj sekvenci napada). Ukoliko je semiološki znak zabeležen samo u jednom napadu bio bi prikazan u sekvenci napada koja ulazi u analizu posle znaka koji je viđen prethodno (npr. oroalimentarni automatizmi – OAA viđeni su samo u referentnom napadu i vremenski su smešteni u finalnoj analizi posle kontralateralne distonije koja prednjači u referentnom napadu a pre bihevioralnog nemira koji je zabeležen u referentnom i kontrolnom napadu 2 kao poslednji semiološki znak). Ukoliko bi se semiološki znak dogodio u samo u kontrolnim napadima (np. crvenilo lica), u finalnoj analizi bi bio smešten zavisno od grupne analize kontrolnih napada.

3.2.1.4.1. Analiza semioloških znakova

Semiološki znaci razvrstani su na aure (13), vegetativne znake (8), motorne znake (47), automatizme (15) i ostale semiološke znake (8) (ukupno 91). Ukoliko su semiološki znaci bili ispoljeni na jednoj strani tela (npr. automatizmi jedne ruke) lateralizacije je obeležena shodno epileptogenoj leziji (npr automatizmi leve ruke su označavani kao automatizmi kontralateralno ruka ukoliko je na magnetnoj rezonanci identifikovana hipokampusna skleroza desno). Na isti način je postupano i u slučaju kada se radilo o nelezionim epilepsijama s tm što je kao referentna lateralizacija koristio iktalni EEG. U finalnu analizu uvršteni su simptomi i znaci (semiološke osobine epileptičnih napada) prikazani na Tabeli 3.1.

Tabela 3.1. Semiološki znaci koji su razmatrani u analiziranoj grupi				
Aure	Vegetativni znaci	Motorni znaci	Automatizmi	Ostali znaci
Gustativna aura	Hiperventilacija	Bihevioralni arest	Oroalimentarni automatizmi	Osmeh/Smejanje
Auditivna aura	Hipersalivacija	Bihevioralni nemir	Genitalni KL automatizmi	Zevanje
Olfaktivna aura	Drhtanje	Buljenje	Genitalni UL automatizmi	KL „parijetalna šaka“
Strangulaciona aura	Crvenilo lica	Okretanje glave levo-desno	Mimetički automatizmi	Prestanak govora
Vertigo	KL piloerekcija	Hipermotorni napad	Automatizmi KL ruka	Verbalizacija
Cefalična aura	Iktalno pljuvanje	Glatki pokret očiju UL	Automatizmi UL ruka	Vokalizacija
Epigastrična aura	UL iktalno brisanje nosa	Glatki pokret očiju KL	Automatizmi trupa	Gubitak posturalnosti
Psihička aura	KL iktalno brisanje nosa	Okretanje tela UL	Veliki automatizmi KL ruka	Otvora oči
Lupanje srca		Okretanje tela KL	Veliki automatizmi UL ruka	
Vizuelna aura		Ležanje u sedanje	Automatizmi KL noga	
Osećaj izlaska iz sopstvenog tela		Sedanje u ležanje	Automatizmi UL noga	
SS aura (celo telo)		Automatski hod	Veliki automatizmi KL noga	
SS aura KL (lice, ruka, noga)		Tonički BL ruke	Veliki automatizmi UL noga	
		Klonički KL ruka	Automatizmi BL ruke	
		Tonički KL ruka	Automatizmi BL noge	
		Imobilnost KL ruka		
		Distonija KL ruka		
		Klonički KL noga		
		Tonički KL noga		
		Distonija KL noga		
		Klonički KL lice		
		Tonički KL lice		
		Klonički UL lice		
		Klonički BL lice		
		Klonički UL ruka		
		Tonički UL ruka		
		Imobilnost UL ruka		
		Distonija UL ruka		
		Klonički UL		

		noga		
		Gubitak tonusa glave		
		Verzija KL		
		Verzija UL		
		Asimetrični klonički BL		
		Tonički BL telo		
		Klonički BL telo		
		Okretanje glave KL		
		Okretanje glave UL		
		Bilateralni asimetrični tonički		
		Poslednji klonus KL		
		Poslednji klonus UL		
		Tonička fleksija glave		
		Kompleksni motorni napad		
		Ustajanje		
		Aksijalni tonički napad		
		Tonički BL ruke		
		Pedaliranje		
Legenda: KL – kontralateralno, UL – unilateralno, BL bilateralno, SS – somatosenzorno				

3.2.2. Magnetna rezonanca (MR) mozga

MR mozga predstavlja standardni deo prehirurške evaulacije bolesnika sa farmakorezistentom epilepsijom. MR akvizicija je obavljena na dva aparata: od 2009. do 2011. na aparatu Avanto Siemens snage magnetskog polja od 1,5 T i od 2011. do 2012. na aparatu Achieva Phillips snage magnetog polja od 1,5 T. MR po protokolu za fokalne epilepsije koji podrazumeva sledeći redosled sekvenci u akviziciji: : 1) trodimenzionalna T1 volumetrijska akvizicija zavisno od MR aparata: a) MPRAGE (engl. „*Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo*„) (Siemens) ili 3D MR image (Phillips), 2) T1 standardna akvizicija u sagitalnoj ravni sa debljinom preseka od 5 mm, 3) FLAIR i T2 akvizicija (eng. „*Fluid attenuated inversion recovery*“) u koronarnoj ravni sa debljinom preseka od 3 mm u presecima od interesa (aproksimativno polovina mozga), 4) FLAIR i T2 akvizicija u aksijalnoj ravni sa debljinom preseka od 5 mm, 5) T2 * (eng. „*GRE – gradient echo image*“) u aksijalnoj ravni sa debljinom preseka od 5

mm i 6) IR (eng. „*Inversion Recovery*“) u koronarnoj ravni sa debljinom preseka od 5 mm.

3.2.2.1. Anatomska lokalizacija

Radi što preciznije anatomske lokalizacije epileptogene lezije korišćen je neuroimidžing softver MRICro (111). Ovaj višenamenski istraživački neuroimidžing softver koristi se za konverziju DICOM slika u ANALYSE format, pregled ANALYSE slika, kreiranje trodimenzionalnih „regiona interesa“ (engl. „*Region Of Interest*“ – ROI), njihove višestruko preklapanje, rotiranje slika radi preklapanja sa šablonskim slikama (engl. „*template images*“) iz SPM softverskog paketa (engl. „*Statistical Parametric Mapping*“ – SPM), eksportovanje slika u standardne formate za slike (jpg, tiff i sl.) i prikazivanje „slika u sprezi“ (engl. „*yoked images*“) tj. pregleda istih koordinata različitih modaliteta slika (npr. PET i MR istog subjekta).

3.2.2.1.1. Kreiranje trodimenzionalne slike

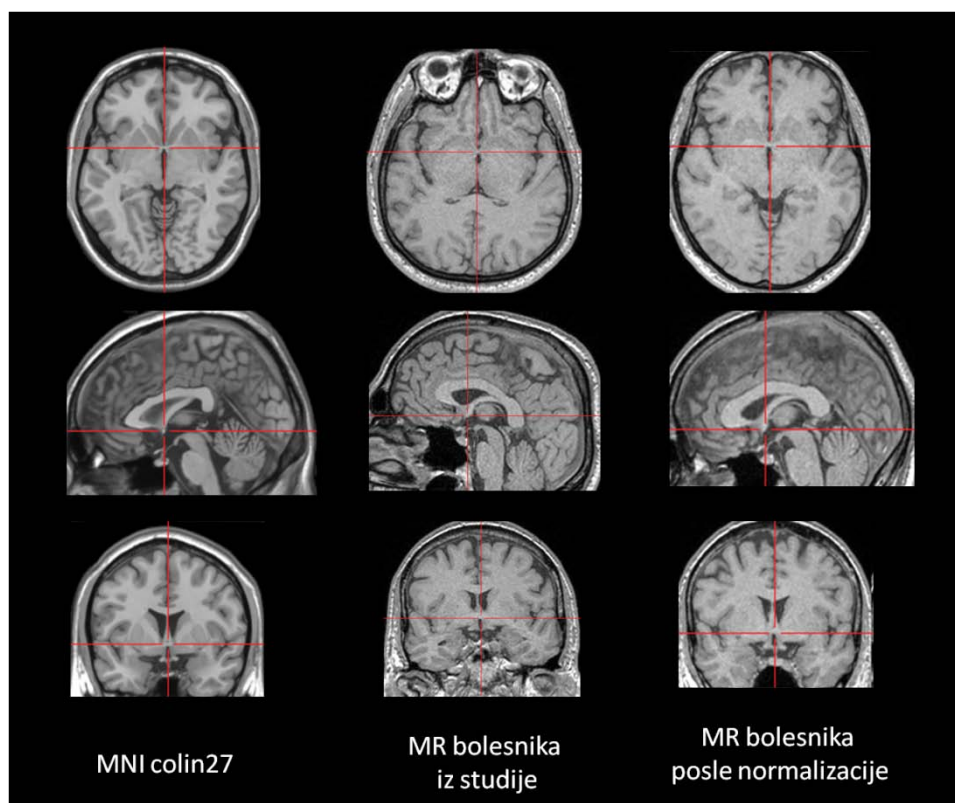
Akvizicija MR mozga bolesnika koji su obrađeni u Centru za epilepsije posle dugotrajnog video-EEG monitoringa podrazumevala je standardni protokol u kojem su urađene sledeće sekvence

MPRAGE ili 3D MR volumetrijska slika podrazumeva najčešće između 175 i 190 DICOM (engl. „*Digital Imaging and Communications in Medicine*“) slika (preseka 0,9 mm), a akvizicija je urađena bez prostora između preseka (engl. „*interslice gap*“). Kreiranje ANALYSE slike (trodimenzionalna rekonstrukcija dvodimenzionalnih slika napravljenih bez porostora između preseka) obavlja se iz DICOM fajlova prema standardnom postupku u MRICro softveru (111).

3.2.2.1.2. Prostorna normalizacija slike i kreiranje ROI

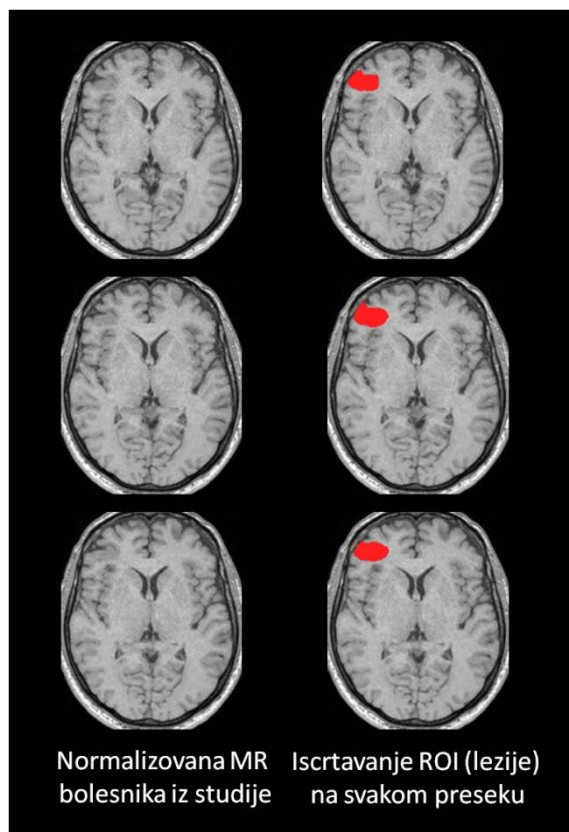
Prostorna normalizacija je proces transformacije pojedinačne slike subjekta prema „normalizovanoj“ slici mozga, koja je u SPM paketu dobijena transformacijom i usrednjavanjem baziranom na intenzitetu voksela slika više normalnih subjekata. Prostorna normalizacija ima za cilj da omogući da pojedinačna slika subjekta posle normalizacije može da ima iste prostorne odnose koje podrazumeva statistički paket SPM i na taj način omogućava primenu statističkih proračuna. Sa druge strane, nenormalizovana slika subjekta statističku analizu (statistički mapping) vezanu za sliku čini vrlo malo pouzdanom (112). Slike bolesnika u ovoj studiji normalizovane su u

SPM 5 statističkom paketu u odnosu na normalizovanu sliku subjekta zaposlenog na Montrealskom Neurološkom Institutu (MNI) (tzv. colin_27) koju SPM 5 koristi kao šablon (Slika 3.2.).



Slika 3.2. Na slici je predstavljena normalizovana slika MNI šablona (MNI colin27) prema kojoj se normalizuje MR bolesnika iz studije i normalizovana slika bolesnika koja je konačni proizvod normalizacije i na kojoj je moguće izvesti statističku analizu sa malim procentom greške.

ROI se kreira na normalizovanoj slici bolesnika iz studije. ROI se ručno iscrtava na svakom pojedinačnom preseku poštujući anatomske granice lezije. Čitava procedura obavlja se u MRICro softveru prema ranije definisanoj proceduri (111). U slučaju nejasnih granica lezije u odnosu na okolne strukture, granica je određivana uz pomoć ostalih sekvenci (T2 ili FLAIR). Kreirani ROI se arhivira u ANALYSE formatu radi.



Slika 3.3. U levoj koloni su konsekutivni presecci na nivou lezije na normalizovanom MR snimku bolesnika. U desnoj koloni su isti presecci u kojima je ručno iscrtan ROI na osnovu anatomskih granica lezije u odnosu na okolne moždane strukture.

ROI koji je sačuvan u ANALYSE formatu kasnije se koristi za precizno lokalizovanje lezije u odnosu na anatomske regione definisane u MRICro (Slika 3.3.).

3.2.2.1.3. Anatomska lokalizacija lezije

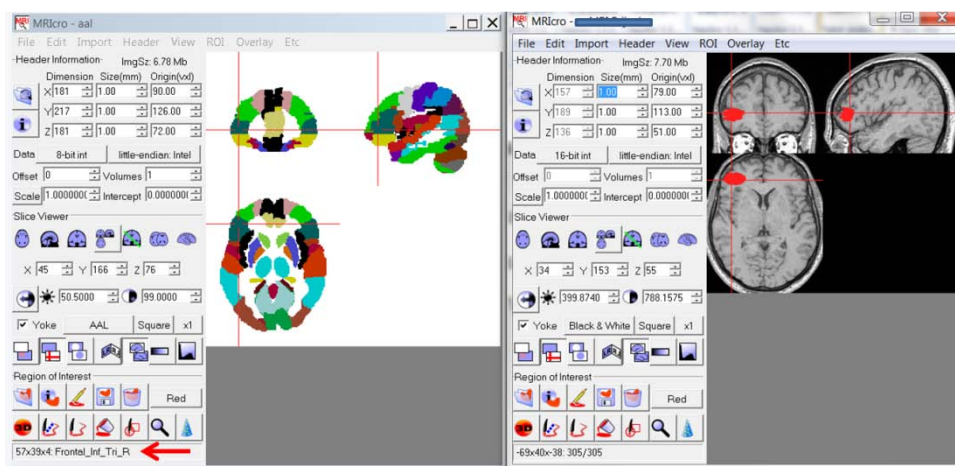
Automatsko anatomske obeležavanje napravljeno je na osnovu 31 sulkusa (18 na lateralnoj površini svake hemisfere, 7 na medijalnoj interhemisferičnoj strani i 6 na donjoj površini mozga) (113) (Tabela 3.1.). Ukupno je definisano 45 anatomskih regiona – AVOI (engl. *anatomical volumes of interest*). Stepen greške ove metode zavisi od sulkusa koji su osnovni limit ovakve lokalizacije (varijabilnost sulkusa procenjena je na 17 do 19 mm maksimalne razlike u odnosu na predloženo). Svi anatomske regioni su prikazani na Tabeli 3.2.

Tabela 3.2. Spisak anatomskih regiona od interesa i sulkusa koji ih definišu u Anatomskom automatskom obeležavanju		
Lista sulkusa definisanih u svakoj hemisferi	Lista anatomskih regiona od interesa (AVOI) u svakoj hemisferi i njihova oznaka	
Anatomske opis	Anatomske opis	Oznaka
Centralni region	Centralni region	

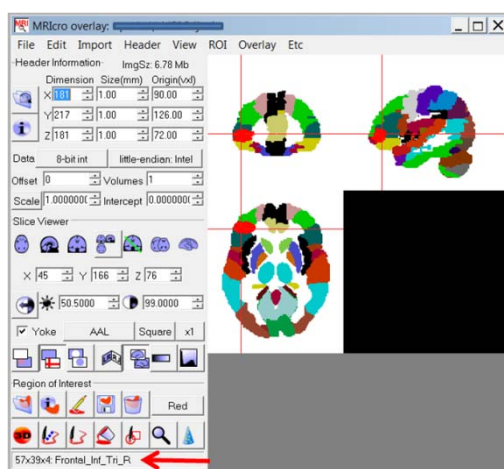
	Precentralni	1	Precentralni girus	PRE
	Rolandički	2	Postcentralni girus	POST
	Postcentralni	3	Rolandički operkulum	RO
Frontalni režanj (lateralni aspekt)		Frontalni režanj (lateralni aspekt)		
	Gornji frontalni	4	Gornji frontalni girus (dorzolateralno)	F1
	Srednji frontalni	5	Srednji frontalni girus	F2
	Donji frontalni	6	Donji frontalni girus (operkularno)	F3OP
	Ascendentni ramus Silvijeve fisure	7	Donji frontalni girus (triangularno)	F3T
	Horizontalni ramus Silvijeve fisure	Frontalni režanj (medijalni aspekt)		
Frontalni režanj (medijalni aspekt)		8	Gornji frontalni girus (medijalno)	F1M
	Cingulatni	9	Suplementarna motorna areja	SMA
	Paracingulatni	10	Paracentralni lobulus	PCL
	Marginalni ramus	Frontalni režanj (orbitalni aspekt)		
	Paracentralni	11	Gornji frontalni girus (orbitalno)	F1O
Frontalni režanj (inferiorni aspekt)		12	Gornji frontalni girus (medijalno orb.)	F1MO
	Treći frontalni (ili orbitalni)	13	Srednji frontalni girus (orbitalni deo)	F2O
	Četvrti frontalni (ili olfaktivni)	14	Donji frontalni girus (orbitalni deo)	F3O
Insularni režanj		15	Girus rectus	GR
	Cirkularni sulkus insule	16	Olfaktorni korteks	OC
Temporalni režanj (lateralni aspekt)		Temporalni režanj (lateralni aspekt)		
	Silcvijeva fisura	17	Gornji temporalni girus	T1
	Gornji temporalni	18	Heschlov girus	HES
	Donji temporalni	19	Srednji temporalni girus	T2
	Duboki temporalni	20	Donji temporalni girus	T3
Temporalni režanj (inferiorni aspekt)		Parijetalni režanj (lateralni aspekt)		
	Rinalni	21	Gornji parijetalni girus	P1
	Kolateralna fisura	22	Donji parijetalni girus	P2
	Parahipokampusni ramus	23	Angularni girus	AG
	Okcipitotemporalni	24	Supramarginalni girus	SMG
Parijetalni režanj (lateralni aspekt)		Parijetalni režanj (medijalni aspekt)		
	Infraparijetalni	25	Prekuneus	PQ
	Angularni	Okcipitalni režanj (lateralni aspekt)		
Parijetalni režanj (medijalni aspekt)		26	Gornji okcipitalni girus	O1
	Parijetookcipitalni	27	Srednji okcipitalni girus	O2
	Subparijetalni	28	Donji okcipitalni girus	O3
Okcipitalni režanj (lateralni aspekt)		Okcipitalni režanj (medijalno i inferiorno)		
	Prednji okcipitalni	29	Kuneus	Q
	Intraokcipitalni	30	Kalkarina fisura i okolni korteks	V1
	Donji okcipitalni	31	Lingularni girus	LING
Okcipitalni režanj (medijalni aspekt)		32	Fuziformni girus	FUSI
	Kalkarina fisura	Limbički režanj		
		33	Temporalni pol: gornji temp. girus	T1P
		34	Temporalni pol: donji temp. girus	T2P
		35	Prednji cingulatni i paracingulatni g.	ACIN
		36	Srednji cingulatni i paracingulatni g	MCIN
		37	Posteriorni cingulatni girus	PCIN

	38	Hipokampus	HIP
	39	Parahipokampusni girus	PHIP
	40	Insula	IN
		Subkortikalna jedra	
	41	Amigdala	AMYG
	42	Kaudatno jedro	CAU
	43	Lantikulatno jedro, putamen	PUT
	44	Lentikulatno jedro, palidum	PAL
	45	Hipotalamus	THA

Određivanje anatomske lokalizacije lezije načinjeno je prikazivanjem slika u sprezi „yoked images“ u MRICro Softveru (Slika 3.4.) ili otvaranjem ROI unutar AAL (engl. „automatic anatomical labeling“) ANALYSE slike (Slika 3.5.).



Slika 3.4. Slike u sprezi u MRICro softveru. Na levoj slici je prikazana probabilistička mapa anatomskih regiona (AAL). Krstasti crveni kursor na levoj slici odgovara istom anatomskom regionu obeleženom krstastim crvenim kursorom na desnoj slici na kojoj je prikazana normalizovana MR slika bolesnika u studiji. Crvena strelica označava anatomski region u kojem se lezija nalazi (u ovom slučaju Frontal_Inf_Tri_R tj. Donji frontalni girus – triangularni deo u desnoj hemisferi).



Slika 3.5. U MRICro je prezentovana AAL probabilistička mapa na kojoj je prikazan ROI (crveni krug) u odnosu na anatomske strukture. Crvena strelica označava anatomski region u kojem se lezija nalazi (u ovom slučaju Frontal_Inf_Tri_R tj. Donji frontalni girus – triangularni deo u desnoj hemisferi).

3.2.3. Neuropsihološko testiranje

Svi pacijenti podvrgnuti dugotrajnom video-EEG monitoringu podvrgnuti su neuropsihološkom testu, izuzev bolesnika sa značajnom mentalnom retardacijom koji nisu bili testabilni. Bolesnici koji su neuropsihološki obrađeni pre operacije i ponovo su testirani posle približno 12 meseci od operacije (minimalno 6 meseci).

Pre početka testiranja upoznati su sa svrhom i tokom (kratak opis procedure) testiranja.

Tabelarno su prikazani primenjeni neuropsihološke testovi, kao i funkcije koje ispituju (Tabela 3.3.).

Tabela 3.3. Neuropsihološki testovi i funkcije koje se ovim testovima mere	
Neuropsihološki testovi	Merenja
1. Mini mental test (MMSE)	"Skrining" test, predviđen za najgrublju procenu prisutva ili odsustva kognitivnog pada
2. Vekslerov individualni test inteligencije VITI (srpska verzija)	IQ ukupni, IQ verbalni, IQ manipulativni
3. Revidirana Wechsler-ova skala pamćenja (WMS-R) Subtestovi: - mentalna kontrola - raspon brojeva - raspon vizuelnog pamćenja	Pažnja i koncentracija - indeks pažnje i koncentracije - verbalni raspon pažnje - vizuelni raspon pažnje
4. Trail Making Test (TMT form A, B)	Pažnja, koncentracija, vizuelno opažanje, jednostavno i kompleksno konceptualno praćenje, raspodela pažnje
5. Testovi verbalne fluentnosti (Thurston) - Fonemska fluentnost (S/K/L) - Kategorijalna fluentnost (životinje, BDAE)	Divergentno mišljenje, fluentnost
6. Viskonsin test sortiranja karata (WCST)	Egzekutivne funkcije, formiranje koncepta, perseverativnost, inhibicija, frontalna kontrola, gubitak seta
7. Rej-Osteritova složena figura (RCF)	Vizuokonstrukcione sposobnosti u dve dimenzije i vizuelno pamćenje
8. Rejov test auditivnog i verbalnog učenja i pamćenje (RAVLT)	Verbalno pamćenje (kriva učenja, neposredno upamćivanjej, evokacija, rekogicija)
9. Bostonski test imenovanja (Boston Naming Test, BNT)	Konfrotaciono imenovanje
10. Bekova skala depresije	Procena aktuelnog stanja afekta

3.3. STATISTIČKE METODE

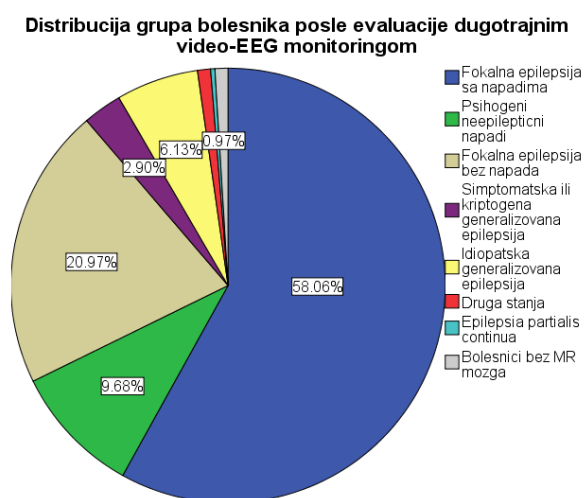
Celokupna statistička procedura je obavljena na softverskom paketu SPSS (Verzija 16.0 od 13. septembra 2007. godine). Korišćene su metode klasične deskriptivne statistike i metode inferentne statistike u sklopu koje je korišćena neparametarska ili parametarska statistika kada je za to postojala statistička indikacija. Klaster analiza obavljena je koristeći Euklidove kvadratne razdaljine. Obavljena je i faktorska analiza radi smanjena broja varijabli (metod je ekstenzivno opisan u rezultatima). Celokupnu analizu uradio je Dr Aleksandar Ristić uz stručne konsultacije Doc. Dr Gorana Trajkovića. Doc. Dr Goran Trajković je uradio analizu lociranja semioloških znakova u vremenu.

4. REZULTATI

4.1. DESKRIPTIVNA STATISTIKA

4.1.2. Dugotrajni video-EEG monitoring

Od ukupno 331 snimanja dugotrajnog video-EEG monitoringa u periodu studije ukupno je snimljeno 310 bolesnika (kod 19 bolesnika dugotrajni video-EEG monitoring je učinjen u dva navrata i kod jednog u tri navrata). Kod 180 bolesnika (58,04%) snimljeni su kompleksni parcijalni napadi i/ili napadi sa sekundarnom generalizacijom i ovi bolesnici su ušli u dalju analizu. Kod 30 bolesnika (9,67%) snimljeni su psihogeni neepileptični napadi. Kod 65 bolesnika (20,97%) snimljene su isključivo aure (3 bolesnika) ili nisu snimljeni epileptični napadi, ali se na osnovu anamneze i prisustva interiktalnog nalaza osnovano sumnja o fokalnoj epilepsiji kao osnovnoj bolesti. Kod 9 bolesnika (2,9%) tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa dokazana je simptomatska ili kriptogena generalizovana epilepsija (Lennox-Gastautov sindrom). Kod 19 bolesnika (6,12%) dokazana je idiopatska generalizovana epilepsija. Kod 3 bolesnika (0,96%) gubljenje svesti ili paroskizmalni neurološki događaji odgovarali su je sinkopi ili tetaniji. Kod jedne bolesnice (0,32%) snimljena je epilepsia partialis continua na terenu tri lezije prikazane na magnetnoj rezonanci nejasne etiologije. Kod 3 bolesnika (0,96%) iz različitih razloga nije snimljena magnetna rezonanca mozga (Grafikon 4.1.).



Grafikon 4.1. Distribucija grupa bolesnika prema etiološkoj pozadini posle dugotrajnog video-EEG monitoringa

Prosečno trajanje dugotrajnog video-EEG monitoringa iznosilo je 3,98 sati (minimum 2 dana, maksimum 4 dana).

Ukupno je snimljeno i analizirano 1712 napada (medijana 5 po bolesniku tokom jednog dugotrajnog video-EEG monitoringa, opseg 1-384, ukupno trajanje 386 minuta odnosno 6,43 sata). Na Tabeli 4.1. prikazana je učestalost broja epileptičnih napada prema broju bolesnika.

Tabela 4. 1. Broj snimljenih napada prema broju bolesnika			
Broj napada	Broj bolesnika	%	Kumulativni %
1	20	11,1	11,1
2	15	8,3	19,4
3	31	17,2	36,7
4	18	10,0	46,7
5	19	10,6	57,2
6	20	11,1	68,3
7	7	3,9	72,2
8	5	2,8	75,0
9	4	2,2	77,2
10	7	3,9	81,1
11	3	1,7	82,8
12	3	1,7	84,4
13	2	1,1	85,6
14	3	1,7	87,2
15	1	0,6	87,8
16	3	1,7	89,4
17	2	1,1	90,6
19	2	1,1	91,7
20	2	1,1	92,8
23	2	1,1	93,9
24	1	0,6	94,4
25	3	1,7	96,1
32	2	1,1	97,2
33	1	0,6	97,8

47	1	0,6	98,3
50	1	0,6	98,9
53	1	0,6	99,4
384	1	0,6	100
Ukupno	180	100	

Od ukupno 1712 napada snimljeno je 184 sekundarno generalizovanih epileptičnih napada (SGTK napad) (medijana 2 napada, opseg 1 do 10 SGTK napada) kod 74 bolesnika (41,1%). Na Tabeli 4.2. je prikazana učestalost SGTK napada prema broju bolesnika.

Tabela 4.2. Broj snimljenih SGTK napada prema broju bolesnika			
Broj SGTK napada	Broj bolesnika	%	Kumulativni %
0	106	58,9	58,9
1	26	14,4	73,3
2	19	10,6	83,9
3	17	9,4	93,3
4	5	2,8	96,1
5	1	0,6	96,7
6	2	1,1	97,8
7	2	1,1	98,9
8	1	0,6	99,4
10	1	0,6	100
Ukupno	180	100	

Kod ukupno 23 bolesnika (12,7%) snimljeni su isključivo SGTK napadi. Na Tabeli 4.3. je prikazana učestalost SGTK napada prema broju bolesnika koji su imali isključivo ovakve napade.

Tabela 4.3. Broj snimljenih SGTK napada prema broju bolesnika koji su imali isključivo SGTK napade tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa			
Broj SGTK napada	Broj bolesnika	%	Kumulativni %
1	9	5,0	39,1
2	4	2,2	56,5

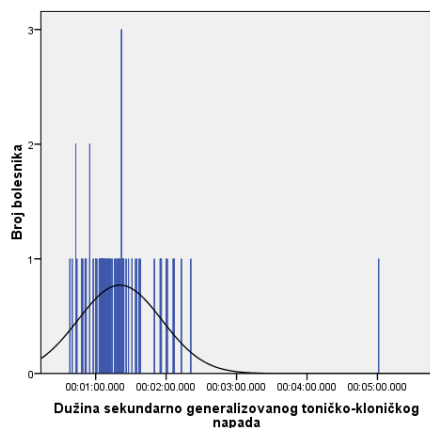
3	8	4,4	91,3
4	1	0,6	95,7
5	1	0,6	100
Ukupno	23	12,8	
Nemaju isključivo SGTK napade	157	87,2	
Ukupno	180	100.0	

4.1.2.1. Trajanje napada

Trajanje svih epileptičnih napada nema normalnu distribuciju. Medijana trajanja epileptičnih napada kod 180 bolesnika analiziranih u studiji je 1 minuta i 30,5 sekundi (minimum 18 sekundi, maksimum 43 minuta i 23 sekunde).

Trajanje SGTK napada ima normalnu distribuciju (Grafikon 4.2.). Prosečno trajanje SGTK napada kod 74 bolesnika kod kojih su zabeleženi ovakvi napadi je 01 minut 20 sekundi (± 35 sekundi) (minimum 38 sekundi, maksimum 5 minuta i jedna sekunda).

Distribucija trajanja sekundarno generalizovanih toničko-kloničkih napada



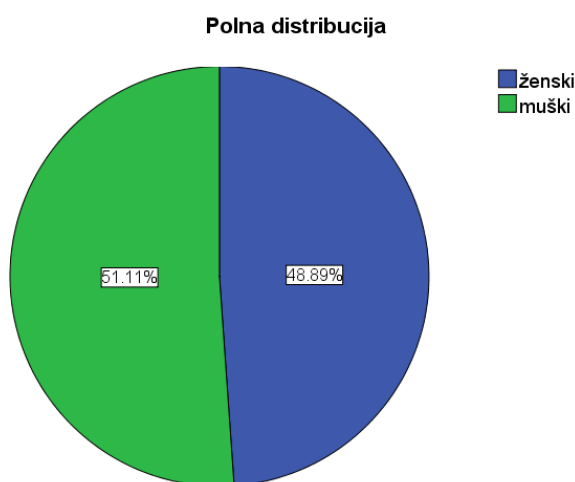
Grafikon 4.2. Na grafikonu je predstavljeno trajanje dužine SGTK napada koja ima normalnu distribuciju. Samo kod jednog bolesnika dužina trajanja napada prešla je 5 minuta i taj bolesnik je tretiran kao epileptični status.

4.1.2. Bolesnici

4.1.2.1 Demografske karakteristike

Prosečna starost bolesnika u ovoj studiji iznosila je $34,2 \pm 10,9$ godina (opseg 13-66). Ne postoji značajna razlika u starosti među polovima (žene – $34,4 \pm 10,8$ godina, muškarci – $34 \pm 11,1$ godina).

Na Grafikonu 4.3. je prikazana distribucija bolesnika prema polu.



Grafikon 4.3. Polna distribucija uzorka u studiji

4.1.2.1.1. Trajanje epilepsije i godina početka

Srednja vrednost trajanja epilepsije je $19,9 \pm 11,7$ godina (opseg 1-55 godina). Srednja vrednost godina početka epilepsije je $14,2 \pm 10,1$ (opseg 1-48 godina života) (Tabela 4.4.).

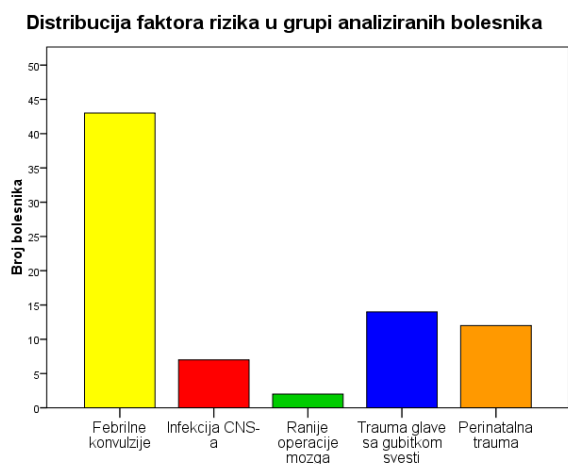
Tabela 4.4. Prikaz godina početka epilepsije u petogodišnjim intervalima			
Vreme početka epilepsije	Broj bolesnika	%	Kumulativni %
Od 1. do 5. godine	43	23,9	23,9
Od 6. do 10. godine	36	20,0	43,9
Od 11. do 15. godine	31	17,2	61,1
Od 16. do 20. godine	27	15,0	76,1
Od 20. do 25. godine	18	10,0	86,1
Od 26. do 30. godine	11	6,1	92,2
Od 31. do 35. godine	6	3,3	95,6
Od 36. do 40. godine	6	3,3	98,9
Od 41. do 45. godine	1	0,6	99,4
Od 46. do 50. godine	1	0,6	100

Tabela 4.4. Prikaz godina početka epilepsije u petogodišnjim intervalima

Vreme početka epilepsije	Broj bolesnika	%	Kumulativni %
Od 1. do 5. godine	43	23,9	23,9
Od 6. do 10. godine	36	20,0	43,9
Od 11. do 15. godine	31	17,2	61,1
Od 16. do 20. godine	27	15,0	76,1
Od 20. do 25. godine	18	10,0	86,1
Od 26. do 30. godine	11	6,1	92,2
Od 31. do 35. godine	6	3,3	95,6
Od 36. do 40. godine	6	3,3	98,9
Od 41. do 45. godine	1	0,6	99,4
Od 46. do 50. godine	1	0,6	100
Ukupno	180	100	

4.1.2.2. Faktori rizika za nastanak epilepsije

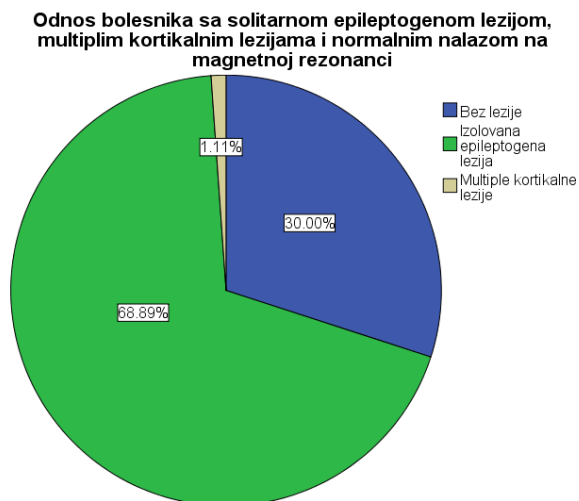
U analiziranoj grupi bolesnika kod njih 78 (43,3%) detektovan je najmanje jedan od mogućih faktora rizika za nastanak epilepsije. Faktori rizika registrovani su u sledećoj učestalosti u odnosu na ukupnu analiziranu populaciju: febrilne konvulzije kod 23,9% bolesnika, infekcija centralnog nervnog sistema (CNS) kod 3,9% bolesnika, ranije operacije mozga kod 3,3% bolesnika, trauma glave sa gubitkom svesti kod 7,8% bolesnika i perinatalna trauma kod 7,2% bolesnika. Ukupan broj bolesnika sa faktorima rizika i distribucija u ovoj populaciji prikazana je na Grafikonu 4.4.



Grafikon 4.4. Na grafikonu je prikazana distribucija učestalosti faktora rizika u populaciji sa prisustvom faktora rizika.

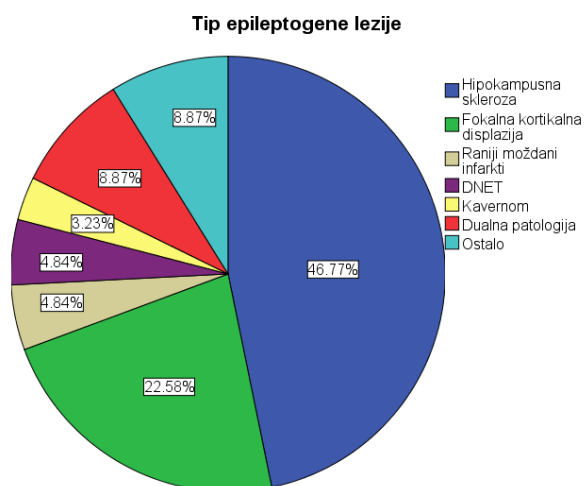
4.1.2.3. Nalaz na magnetnoj rezonanci

Distribucija bolesnika sa izolovanom epileptogenom lezijom (124 bolesnika), multiplim kortikalnim lezijama (2 bolesnika) i normalnim nalazom na magnetnoj rezonanci (54 bolesnika) prikazana je na Grafikonu 4.5.



Grafikon 4.5. Na grafikonu je predstavljen odnos bolesnika sa solitarnom kortikalnom lezijom, multiplim kortikalnim lezijama i bolesnika bez epileptogene lezije

Kod ukupno 124 bolesnika kod kojih je magnetnom rezonancom demonstrirana solitarna epileptogena lezija hipokampusna skleroza bila je zastupljena u najvećem broju (58 bolesnika). Sledeće po učestalosti su fokalna kortikalna displazija (28 bolesnika), hipoksično-ishemijska encefalopatija usled fetalne ili neonatalne asfiksije što je dosledno od radiologa opisavano kao „raniji infarkti mozga“ (6 bolesnika), disneuroepitalijalni tumor – DNET (6 bolesnika), kavernom (4 bolesnika), astrocitom/oligodendrogliom (3 bolesnika), gliozna na terenu perinatalne povrede (2 bolesnika). Kod po jednog bolesnika nađene su sledeće lezije: gangliogliom, dermoidna cista, postraumatska gliozna, nodularna heterotopija i hamartom. Kod dva bolesnika magnetnom rezonancom registrovane su multiple promene (od kojih su neke lokalizovane jukstakortikalno) koje odgovaraju plakovima demijelinizacije. Kod 11 bolesnika zabeležena je tzv. dualna patologija – prisustvo neke do epileptogenih lezija uz hipokampusnu sklerozu (fokalna kortikalna displazija – 7 bolesnika, polimikrogirija – 2 bolesnika, postraumatska gliozna ili raniji infarkt mozga kod jednog bolesnika). Kod jednog bolesnika zabeleženo je prisustvo fokalne kortikalne displazije i kavernoma. Epileptološke lezije prema svojoj distribuciji prikazane su na Grafikonu 4.6.



Grafikon 4.6. Na grafikonu su prikazani najčešći tipovi epileptološke lezije u grupi bolesnika sa solitalnim epileptogenim lezijama

Bolesnici sa hipokampusnom sklerozom su najčešće imali unilateralnu bolest i svega kod 5 bolesnika magnetnom rezonancom je detektovana bilateralna skleroza hipokampusu (Grafikon 4.7.).



Grafikon 4.7. Na grafikonu je prikazan procentualna distribucija bolesnika sa unilateralnom i bilateralnom hipokampusnom sklerozom.

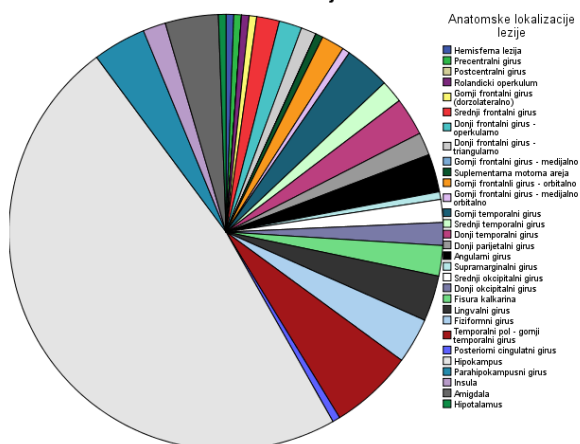
4.1.2.3.1. Anatomska lokalizacija epileptogene lezije

U najvećem broju bolesnika anatomska lezija je smeštena u hipokampusu. Procentualna distribucija anatomske lokalizacije svih lezija koje su pojedinačno zabeležene u grupi od 124 bolesnika koji su imali izolovanu leziju detektovanu magnetnom rezonancom prikazana je na Tabeli 4.5.

Tabela 4.5. Procentualna distribucija lokalizacije lezije u pojedinim anatomskim lokalizacijama		
Anatomska lokalizacija lezije	%	Kumulativni %
Hemisferna lezija	0,6	0,6
Precentralni girus	0,6	1,2
Rolandicki operkulum	0,6	1,7
Gornji frontalni girus (dorzolateralno)	0,6	2,3
Srednji frontalni girus	1,7	4,0
Donji frontalni girus - operkularno	1,7	5,8
Donji frontalni girus - triangularno	1,2	6,9
Suplementarna motorna areja	0,6	7,5
Gornji frontalni girus - orbitalno	1,7	9,2
Gornji frontalni girus - medijalno orbitalno	0,6	9,8
Gornji temporalni girus	3,5	13,3
Srednji temporalni girus	1,7	15,0
Donji temporalni girus	2,9	17,9
Donji parijetalni girus	1,7	19,7
Angularni girus	2,9	22,5
Supramarginalni girus	0,6	23,1
Srednji okcipitalni girus	2,3	25,4
Donji okcipitalni girus	1,2	26,6
Fisura kalkarina	2,3	28,9
Lingvalni girus	2,9	31,8
Fiziformni girus	3,5	35,3
Temporalni pol - gornji temporalni girus	5,8	41,0
Posteriorni cingulatni girus	0,6	41,6
Hipokampus	48,0	89,6
Parahipokampusni girus	4,0	93,6
Insula	1,7	95,4
Amigdala	4,0	99,4
Hipotalamus	0,6	100
Ukupno	100	

Na Grafikonu 4.8. je prikazan odnos bolesnika sa lezijom u hipokampusu u odnosu na leziju u drugim anatomskim lokalizacijama.

Odnos lezije u hipokampusu u odnosu na ostale anatomske lokalizacije



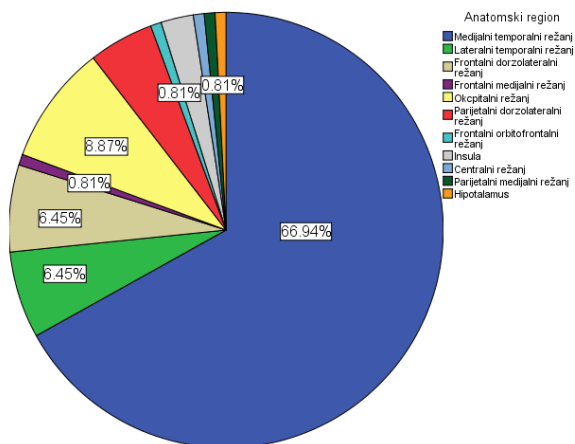
Grafikon 4.8. Na grafikonu je prikazana značajna prevalenca lezije u hipokampusu u odnosu na druge anatomske lokalizacije.

Distribucija lokalizacije prema delovima režnjeva u odnosu na celokupnu analiziranu populaciju prikazana je na Tabeli 4.6.

Tabela 4.6. Distribucija lokalizacije u delovima anatomskih režnjeva		
Lokalizacija u anatomskom režnju	Broj bolesnika	%
Mezijalni temporalni režanj	83	46,1
Lateralni temporalni režanj	8	4,4
Frontalni dorzolateralni režanj	8	4,4
Frontalni medijalni režanj	1	0,6
Frontalni orbitofrontalni režanj	1	0,6
Parijetalni dorzolateralni režanj	6	3,3
Parijetalni medijalni režanj	1	0,6
Okcipitalni režanj	11	6,1
Insula	3	1,7
Centralni režanj	1	0,6
Hipotalamus	1	0,6
Ukupno	124	68,9
Bez lezije	56	31,1
Ukupno	180	100

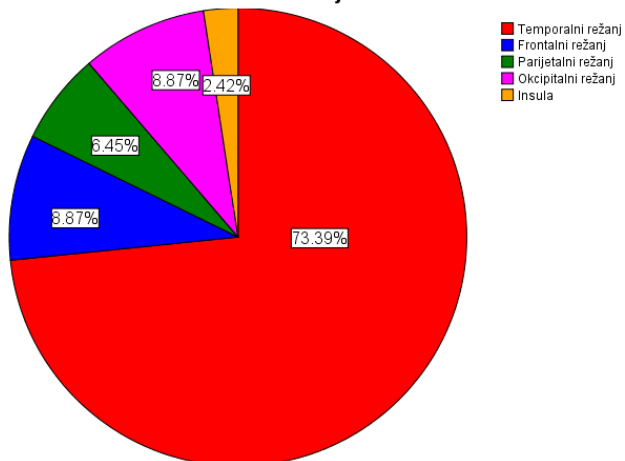
Na Grafikonima 4.9. i 4.10. je prikazana procentualna distribucija lokalizacije u anatomskim režnjevima i delovima u grupi bolesnika sa izolovanom epileptogenom lezijom (124 bolesnika).

Distribucija epileptogene lezije u anatomskim režnjevima



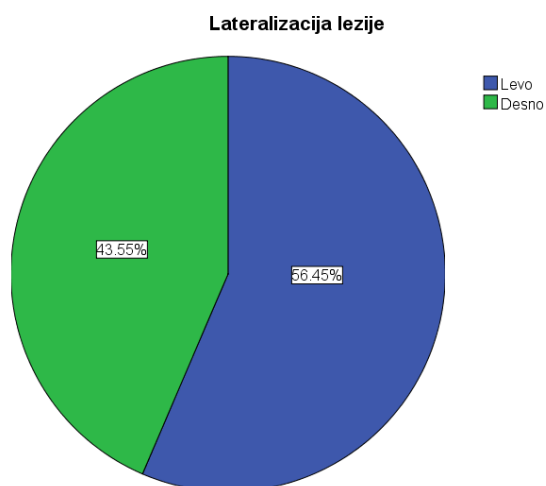
Grafikon 4.9. Na grafikonu je predstavljena procentualna distribucija lokalizacije u delovima anatomskih režnjeva u grupi bolesnika sa izolovanom epileptogenom lezijom.

Distribucija epileptogene lezije u odnosu na anatomske režnjeve



Grafikon 4.10. Na grafikonu je predstavljena procentualna distribucija lokalizacije izolovane epileptogene lezije u anatomskih režnjevima.

U grupi bolesnika sa solitarnom lezijom dominiraju lezije u levoj hemisferi. Na Grafikonu 4.11. je prikazana distribucija lateralizacije.



Grafikon 4.11. Na grafikonu je predstavljena procentualna distribucija lateralizacije izolovane epileptogene lezije.

Na Tabeli 4.7. je predstavljena lateralizacija epileptogene lezije u odnosu na tip same lezije. Nema značajne razlike među grupama ($\chi^2 - 4,462$; $p=0,614$).

Tabela 4.7. Odnos lateralizacije u odnosu na tip epileptogene lezije

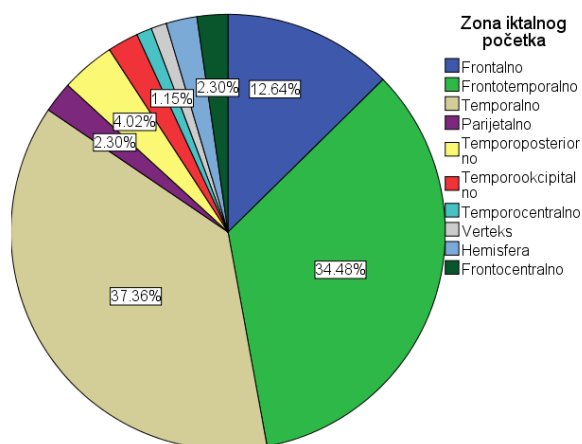
	Tip epileptogene lezije							Ukupno
	Hipokamp usna skleroza	Fokalna kortikalna displazija	Raniji moždani infarkti	DNET	Kavernom	Dualna patologija	Ostalo	
Levo	35	14	4	2	1	7	7	70
Desno	23	14	2	4	3	4	4	54
Ukupno	58	28	6	6	4	11	11	124

4.1.2.4. Nalaz iktalnog elektroencefalograma (EEG-a)

Uz pomoć iktalnog EEG-a ukupno je lateralizovano i lokalizovano 174 bolesnika, a kod 6 bolesnika iktalni EEG bio je nelokalizovan i nelateralizovan. U najvećem procentu iktalni EEG je lokalizovao i lateralizovao zonu iktalnog početka u prednjem korteksu (frontalna, frontotemporalna ili temporalna regija) – 84,5%.

Na Grafikonu 4.12. je predstavljena procentualna distribucija lokalizovanih zona iktalnog početka.

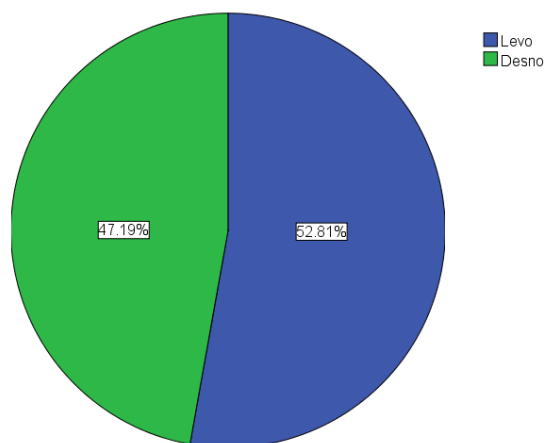
Distribucija zone iktalnog početka na osnovu iktalnog EEG-a



Grafikon 4.12. Na grafikonu je predstavljena dominantna procentualna distribucija zone iktalnog početka lokalizovane u prednjem korteksu.

Nije zabeležena različita lateralizacija zone iktalnog početka pokazane iktalnim EEG-om i epileptogene lezije. Na Grafikonu 4.13. je predstavljena lateralizacije zone iktalnog početka kod 174 bolesnika (kod 6 bolesnika iktalni EEG je bio nelateralizovan).

Lateralizacija zone iktalnog početka



Grafikon 4.13. Na grafikonu je predstavljena mala razlika lateralizacije zone iktalnog EEG početka u korist leve strane.

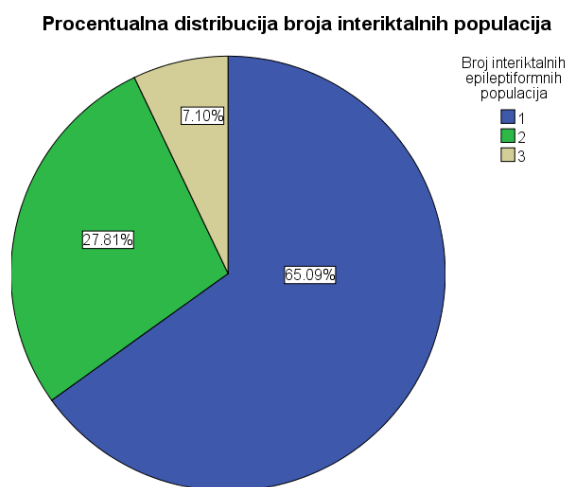
U najvećem broju slučajeva iktalni EEG je u vremenskom sledu tokom trajanja napada beležio i aktivaciju druge strane (73,3%).

4.1.2.5. Nalaz na interiktalnom elektroencefalogramu (EEG-u)

Interiktalna epileptiformna abnormalnost nađena je kod 93,3% svih bolesnika analiziranih u ovoj studiji. Kod 12 bolesnika kod kojih nije zabeležena interiktalna

epileptiformna abnormalnost najčešće nije zabeležena ni epileptogena lezija (8 bolesnika) dok su dva imala hipokampusnu sklerozu i jedan nalaz koji je odgovarao plakovima demijelinizacije. Kod 4 bolesnika zabeležen je frontotemporalni iktalni početak, kod dva temporalni iktalni početak, kod dva frontalni početak, i kod po jednog bolesnika frontocentralni, parijetalni ili nelokalizovan iktalni EEG početak.

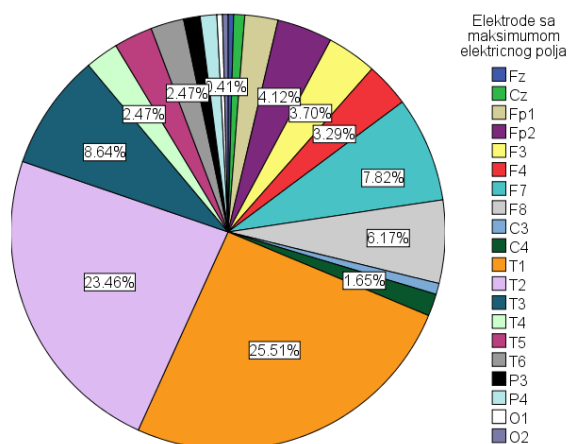
U ovoj studiji najčešće je zabeležena jedna interiktalna epileptiformna populacija. Na Grafikonu 4.14. je prikazana procentualna distribucija populacija interiktalnih epileptiformnih abnormalnosti.



Grafikon 4.14. Na grafikonu je prikazana procentualna distribucija broja interiktalnih epileptiformnih populacija.

Skoro polovina svih interiktalnih pražnjenja registruje se nad prednjim temporalnim elektrodama (T1 i T2) (49%). Po učestalosti slede frontotemporalne elektrode (F7 i F8) (14%). Na Grafikonu 4.15. je prikazana distribucija elektroda sa maksimumom električnog polja kod svih analiziranih bolesnika u studiji koji su imali interiktalna pražnjenja.

Distribucija lokalizacije interiktalnih epileptiformnih abnormalnosti



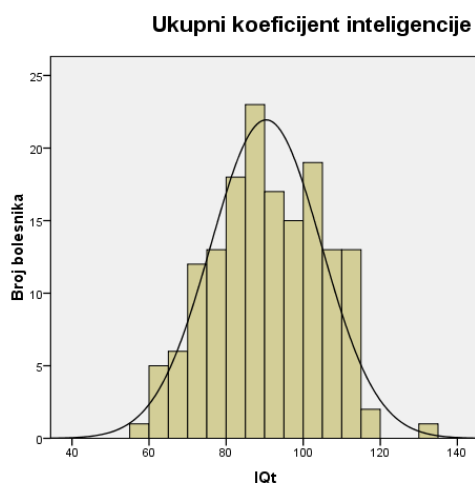
Grafikon 4.15. Na grafikonu je prikazana distribucija elektroda sa maksimumom električnog polja u grupi bolesnika sa interiktalnom epileptiformnom abnormalnošću.

4.1.2.6. Nalaz neuropsihološkog testa

Kod 4 bolesnika nije učinjeno neuropsihološko testiranje iz tehničkih razloga, a kod 18 bolesnika isti test nije mogao da bude učinjen iz razloga netestabilnosti samih bolesnika (mentalna retardacija umereno teškog i teškog stepena).

Srednja vrednost ukupnog koeficijenta epilepsije je ispodprosečna (IQ_t – 90,3±14,3, a isto se odnosi na varbalni i manipulativni količnik inteligencije (IQ_v – 91±14,9; IQ_m – 90,1±15,4).

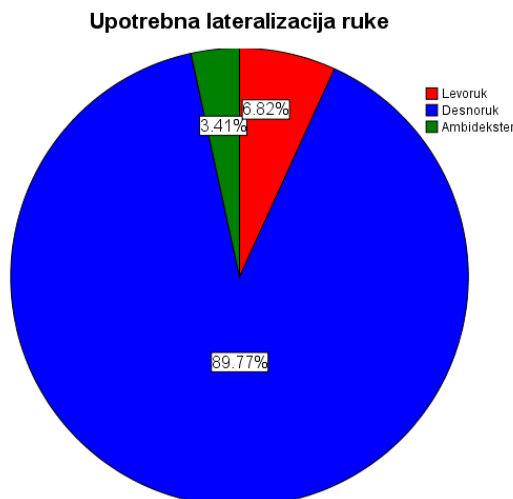
Na Grafikonu 4.16. je predstavljena distribucija skorova ukupnog količnika inteligencije u testiranoj grupi bolesnika.



Grafikon 4.16. Na grafikonu je predstavljena distribucija ukupnog koeficijenta inteligencije merenog na Wekslerovoj skali u grupi analiziranih bolesnika.

4.1.2.6.1. Upotrebna lateralizacija ruke

Prema podacima od 176 testiranih bolesnika, najveći broj bolesnika je bio desnoruk u analiziranoj populaciji (89,7%) (Grafikon 4.17.).

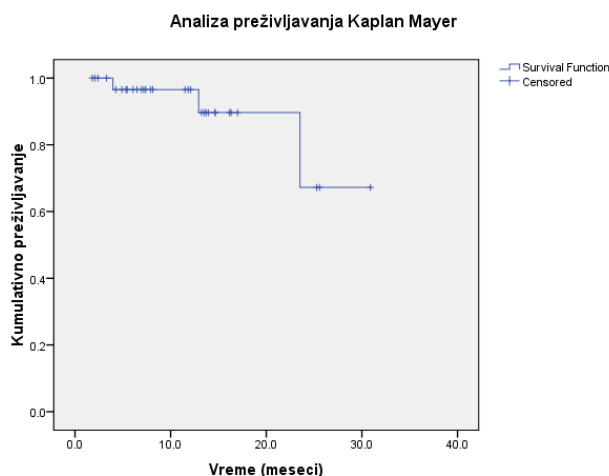


Grafikon 4.17. Na grafikonu je prikazana procentualna zastupljenost upotrebne lateralizacije ruke.

4.1.2.7. Analiza ishoda operisanih bolesnika

U grupi analiziranih bolesnika operisano je ukupno 33 bolesnika (18,3%) koji su bili farmakorezistentni i koji su na osnovu prehirurške evaluacije (dugotrajni video-EEG monitoring, magnetna rezonanca, neuropsihološki test) ocenjeni kao dobri hirurški kandidati. Kod 32 bolesnika je urađena prednja 2/3 temporalna resekcija sa amigdalohipokampektomijom, a kod jednog bolesnika je urađena lezijektomija fokalne kortikalna displazije u desnom frontalnom režnju (dorzolateralni korteks, donji frontalni girus).

Na Grafikonu 4.18. je prikazana kriva analize preživljavanja operisanih bolesnika gde je kao “cut-off” varijabla uzeta promena stanja prema Engelovoj klasifikaciji ishoda operisanih bolesnika sa farmakorezistentom operacijom. Od ukupno 33 bolesnika u praćenju (srednja vrednost praćenja 11,3 meseci; medijana 11,5 meseci) 30 bolesnika nije imalo napade niti aure (Engel skor Ia) i tri su imala retke onesposobljavajuće napade od operacije (IIb) (maksimalna vrednost preživljavanja 27 meseci \pm 1,9; 95% CI 23,2-30,9).



Grafikon 4.18. Kaplan Mayer analiza preživljavanja prikazuje da verovatnoća da bolesnici posle operacije ostanu bez napada i bez aura (Engel skor Ia) iznosi 90% 20 meseci od operacije.

4.1.2.8. Iktalni semiološki znaci

4.1.2.8.1. Iktalni semiološki znaci u analiziranoj grupi

Najveću učestalost u svim semiološkim znacima koji su registrovani u analiziranoj grupi beleži bihejvioralni arest (52,2%) i oroalimentarni automatizmi (44,4%). Najčešća zabeležena aura je epigastrična aura (22,8%). Na Tabeli 4.8. je prikazana učestalost svih semioloških znakova (ukupno 86) koji su registrovani u čitavoj grupi bolesnika.

Tabela 4.8. Prikaz učestalosti svih semioloških znakova koji su registrovani u analiziranoj grupi

Semiološki znak	Broj bolesnika	%	Semiološki znak	Broj bolesnika	%
Otvora oči	44	24,4	Hiperventilacija	3	1,7
Gustativna aura	1	0,6	Hipersalivacija	7	3,9
Auditivna aura	2	1,1	Drhtanje	1	0,6
Olfaktivna aura	2	1,1	Crvenilo lica	23	12,8
Strangulaciona aura	2	1,1	Piloerekcija KL	3	1,7
Vertigo	7	3,9	Iktalno pljuvanje	5	2,8
Cefalična aura	21	11,7	UL iktalno brisanje nosa	11	6,1
Epigastrična aura	41	22,8	KL iktalno brisanje nosa	2	1,1
Psihička aura	19	10,6	Osmeh/Smejanje	16	8,9
Lupanje srca	8	4,4	Zevanje	1	0,6
Vizuelna aura	12	6,7	KL „parijetalna šaka“	1	0,6
Osećaj „out of body“	1	0,6	Klonički KL ruka	40	22,2
SS aura (celo telo)	8	4,4	Tonički KL ruka	34	18,9
SS aura KL lice, ruka, noga	6	3,3	Imobilnost KL ruka	26	14,4
Prestanak govora	12	6,7	Distonija KL ruka	38	21,1
Verbalizacija	24	13,3	Klonički KL noga	16	8,9
Automatizmi trupa	7	3,9	Tonički KL noga	11	6,1

Oroalimentarni automatizmi	80	44,4	Distonija KL noga	1	0,6
Genitalni UL automatizmi	4	2,2	Klonički KL lice	25	13,9
Mimetički automatizmi	14	7,8	Tonički KL lice	11	6,1
Automatizmi KL ruka	14	7,8	Klonički BL lice	17	9,4
Automatizmi UL ruka	44	24,4	Klonički UL lice	2	1,1
Veliki automatizmi KL ruka	10	5,6	Klonički UL ruka	4	2,2
Veliki automatizmi UL ruka	12	6,7	Tonički UL ruka	12	6,7
Automatizmi KL noga	3	1,7	Distonija UL ruka	7	3,9
Automatizmi UL noga	6	3,3	Klonički UL noga	2	1,1
Veliki automatizmi UL noga	3	1,7	Atonički pokret glave	2	1,1
Automatizmi BL ruke	27	15	Vokalizacija	72	40
Automatizmi BL noge	14	7,8	Verzija KL	53	29,4
Bihevioralni arest	94	52,2	Verzija UL	2	1,1
Bihevioralni nemir	47	26,1	Asimetrični klonički BL	34	18,9
Buljenje	21	11,7	Tonički BL	57	31,7
Okretanje glave levo-desno	7	3,9	Klonički BL	57	31,7
Hipermotorni napad	7	3,9	Okretanje glave KL	22	12,2
Glatki pokret očiju UL	3	1,7	Okretanje glave UL	46	25,6
Glatki pokret očiju KL	1	0,6	Bilateralni AT napad	26	14,4
Okretanje tela UL	19	10,6	Poslednji klonus UL	23	12,8
Okretanje tela KL	11	6,1	Poslednji klonus KL	4	2,2
Ležanje u sedanje	9	5	Tonička fleksija glave	3	1,7
Sedanje u ležanje	2	1,1	Kompleksni motorni napad	8	4,4
Automatski hod	5	2,8	Ustajanje	2	1,1
Gubitak posturalnosti	8	4,4	Pedaliranje	6	3,3
Tonički BL ruke	2	1,1	Aksijalni tonički napad	9	5
Legenda: KL – kontralateralno, UL – unilateralno, BL bilateralno, SS – somatosenzorno					

4.1.2.8.1.1. Redosled iktalnih semioloških znakova u svim analiziranim grupama

Na Tabeli 4.9. je predstavljena apsolutna učestalost indeks semioloških znakova pojedinačno i prema anatomskim režnjevima, prosečan broj drugih semioloških znakova koji su udruženi sa indeks semiološkim znakom, prosečna vrednost relativne pozicije indeks semiološkog znaka u redosledu javljanja (bliže 0 označava poziciju na početku, bliže 1 označava poziciju na kraju), kao i prosečno trajanje napada u kojima se javlja indeks semiološki znak.

Tabela 4.9. Učestalost indeks semioloških znakova u odnosu na ukupnu grupu, prema anatomskim režnjevima, udruženos sa drugim semiološkim znacima, prosek relativne pozicije u napadu i prosečna dužina trajanja napada u kojima je zastupljen indeks semiološki znak										
Semiološki znak	Učestalost simptoma (180 pacijenata)	Prosečan broj drugih simptoma u toku napada	Prosek relativne pozicije u redosledu javljanja	Prosečno trajanje napada gde se javio simptom (s)	Bez lezije	Temporalni režanj	Frontalni režanj	Parijetalni režanj	Okcipitalni režanj	Insula
Gustativna aura	1	5,0	0,17	61	0	1	0	0	0	0

Auditivna aura	2	7,0	0,25	89	0	1	0	1	0	0
Hiperventilacija	3	4,7	0,58	145	2	0	0	1	0	0
Olfaktivna aura	2	3,0	0,27	95	1	1	0	0	0	0
Hipersalivacija	7	8,9	0,70	102	0	6	0	0	0	1
Automatizmi čitavog tela	7	7,1	0,61	87	3	3	0	0	0	1
KL "parijetalna šaka"	1	10,0	0,36	96	0	1	0	0	0	0
Drhtanje	1	7,0	1,00	390	0	1	0	0	0	0
Otvora oči	45	7,1	0,15	109	25	14	2	2	1	1
Osećaj "out of body"	1	8,0	0,22	86	1	0	0	0	0	0
Osmeh/Smejanje	17	7,7	0,47	112	6	7	3	0	1	0
Zevanje	1	6,0	1,00	105	0	1	0	0	0	0
Crvenilo lica	23	8,8	0,54	124	6	12	2	2	0	1
Piloerekcija KL	3	4,7	0,23	59	0	1	0	0	0	2
Strangulaciona aura	2	7,0	0,21	79	0	1	0	0	0	1
Cefalična aura	21	7,4	0,18	147	5	12	2	0	2	0
Vertigo	7	8,1	0,15	91	2	5	0	0	0	0
Epigastrična aura	41	7,6	0,16	198	6	33	0	0	2	0
Psihička aura	19	8,5	0,18	92	3	14	1	1	0	0
Lupanje srca	8	8,0	0,18	64	2	4	2	0	0	0
Vizuelna aura	13	7,0	0,23	122	2	2	0	3	6	0
Oroalimentarni automatizmi	80	7,3	0,62	162	18	54	2	2	3	1
Genitalni automatizmi	4	6,5	0,75	704	0	4	0	0	0	0
Mimetički automatizmi	14	7,6	0,38	115	3	10	0	1	0	0
Prestanak govora	12	7,4	0,29	239	4	7	1	0	0	0
Verbalizacija	24	8,4	0,60	160	5	14	1	0	3	1
Bihejvioralni arrest	93	7,3	0,36	152	30	48	5	2	7	1
Bihejvioralni nemir	47	7,7	0,41	171	15	24	2	2	3	1
Buljenje	21	7,4	0,42	117	6	13	1	0	1	0
Okretanje glave levo-desno	7	6,3	0,65	82	2	5	0	0	0	0
SS aura (celo telo)	8	7,0	0,22	87	2	3	2	0	0	1
SS aura KL (lica, ruka, noga)	6	6,7	0,26	75	3	0	1	1	0	1
Iktalno brisanje nosa UL	11	7,5	0,79	158	1	9	0	0	0	1
Iktalno brisanje nosa KL	2	9,5	0,90	117	0	2	0	0	0	0
Hipermotorni napad	7	5,1	0,47	69	5	2	0	0	0	0
Glatki pokret očiju UL	3	7,3	0,46	89	1	1	0	0	1	0
Glatki pokret očiju KL	1	11,0	0,42	87	0	1	0	0	0	0
Klonički KL ruka	40	8,6	0,72	142	14	17	4	1	4	0
Tonički KL ruka	34	8,5	0,51	111	15	13	3	2	1	0
Imobilnost KL ruka	26	7,2	0,55	224	7	16	0	2	1	0
Automatizmi KL ruka	14	7,6	0,65	88	5	8	0	1	0	0
Distonija KL ruka	38	8,3	0,60	101	7	25	2	1	2	1
Veliki automatizmi KL ruka	10	9,3	0,40	161	2	7	1	0	0	0
Automatizmi KL noga	3	10,3	0,62	80	0	2	1	0	0	0

Klonički KL noga	16	9,0	0,74	122	8	3	1	0	4	0
Distonija KL noga	1	11,0	0,42	130	0	0	1	0	0	0
Tonički KL noga	11	8,2	0,59	92	7	3	1	0	0	0
Klonički KL lice	25	8,9	0,58	157	10	8	4	3	0	0
Tonički KL lice	11	9,0	0,52	167	6	5	0	0	0	0
Klonički UL lice	2	9,5	0,71	61	1	1	0	0	0	0
Klonički UL ruka	4	8,5	0,64	88	1	3	0	0	0	0
Automatizmi UL ruka	44	7,7	0,58	105	8	28	1	3	3	1
Tonički UL ruka	12	9,2	0,57	111	4	7	0	0	1	0
Veliki automatizmi UL ruka	12	8,3	0,46	328	1	9	0	1	0	1
Distonija UL ruka	7	7,6	0,70	93	3	3	0	1	0	0
Automatizmi UL noga	6	7,2	0,59	67	1	2	2	0	0	1
Veliki automatizmi UL noga	3	8,3	0,52	75	0	2	0	0	0	1
Klonički UL noga	2	7,0	0,63	185	2	0	0	0	0	0
Atonički pokret glave	2	8,0	0,28	106	0	0	0	1	1	0
Vokalizacija	72	8,6	0,59	184	33	27	5	2	5	0
Verzija KL	53	8,8	0,58	157	23	20	4	2	4	0
Verzija UL	2	11,5	0,76	89	1	1	0	0	0	0
Asimetrični klonički BL	34	8,6	0,82	154	17	14	1	1	1	0
Tonički BL	57	9,0	0,85	164	25	22	3	2	5	0
Klonički BL	57	9,0	0,95	162	23	23	3	2	6	0
Klonički BL lice	17	8,4	0,68	123	7	7	1	1	1	0
Automatizmi BL ruke	27	6,9	0,76	104	8	17	0	0	1	1
Automatizmi BL noge	14	6,9	0,61	120	4	10	0	0	0	0
Okretanje glave KL	22	7,6	0,68	110	5	12	0	1	3	1
Okretanje glave UL	45	8,3	0,54	124	9	27	4	2	2	1
Asimetrični tonički BL	26	9,4	0,72	143	8	9	4	1	4	0
Poslednji klonus UL	23	9,8	0,99	189	9	10	1	0	3	0
Poslednji klonus KL	4	9,5	1,00	109	3	1	0	0	0	0
Okretanje tela UL	19	9,2	0,59	219	2	16	1	0	0	0
Okretanje tela KL	11	7,4	0,70	133	7	2	1	1	0	0
Ležanje u sedanje	9	7,9	0,56	101	4	3	1	1	0	0
Sedanje u ležanje	2	7,0	0,71	82	0	1	0	0	1	0
Tonička fleksija glave	3	8,3	0,42	54	1	0	1	0	1	0
Kompleksni motorni napad	8	6,6	0,79	86	2	5	1	0	0	0
Iktalno pljuvanje	5	6,6	0,79	134	1	3	0	0	0	1
Ustajanje	2	4,0	0,75	32	2	0	0	0	0	0
Automatski hod	5	4,4	0,81	69	2	2	1	0	0	0
Pedaliranje	6	7,8	0,87	88	1	3	2	0	0	0
Gubitak posturalnosti	8	8,5	0,54	95	1	6	1	0	0	0
Aksijalni tonički napad	9	8,2	0,69	89	2	6	0	0	1	0
Tonički ruke BL	2	5,5	0,61	110	1	1	0	0	0	0
Legenda: KL – kontralateralno, UL – unilateralno, BL bilateralno, SS – somatosenzorno										

4.1.2.8.2. Iktalni semiološki znaci kod bolesnika sa epileptogenom lezijom u mezijalnom temporalnom režnju

U grupi bolesnika sa lezijom u mezijalnom temporalnom režnju (83 bolesnika) ukupno je registrovano 76 semioloških znakova. Na Tabeli 4.10. je prikazana učestalost semioloških znakova u grupi bolesnika sa lezijom u medijalnom temporalnom režnju.

Tabela 4.10. Prikaz učestalosti semioloških znakova koji su registrovani u grupi bolesnika sa lezijom u medijalnom temporalnom režnju					
Semiološki znak	Broj bolesnika	%	Semiološki znak	Broj bolesnika	%
Otvora oči	12	14,5	Automatizmi trupa	3	3,6
Olfaktivna aura	1	1,2	Oroalimentani automatizmi	51	61,4
Strangulaciona aura	1	1,2	Genitalni automatizmi UL	4	4,8
Vertigo	4	4,8	Mimetički automatizmi	7	8,4
Cefalična aura	12	14,5	Automatizmi KL ruka	9	10,8
Epigastrična aura	34	41	Automatizmi UL ruka	26	31,3
Psihička aura	15	18,1	Veliki automatizmi KL ruka	8	9,6
Lupanje srca	4	4,8	Veliki automatizmi UL ruka	8	9,6
Vizuelna aura	2	2,4	Automatizmi KL noga	2	2,4
SS aura celo telo	3	3,6	Veliki automatizmi UL noga	2	2,4
Prestanak govora	8	9,6	Automatizmi UL noga	2	2,6
Verbalizacija	14	16,9	Automatizmi BL ruke	16	19,3
Hipersalivacija	6	7,2	Automatizmi BL noge	10	12
Drhtanje	1	1,2	Bihevioralni arest	47	56,6
Crvenilo lica	12	14,5	Bihevioralni nemir	25	30,1
Piloerekcija KL	1	1,2	Buljenje	15	18,1
Iktalno pljuvanje	3	3,6	Okretanje glave levo-desno	5	6
Iktalno brisanje nosa UL	8	9,6	Hipermotorni napad	1	1,2
Iktalno brisanje nosa KL	2	2,4	Glatki pokret očiju UL	2	2,4
Osmeh/Smejanje	7	8,4	Glatki pokret očiju KL	1	1,2
Zevanje	1	1,2	Klonički KL ruka	17	20,5
Parijetalna šaka KL	1	1,3	Tonički KL ruka	13	15,7
Imobilnost KL ruka	15	19,2	Distonija KL ruka	24	28,9
Klonički KL noga	4	4,8	Tonički KL noga	3	3,6
Klonički KL lice	9	10,8	Tonički KL lice	4	4,8
Klonički UL lice	1	1,2	Klonički UL ruka	3	3,6
Tonički UL ruka	5	6	Distonija UL ruka	4	4,8
Vokalizacija	26	31,3	Verzija KL	19	22,9
Verzija UL	1	1,2	Asimetrički klonički BL	14	16,9
Tonički BL	21	25,3	Klonički BL	22	26,5
Klonički BL lice	9	10,9	Okretanje glave KL	13	15,7
Okretanje glave UL	29	34,9	Bilateralni AT	9	10,8
Poslednji klonus UL	10	12	Poslednji klonus KL	1	1,2
Okretanje tela UL	16	19,3	Okretanje tela KL	2	2,4
Ležanje u sedanje	3	3,6	Sedanje u ležanje	1	1,2
Kompleksni motorni napad	4	4,8	Automatski hod	1	1,2
Pedaliranje	4	4,8	Gubitak posturalnosti	6	7,2
Aksijalni tonički	5	6	Tonički BL ruke	2	2,4

Legenda: KL – kontralateralno, UL – unilateralno, BL bilateralno, SS – somatosenzorno, zasenčena su polja varijabli koje su ušle u klaster analizu

4.1.2.8.3. Iktalni semiološki znaci kod bolesnika sa epileptogenom lezijom u lateralnom temporalnom režnju

U grupi bolesnika sa epileptogenom lezijom u lateralnom temporalnom režnju (8 bolesnika) ukupno je registrovano 32 semioloških znakova. Na Tabeli 4.11. je predstavljena učestalost semioloških znakova u grupi bolesnika sa lezijom u lateralnom temporalnom režnju.

Tabela 4.11. Prikaz učestalosti semioloških znakova koji su registrovani u grupi bolesnika sa lezijom u lateralnom temporalnom režnju					
Semiološki znak	Broj bolesnika	%	Semiološki znak	Broj bolesnika	%
Otvora oči	1	12,5	Automatizmi trupa	1	12,5
Auditivna aura	1	12,5	Oroalimentarni automatizmi	5	62,5
Gustativna aura	1	12,5	Mimetički automatizmi	2	25
Vertigo	1	12,5	Automatizmi UL ruka	2	25
Cefalična aura	3	37,5	Automatizmi BL ruke	1	12,5
Epigastrična aura	2	25	Automatizmi BL noge	1	12,5
Verbalizacija	1	12,5	Bihevioralni arest	5	62,5
Imobilnost KL ruka	1	12,5	Bihevioralni nemir	1	12,5
Vokalizacija	1	12,5	Hipermotorni napad	1	12,5
Verzija KL	1	12,5	Klonički KL ruka	3	37,5
Okretanje glave UL	1	12,5	Tonički KL ruka	1	12,5
Okretanje tela UL	1	12,5	Distonija KL ruka	1	12,5
Ležanje u sedanje	1	12,5	Tonički KL noga	1	12,5
Kompleksni motorni napad	1	12,5	Tonički KL lice	1	12,5
Aksijalni tonički	1	12,5	Asimetrički klonički BL	1	12,5
Automatski hod	1	12,5	Okretanje glave KL	2	25

Legenda: KL – kontralateralno, UL – unilateralno, BL bilateralno, SS – somatosenzorno, zasenčena su polja varijabli koje su ušle u klaster analizu

4.1.2.8.4. Iktalni semiološki znaci kod bolesnika sa epileptogenom lezijom u dorzolateralnom frontalnom režnju

U grupi bolesnika sa lezijom u dorzolateralnom frontalnom režnju (8 bolesnika) ukupno je registrovano 36 semioloških znakova. Najčešći znaci su klonički napad kontralateralne ruke, bihevioralni arest, vokalizacija, tonički napad kontralateralno ruke, kontralateralni verzivni napad, klonički napad kontralateralnog lica, tonički bilateralni napad, klonički bilateralni napad i bilateralni asimetrični tonički napad. Na Tabeli 4.12. je predstavljena učestalost semioloških znakova u grupi bolesnika sa lezijom u dorzolateralnom frontalnom režnju.

Tabela 4.12. Prikaz učestalosti semioloških znakova koji su registrovani u grupi bolesnika sa dorzolateralnom frontalnom režnju					
Semiološki znak	Broj	%	Semiološki znak	Broj	%

	bolesnika			bolesnika	
Otvara oči	2	25	Klonički KL ruka	4	50
Cefalična aura	2	25	Tonički KL ruka	3	37,5
Psihička aura	1	12,5	Klonički KL noga	1	12,5
Lupanje srca	1	12,5	Tonički KL noga	1	12,5
SS aura (celo telo)	2	25	Distonija KL noga	1	12,5
SS aura KL lice, ruka, noga	1	12,5	Klonički KL lice	3	37,5
Verbalizacija	1	12,5	Klonički BL lice	1	12,5
Oroalimentarni automatizmi	1	12,5	Vokalizacija	4	50
Crvenilo lica	1	12,5	Verzija KL	3	37,5
Automatizmi UL ruka	1	12,5	Asimetrični klonički BL	1	12,5
Veliki automatizmi KL ruka	1	12,5	Tonički BL	3	37,5
Automatizmi KL noga	1	12,5	Klonički BL	3	37,5
Bihevioralni arest	4	50	Okretanje glave UL	2	25
Bihevioralni nemir	1	12,5	Bilateralni AT napad	3	37,5
Buljenje	1	12,5	Poslednji klonus UL	1	12,5
Okretanje tela KL	1	12,5	Tonička fleksija glave	1	12,5
Ležanje u sedanje	1	12,5	Pedaliranje	1	12,5
Automatski hod	1	12,5	Gubitak posturalnosti	1	12,5
Legenda: KL – kontralateralno, UL – unilateralno, BL bilateralno, SS – somatosenzorno, zasenčena su polja varijabli koje su ušle u klaster analizu					

4.1.2.8.5. Iktalni semiološki znaci kod bolesnika sa epileptogenom lezijom u mezijalnom frontalnom režnju, orbitofrontalnom režnju, hipotalamusu i centralnom režnju

Kod jednog bolesnika sa lezijom u medijalnom frontalnom režnju zabeleženi su sledeći semiološki znaci: bilateralni asimetrični tonički napad, osmeh/smejanje i crvenilo lica.

Kod jednog bolesnika sa lezijom u orbitofrontalnom režnju zabeleženi su lupanje srca, osmeh/smejanje, okretanje glave unilateralno, kompleksni motorni napad, distonija kontralateralne ruke i pedaliranje.

Kod jedne bolesnice sa lezijom u centralnom režnju (inferiorni deo) kod koje su zabeleženi napadi iz spavanja registrovani su sledeći semiološki znaci: otvaranje očiju, somatosenzorna aura (kontralateralno lice), auditivna aura, klonički napad kontralateralno lice, tonički napad kontralateralno ruka, klonički napad kontralateralno ruka, verzivni napad kontralateralno i vokalizacija.

Kod jedne bolesnice sa hamartomom u hipotalamusu zabeleženi su sledeći semiološki znaci: prestanak govora, osmeh/smejanje, okretanje glave unilateralno, unilateralno okretanje tela, bihevioralni arest, verzivni napad kontralateralno, kontralateralno lice klonički, oroalimentarni automatizmi, distonija kontralateralne ruke, vokalizacija i na kraju manji bihevioralni nemir.

4.1.2.8.6. Iktalni semiološki znaci kod bolesnika sa epileptogenom lezijom u insuli

U grupi bolesnika sa insulom (3 bolesnika) zabeleženo su 22 semiološka znaka. Na Tabeli 4.13. je prezentovana učestalost semioloških znakova u grupi bolesnika sa lezijom u insuli.

Semiološki znak	Broj bolesnika	%	Semiološki znak	Broj bolesnika	%
Otvora oči	1	33,3	Hipersalivacija	1	33,3
Strangulaciona aura	1	33,3	Crvenilo lica	1	33,3
SS aura (celo telo)	1	33,3	Piloerekcija KL	1	33,3
SS aura KL lice, ruka, noga	1	33,3	Iktalno pljuvanje	1	33,3
Verbalizacija	1	33,3	UL iktalno brisanje nosa	1	33,3
Automaizmi trupa	1	33,3	Distonija KL ruka	1	33,3
Oroalimentarni automatizmi	1	33,3	Klonički BL lice	1	33,3
Automatizmi UL ruka	1	33,3	Bihejvioralni arest	1	33,3
Veliki automatizmi UL ruka	1	33,3	Bihejvioralni nemir	1	33,3
Veliki automatizmi UL noga	1	33,3	Okretanje glave KL	1	33,3
Automatizmi BL ruke	1	33,3	Okretanje glave UL	1	33,3

Legenda: KL – kontralateralno, UL – unilateralno, BL bilateralno, SS – somatosenzorno

4.1.2.8.7. Iktalni semiološki znaci kod bolesnika sa epileptogenom lezijom u dorzolateralnom i medijalnom parijetalnom režnju

U grupi bolesnika sa epileptogenom lezijom u dorzolateralnom parijetalnom korteksu (6 bolesnika) zabeleženo je 23 semioloških znakova. Najčešći znaci su vizuelna aura, automatizmi ruke unilateralno, bihejvioralni nemir, imobilnost ruke kontralateralno, klonički napad kontralateralnog lica, tonički bilateralni napad, klonički bilateralni napad i neforsirano okretanje glave unilateralno. Na Tabeli 4.14. je prezentovana učestalost semioloških znakova u grupi bolesnika sa lezijom u dorzolateralnom parijetalnom korteksu.

Semiološki znak	Broj bolesnika	%	Semiološki znak	Broj bolesnika	%
Otvora oči	1	20	Hiperventilacija	1	20
Psihička aura	1	20	Tonički KL ruka	1	20
Vizuelna aura	3	60	Imobilnost KL ruka	2	40
Oroalimentarni automatizmi	1	20	Distonija KL ruka	1	20
Mimetički automatizmi	1	20	Klonički KL lice	2	40
Automatizmi UL ruka	3	60	Klonički BL lice	1	20
Bihejvioralni arest	1	20	Atonički pokret glave	1	20

Bihevioralni nemir	2	40	Vokalizacija	1	20
Ležanje u sedanje	1	20	Verzija KL	1	20
Asimetrični klonički BL	1	20	Okretanje glave UL	2	40
Tonički BL	2	40	Bilateralni AT napad	1	20
Klonički BL	2	40			
Legenda: KL – kontralateralno, UL – unilateralno, BL bilateralno, SS – somatosenzorno					

Kod jednog bolesnika sa lezijom u medijalnom parijetalnom režnju zabeleženi su sledeći semiološki znaci: bihevioralni arest, distonija ruke unilateralno, automatizmi kontralateralne ruke i orolamentarni automatizmi.

4.1.2.8.8. Iktalni semiološki znaci kod bolesnika sa epileptogenom lezijom u okcipitalnom režnju

U grupi bolesnika sa lezijom u okcipitalnom režnju (11 bolesnika) ukupno je registrovano 36 semioloških znakova. Na Tabeli 4.15. je predstavljena učestalost semioloških znakova u grupi bolesnika sa lezijom u okcipitalnom režnju.

Tabela 4.15. Prikaz učestalosti svih semioloških znakova koji su registrovani u grupi bolesnika sa epileptogenom lezijom u okcipitalnom režnju					
Semiološki znak	Broj bolesnika	%	Semiološki znak	Broj bolesnika	%
Otvora oči	2	18,2	Osmeh/Smejanje	1	9,3
Cefalična aura	2	18,2	Oroalimentarni automatizmi	4	36,4
Epigastrična aura	2	18,2	Mimetički automatizmi	1	9,1
Vizuelna aura	5	45,5	Automatizam UL ruka	3	27,3
Verbalizacija	3	27,3	Automatizam BL ruke	1	9,3
Buljenje	1	9,1	Bihevioralni arest	7	63,6
Glatki pokret očiju UL	1	9,1	Bihevioralni nemir	3	27,3
Imobilnost KL ruka	1	9,1	Klonički KL ruka	4	36,5
Distonija KL ruka	2	18,2	Tonički KL ruka	2	18,2
Atonički pokret glave	1	9,1	Tonički UL ruka	1	9,3
Klonički KL noga	4	36,4	Vokalizacija	6	54,5
Tonički KL noga	1	9,1	Tonički KL lice	1	9,3
Verzija KL	4	40	Asimetrični klonički BL	1	9,1
Tonički BL	6	54,5	Klonički BL	7	63,6
Klonički BL lice	1	9,1	Okretanje glave KL	3	27,3
Okretanje glave UL	4	36,4	Asimetrični tonički BL	4	36,4
Poslednji klonus UL	3	27,3	Sedanje u ležanje	1	9,1
Tonička fleksija glave	1	9,1	Aksijalni tonički napad	1	9,1
Legenda: KL – kontralateralno, UL – unilateralno, BL bilateralno, SS – somatosenzorno, zasenčena su polja varijabli koje su ušle u klaster analizu					

4.1.2.8.9. Iktalni semiološki znaci kod bolesnika bez epileptogene lezije

U grupi bolesnika bez epileptogene lezije ili sa demijalinizacionim lezijama registrovanim na magnetnoj rezonanci (54+2 bolesnika) ukupno je registrovano 67

semioloških znakova. Na Tabeli 4.16. je predstavljena učestalost semioloških znakova u grupi bolesnika bez epileptogene lezije.

Tabela 4.16. Prikaz učestalosti svih semioloških znakova koji su registrovani u grupi bez epileptogene lezije

Semiološki znak	Broj bolesnika	%	Semiološki znak	Broj bolesnika	%
Otvora oči	24	42,9	Hiperventilacija	2	3,6
Olfaktivna aura	1	1,8	Crvenilo lica	6	10,7
Vertigo	1	1,8	Iktalno pljuvanje	1	1,8
Cefalična aura	2	2,6	UL iktalno brisanje nosa	1	1,8
Epigastrična aura	3	5,4	Osmeh/Smejanje	5	8,9
Psihička aura	2	3,6	Klonički KL ruka	11	19,6
Lupanje srca	2	3,6	Tonički KL ruka	13	23,3
Vizuelna aura	2	3,6	Imobilnost KL ruka	5	8,9
Osećaj „out of body“	1	1,8	Distonija KL ruka	6	10,7
SS aura (celo telo)	2	3,6	Klonički KL noga	7	12,5
SS aura KL lice, ruka, noga	3	5,4	Tonički KL noga	5	8,9
Prestanak govora	3	5,4	Klonički KL lice	9	16,1
Verbalizacija	4	7,1	Tonički KL lice	5	8,9
Automatizmi trupa	2	3,6	Klonički BL lice	17	9,4
Oroalimentarni automatizmi	14	25	Klonički UL lice	1	1,8
Mimetički automatizmi	2	3,6	Klonički UL ruka	1	1,8
Automatizmi KL ruka	4	4,1	Tonički UL ruka	4	7,1
Automatizmi UL ruka	7	12,5	Distonija UL ruka	2	3,6
Veliki automatizmi KL ruka	1	1,8	Klonički UL noga	2	3,6
Veliki automatizmi UL ruka	1	1,8	Vokalizacija	31	55,4
Automatizmi UL noga	1	1,8	Verzija KL	22	39,3
Automatizmi BL ruke	8	14,3	Verzija UL	1	1,8
Automatizmi BL noge	3	5,4	Asimetrični klonički BL	16	28,9
Bihevioralni arest	27	48,2	Tonički BL	24	42,9
Bihevioralni nemir	12	21,4	Klonički BL	22	39,3
Buljenje	4	7,1	Okretanje glave KL	2	3,6
Okretanje glave levo-desno	2	3,6	Okretanje glave UL	5	8,9
Hipermotorni napad	5	8,9	Bilateralni AT napad	8	14,3
Okretanje tela UL	1	1,8	Poslednji klonus UL	9	16,1
Okretanje tela KL	7	12,5	Poslednji klonus KL	2	3,6
Ležanje u sedanje	3	5,4	Tonička fleksija glave	1	1,8
Automatski hod	2	3,6	Kompleksni motorni napad	2	3,6
Gubitak posturalnosti	1	1,8	Ustajanje	2	3,6
Aksijalni tonički napad	2	3,6			

Legenda: KL – kontralateralno, UL – unilateralno, BL bilateralno, SS – somatosenzorno

4.1.2.9. Postiktalni semiološki znaci

Ukupno 34 (18,9) nije testirano ili nije bilo testabilno posle sekundarno generalizovanih toničko-kloničkih epileptičnih napada (SGTKN) (ukoliko su snimljeni isključivo takvi napadi).

Na Tabeli 4.17. je prikazana učestalost postiktalnih semioloških znakova kod svih analiziranih bolesnika.

Tabela 4.17. Prikaz učestalosti postiktalnih semioloških znakova koji su registrovani u analiziranoj grupi

Semiološki znak	Broj bolesnika	%	Semiološki znak	Broj bolesnika	%
Oštećenje recept. govora	78	54,5	Kašalj	24	17,6
Oštećenje ekspr. govora	27	19	Brisanje nosa UL	39	29,1
Slabost KL	20	14,2	Brisanje nosa KL	17	13,8
Oštećenje VM	79	57,2	Uzdisanje	12	9
Oštećenje FM	63	46	Disforija	7	5,3
Disleksija	10	7,9	Psihomotorna agitacija	21	15,9
Genitalni automatizmi	2	1,7	Pijenje vode	8	6,7
Bez reaktivnosti tokom napada	109	85,5			

Legenda: KL – kontralateralno, UL – unilateralno, VM – verbalna memorija, FM – figuralna memorija

4.2. INFERENTNA STATISTIKA

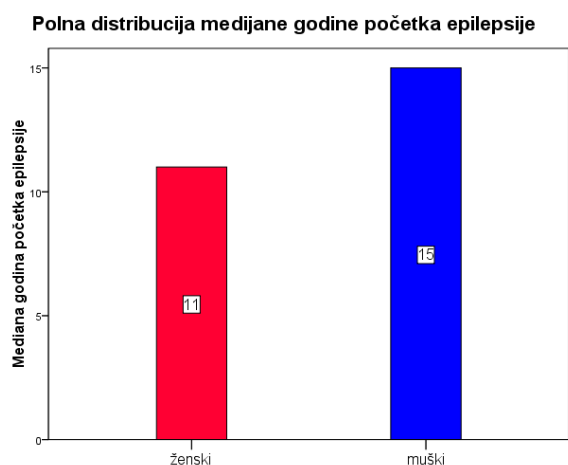
4.2.1. Analiza odnosa demografskih faktora, kliničkih parametara i učestalosti semioloških znakova

Ne postoji značajna razlika u starosti među polovima (žene – $34,4 \pm 10,8$ godina, muškarci – $34 \pm 11,1$ godina).

4.2.1.1. Odnos demografskih faktora na kliničke parametre

4.2.1.1.1. Odnos polne distribucije i trajanja epilepsije

Postoji značajna razlika u polnoj distribuciji u odnosu na godine početka epilepsije (Mann-Whitney U 3261,5; $p=0,024$) (Grafikon 4.19.).



Grafikon 4.19. Na grafikonu je prikazana medijana početka epilepsije kod muškaraca i žena u analiziranoj grupi ($p=0,024$).

4.2.1.1.1. Odnos starosti, polne distribucije i anatomskog regiona u kojem je lokalizovana epileptogena lezija

Postoji značajna razlike u starosti u grupama bolesnika sa lezijama u temporalnom režnju, frontalnom režnju, parijetalnom režnju, okcipitalnom režnju, insuli i bolesnicima koji nemaju epileptogenu leziju ($F=3,013$; $p=0,012$). Bolesnici sa epileptogenom lezijom u temporalnom režnju značajnije su stariji ($36,5\pm 10,8$ godina) u odnosu na bolesnike sa epileptogenom lezijom u frontalnom režnju ($28,5\pm 11,1$ godina) ($t=2,297$; $p=0,024$), u odnosu na bolesnike sa lezijom u okcipitalnom režnju ($26,7\pm 8$ godina) ($t=2,770$; $p=0,007$) i u odnosu na bolesnike sa nelezionim epilepsijama ($32,6\pm 10,4$ godine) ($t=2,238$; $p=0,027$).

Nema značajne razlike u polnoj distribuciji u grupama sa lezijom u različitim anatomskim regionima ($\chi^2 3,749$; $dF - 5$; $p=0,58$).

4.2.1.1.2. Odnos starosti, polne distribucije i tipa lezije

Nema značajne razlike u starosti u grupama bolesnika sa različitim tipovima lezija ($F=1,566$; $p=0,087$). Nema značajne razlike u starosti između dve najbrojnije vrste lezija – hipokampusne skleroze ($37,2\pm 11,3$ godine) i fokalne kortikalne displazije ($33\pm 10,3$ godine). Međutim, bolesnici sa hipokampusnom sklerozom su značajnije stariji u odnosu na bolesnike koji nemaju epileptogenu leziju ($32,9\pm 10,4$ godina) ($t=2,076$; $p=0,040$). Nema razlike u starosti između grupe sa fokalnom kortikalnom displazijom i grupe koja nema epileptogenu leziju.

Nema značajne razlike u polnoj distribuciji među grupama sa različitim tipovima lezije ($\chi^2 19,783$; $dF - 18$; $p=0,34$).

4.2.1.1.3. Odnos starosti, polne distribucije i prisustva sekundarno generalizovanih toničko-kloničkih napada (SGTKN)

Nema značajne razlike u starosti bolesnika koji su imali i SGTKN ($33,2\pm 11$ godina) i onih kod kojih nisu zabeleženi ovakvi napadi ($34,8\pm 10,7$ godina).

Nema značajne razlike u polnoj distribuciji među bolesnicima koji su imali i SGTKN u odnosu na grupu koja je imala samo kompleksne parcijalne napade ($\chi^2 0,003$; $dF - 1$; $p=0,95$). Takođe, ne postoji značajna razlika u polnoj distribuciji među bolesnicima koji su imali isključivo SGTKN tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa u odnosu na ostale ($\chi^2 0,309$; $dF - 1$; $p=0,57$).

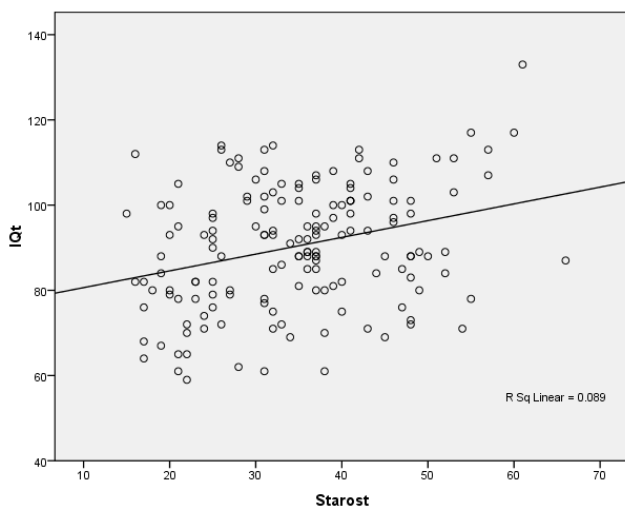
4.2.1.1.4. Odnos starosti, polne distribucije i prisustva interiktalnog epileptiformnog nalaza

Nema razlike u starosti između grupe sa ($34,3 \pm 10,9$) i grupe bez interiktalne epileptiformne abnormalnosti ($31,9 \pm 12$ godina) ($t = -0,749$; $p = 0,4$).

Nema značajne razlike u polnoj distribuciji među grupama sa i bez interiktalnog epileptiformnog obrasca tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa ($\chi^2 0,269$; $dF = 1$; $p = 0,6$)

4.2.1.1.5. Odnos starosti, polne distribucije i ukupnog koeficijenta inteligencije

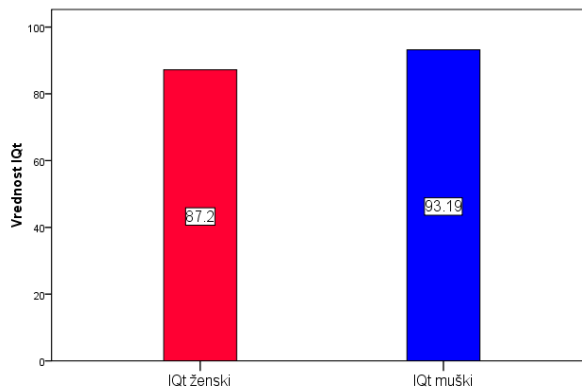
Postoji visokoznačajna direktna korelacije između starosti i koeficijenta inteligencije (Spearman Rho – 0,262; $p < 0,01$). Korelacija starosti i ukupnog koeficijenta inteligencije je prikazana na Grafikonu 4.20.



Grafikon 4.20. Na grafikonu je prikazana visokoznačajna direktna korelacija ukupnog koeficijenta inteligencije u grupi analiziranih bolesnika u odnosu na starost.

Postoji značajna razlike između ukupnog koeficijenta inteligencije merenog na skali VITI između muškaraca i žena ($t = -2,666$; $dF 158$; $p = 0,008$) (Grafikon 4.21.).

Ukupni koeficijent inteligencije prema polovima



Grafikon 4.21. Na grafikonu su prikazane prosečne vrednosti ukupnog koeficijenta inteligencije kod muškaraca i žena u analiziranoj polulaciji ($p=0,008$)

4.2.1.1.6. Odnos starosti, polne distribucije i dužine napada

Nema značajne korelacije između starosti i dužine napada kod svih analiziranih bolesnika (Spearman Rho – 0,110; $p=0,1$) niti dužine trajanja isključivo sekundarno generalizovanih toničko-kloničkih napada (Spearman Rho – 0,150; $p=0,2$).

Nema značajne razlike u polnoj distribuciji u odnosu na dužinu napada (Mann Whitney U – 3730,5; $p=0,36$).

4.2.1.1.7. Odnos polne distribucije i prisustva faktora rizika

Nema značajne razlike u polnoj distribuciji među grupama sa različitim faktorima rizika (χ^2 4,845; dF 4; 0,3).

4.2.1.2. Uticaj demografskih faktora na učestalost semioloških znakova

4.2.1.2.1. Uticaj pola na učestalost semioloških znakova

Semiološki znaci lupanje srca (8 žene, 0 muškarci; $p=0,003$), crvenilo lica (7 žene, 16 muškarci; $p=0,046$) i klonički napad kontralateralno ruka (26 žene, 14 muškarci; $p=0,016$) značajno su različito zastupljeni među polovima.

4.2.1.2.2. Uticaj starosti na učestalost semioloških znakova

Verzivni napad kontralateralno javlja se značajnije češće kod starije populacije ($35,5 \pm 11,1$ godina) u odnosu na mlađu populaciju ($31,1 \pm 10$ godina) ($p=0,015$). Svi ostali znaci javljaju se u sličnoj distribuciji među starosnim grupama.

4.2.1.2.3. Odnos polne distribucije, starosti i prisustva postiktalnih semioloških znakova

Muškarci značajnije češće imaju kontralateralno postiktalno brisanje nosa (χ^2 4,418; dF – 1; p=0,036). Ostali postiktalni znaci nisu imali značajnije različitu varijabilnost među polovima.

Mlađi bolesnici značajnije češće imaju kontralateralnu slabost u odnosu na starije (sa kontralateralnom slabošću 29,9±9,5 godina vs. bez kontralateralne slabosti 35,4±11 godina; t- 2,702, dF 139, p=0,04). Drugi postiktalni znaci nisu imali značajnije različitu distribuciju u različitim starosnim populacijama.

4.2.2. Analiza odnosa kliničkih parametara i semioloških znakova

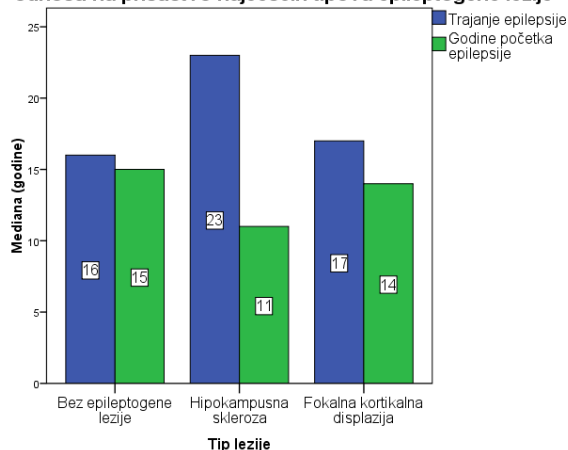
4.2.2.1. Analiza međuodnosa kliničkih parametara

4.2.2.1.1. Odnos tipa lezije i drugih kliničkih parametara

4.2.2.1.1.1 Odnos tipa lezije, trajanja epilepsije i godine početka

Među grupama sa dve najčešće epileptogene lezije u analiziranoj populaciji (hipokampusna skleroza i fokalna kortikalna displazija) i grupi bez epileptogene lezije postoji značajna razlika u trajanju epilepsije (Kruskal-Wallis 8,945; dF 2;p=0,011) ali ne i godini početka epilepsije (gde se ispoljava isključivo trend) (Kruskal-Wallis 2,486; dF 2;p=0,28). Ova se razlika (u trajanju epilepsije) održava između grupa sa hipokampusnom sklerozom i fokalnom kortikalnom displazijom (Mann Whitney U 529; p=0,012), hipokampusnom sklerozom i grupom bez epileptogene lezije (Mann Whitney U 1183; p=0,012), ali ne postoji razlika između grupe sa fokalnom kortikalnom displazijom i grupe bez epileptogene lezije (Mann Whitney U 755; p=0,6) (Grafikon 4.22.).

Medijana trajanja epilepsije i godine početka epilepsije u odnosu na prisustvo najčešćih tipova epileptogene lezije

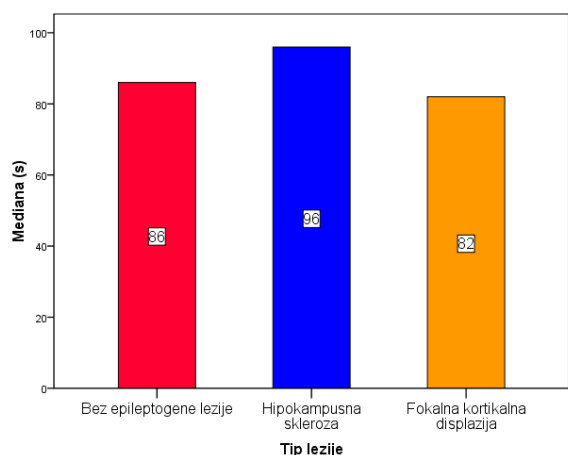


Grafikon 4.22. Grupe sa hipokampusnom sklerozom, fokalnom kortikalnom displazijom i odsustvom epileptogene lezije u odnosu na medijanu trajanja epilepsija ($p=0,011$) i medijanu godine početka epilepsija ($p=0,28$).

4.2.2.1.1.2. Odnos tipa lezije, dužine epileptičnih napada i dužine sekundarno generalizovanih toničko-kloničkih napada(SGTKN)

Napadi u grupi sa hipokampusnom sklerozom traju značajnije duže u odnosu na napade u grupi sa fokalnom kortikalnom displazijom (Mann Whitney U 579; $p=0,04$). Ovakva razlika nije zabeležena među grupom sa hipokampusnom sklerozom i grupom bez epileptogene lezije (Mann Whitney U 1362; $p=0,13$), niti među grupom sa fokalnom kortikalnim displazijom i grupom bez epileptogene lezije (Mann Whitney U 700; $p=0,35$) (Grafikon 4.23.). Nema značajne razlike u dužini SGTK napada u grupama sa hipokampusnom sklerozom, fokalnom kortikalnom displazijom i grupi bez epileptogene lezije (Kruskal-Wallis 1,887; dF 2; $p=0,3$).

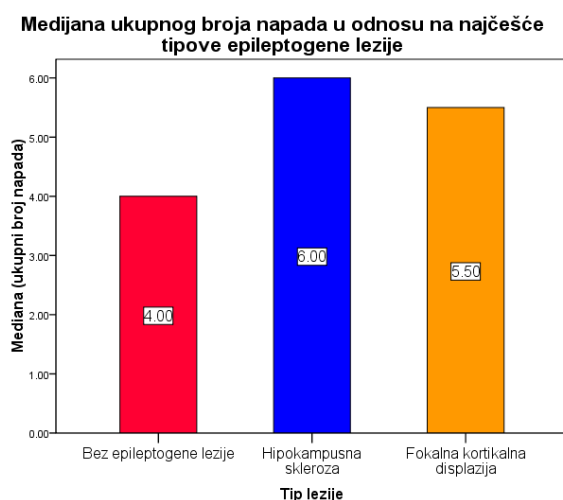
Medijana dužine napada u odnosu na tip epileptogene lezije



Grafikon 4.23. Trajanje epileptičnog napada u odnosu na tip lezije. Razlika između trajanja napada u grupi sa fokalnom kortikalnom displazijom i hipokampusnom sklerozom ($p=0,04$).

4.2.2.1.1.3. Odnos tipa lezije i ukupnog broja epileptičnih napada snimljenih tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa

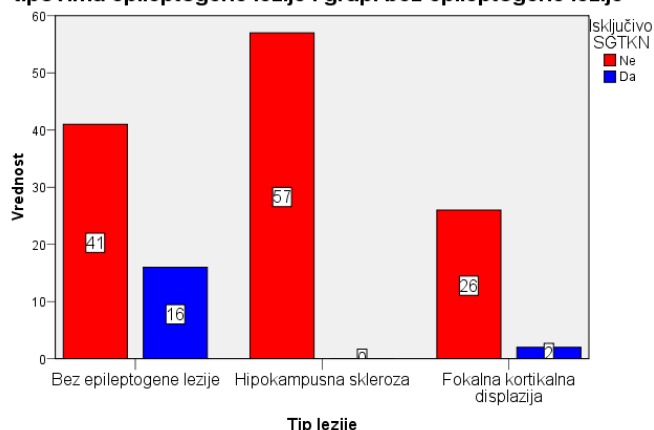
Ukupan broj napada snimljenih tokom video-EEG monitoringa značajano se razlikuje u odnosu na tipove najčešće lezije odnosno odsustvo epileptogene lezije (Kruskal-Wallis 6,220; dF 2; p=0,045). Tačnije, u grupi sa hipokampusnom sklerozom zabeležen je veći broj napada u odnosu na grupu bez epileptogene lezije (Mann Whitney U 1199; p=0,015). Takva razlike ne postoje među grupama sa hipokampusnom sklerozom i fokalnom kortikalnom displazijom ((Mann Whitney U 784; p=0,8), niti između grupe sa fokalnom kortikalnom displazijom i grupe bez epileptogene lezije (Mann Whitney U 629; p=0,1) (Grafikon 4.24.).



Grafikon 4.24. Na grafikonu je predstavljena medijana ukupnog broja napada snimljenih tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa u odnosu na tip lezije ili odsustvo epileptogene lezije. Bolesnici sa hipokampusnom sklerozom imali su više napada u odnosu na bolesnike bez epileptogene lezije (p=0,015).

Bolesnici bez epileptogene lezije značajnije češće prezentuju se isključivo SGTKN tokm dugotrajnog video-EEG monitoringa (χ^2 21,252; dF 2; p<0,001) (Grafikon 4.25.).

Prisustvo isključivo sekundarno generalizovanih toničko-kloničkih napada (SGTKN) u grupama sa najčešćim tipovima epileptogene lezije i grupi bez epileptogene lezije

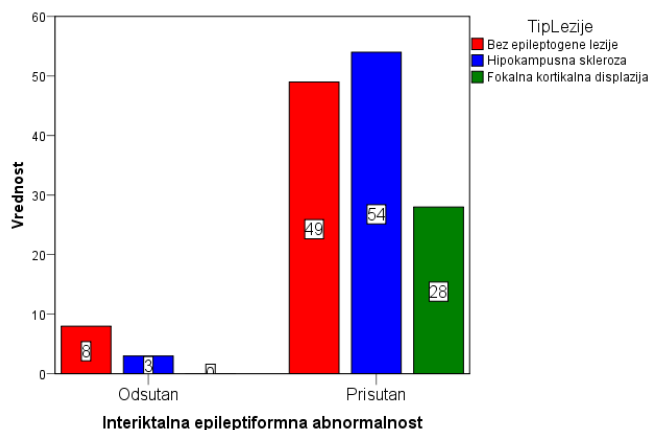


Grafikon 4.25. Na grafikonu je prikazana učestalost prezentacije isključivo SGTKN tokom video-EEG monitoringa u odnosu na tip najčešćih epileptogenih lezija (hipokampusna skleroza, fokalna kortikalna displazija) i grupu bez epileptogene lezije. Bolesnici bez epileptogene lezije značajnije češće imaju isključivo SGTKN tokom video-EEG monitoring (p<0,001).

4.2.2.2.1.4. Odnos tipa lezije i prisustva interiktalne epileptiformne abnormalnosti

Bolesnici bez epileptogene lezije značajnije češće nemaju interiktalnu epileptiformnu abnormalnost u odnosu na bolesnike koji imaju epileptogenu leziju (χ^2 15,393; dF 2; p<0,001) (Grafikon 4.26.).

Tip epileptogene lezije ili odsustvo epileptogene lezije u odnosu na prisustvo interiktalne epileptiformne abnormalnosti



Grafikon 4.26. Na grafikonu je predstavljena učestalost interiktalne epileptiformne abnormalnosti u odnosu na tip najčešćih lezija ili odsustvo lezije. Bolesnici koji nemaju epileptogenu leziju značajnije češće nemaju ni interiktalnu epileptiformnu abnormalnost (p<0,001).

4.2.2.2.1.4. Odnos tipa lezije i ukupnog koeficijenta inteligencije

Nema značajne razlike skorova na ukupnom koeficijentu inteligencije (WAIS – Wechsler Adult Intelligence Scale) u grupama sa najčešćim tipovima lezije

(hipokampusna skleroza, fokalna kortikalna displazija) ili grupi bez epileptogene lezije (F 0,263; dF 2; p=0,769).

4.2.2.2.1.5. Odnos tipa lezije i lateralizacije lezije

Nema značajne razlike lateralizacije epileptogene lezije u grupama, a najčešćim epileptogenim lezijama (hipokampusna skleroza i fokalna kortikalna displazija) (χ^2 1,099; dF 1; p=0,5).

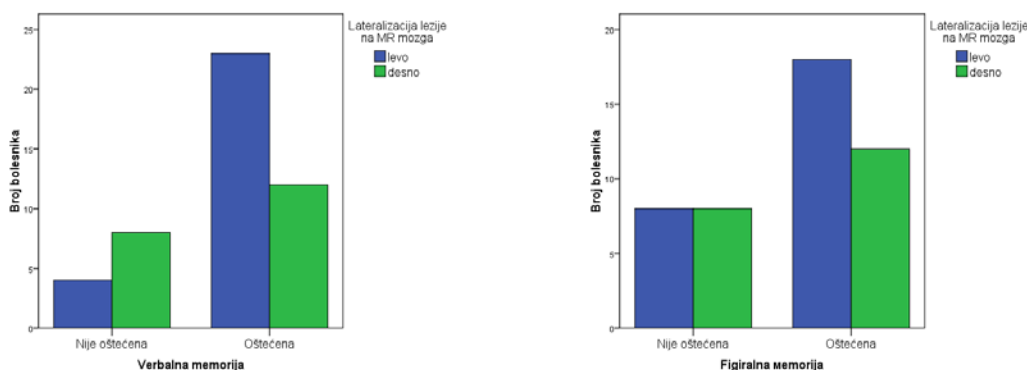
4.2.2.2.1.6. Odnos lateralizacije epileptogene lezije i lateralizacije iktalnog EEG-a

Postoji visoko značajna korelacija lateralizacije epileptogene lezije i lateralizacije iktalnog EEG-a (χ^2 108,302; dF 1; p<0,001). Verovatnoća da će iktalni EEG da bude lateralizovan sa iste strane na kojoj se nalazi epileptogena lezija nađena na magnetnoj rezonanci mozga je skoro 9 puta (OR 8,84; CI95% 1,2-64,8).

4.2.2.2.1.7. Odnos lateralizacije hipokampusne skleroze i postignuća na testovima verbalne i figuralne memorije učinjenim neposredno postiktalno

Ova analiza je učinjena samo kod desnorukih bolesnika sa hipokampusnom sklerozom.

Bolesnici sa levom hipokampusnom sklerozom imaju slabija postignuća na testovima verbalne memorije koji su učinjeni neposredno postiktalno u odnosu na bolesnike sa desnom hipokampusnom sklerozom (χ^2 3,833; dF 1; p=0,049). Nema, međutim, razlike na postignućima u figuralnoj memoriji u grupama sa levom ili desnom hipokampusnom sklerozom (χ^2 0,425; dF 1; p=0,515) (Grafikon 4.27.).



Grafikon 4.27. Na grafikonu su predstavljena postignuća neposrednog postiktalnog testiranja verbalne i figuralne memorije. Verbalna memorija je značajnije češće narušena kod bolesnika sa levom hipokampusnom sklerozom.

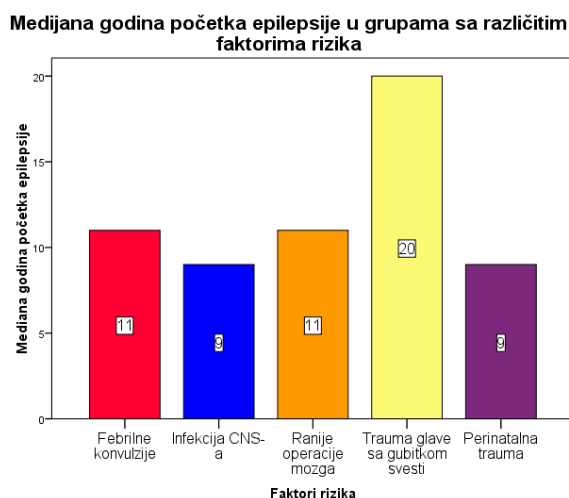
Samo je oštećenje receptivnog govora značajnije češće prisutni kod bolesnika sa levom hipokampusnom sklerozom: (χ^2 7,203; dF 1; p=0,007). Sledeći postiktalni semiološki

znaci su značajnije češće prisutni kod bolesnika sa desnom hipokampusnom sklerozom: kašalj (χ^2 4,055; dF 1; p=0,044) i pijenje vode (χ^2 4,967; dF 1; p=0,026).

4.2.2.3.2. Analiza odnosa faktora rizika u odnosu na druge kliničke parametre

4.2.2.3.2.1. Odnos faktora rizika u odnosu na godine početka epilepsije

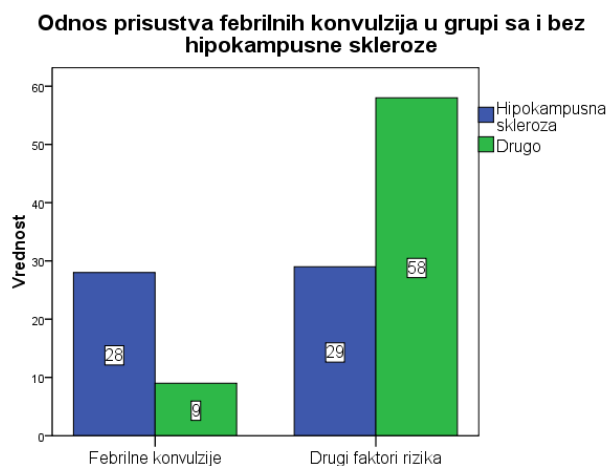
Fokalna epilepsija počinje značajnije kasnije u grupi bolesnika sa traumom glave praćenu gubitkom svesti u odnosu na grupe sa drugim faktorima rizika (Wilcoxon W 1104; p=0,008) (Grafikon 4.28.).



Grafikon 4.28. Na grafikonu su predstavljene medijane godina početka epilepsije u grupama sa drugim faktorima rizika za nastanak epilepsije. Grupa sa traumom glave praćena gubitkom svesti ima značajnije kasniji početak epilepsije u odnosu na ostale grupe (p=0,008).

4.2.2.3.2.2. Odnos faktora rizika u odnosu na tipove najčešće lezije

Febrilne konvulzije značajno su češće zastupljene u grupi bolesnika sa hipokampusnom sklerozom u odnosu na ostale lezije u grupi lezionih fokalnih epilepsija analiziranih u ovoj studiji (χ^2 18,739; dF 1; p<0,001) (Grafikon 4.29.).



Grafikon 4.29. Na grafikonu je predstavljena učestalost febrilnih konvulzija u grupi bolesnika kod kojih je identifikovana hipokampusna skleroza ili neki druga epileptogena lezija. Febrilne konvulzije su značajnije češće prisutne kod bolesnika sa hipokampusnom sklerozom u odnosu na druge epileptogene lezije ($p < 0,001$).

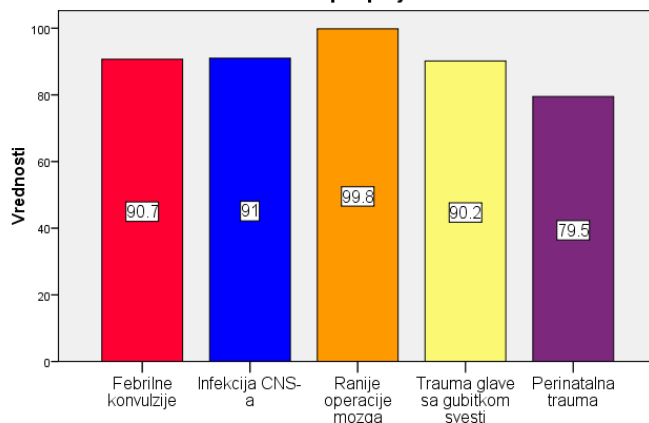
4.2.2.3.2.3. Odnos faktora rizika u odnosu na dužinu trajanja epileptičnih napada

Nema značajne razlike dužine trajanja epileptičnih napada zabeleženih tokom video-EEG monitoringa u odnosu na prisustvo različitih faktora rizika (Kruskal-Wallis 8,545; dF 4, $p=0,07$). Nema značajne razlike dužine trajanja sekundarno generalizovanih toničko-kloničkih napada zabeleženih tokom video-EEG monitoringa u odnosu na prisustvo različitih faktora rizika (F 2,460; dF 4, $p=0,067$).

4.2.2.3.2.4. Odnos faktora rizika u odnosu na ukupni koeficijent inteligencije

Bolesnici sa perinatalnom traumom imaju značajnije niži koeficijent inteligencije u odnosu na grupe bolesnika sa drugim faktorima rizika (t – 2,094; $p=0,042$) (Grafikon 4.30.).

Ukupni koeficijent inteligencije u grupama sa različitim faktorima rizika za nastanak epilepsije

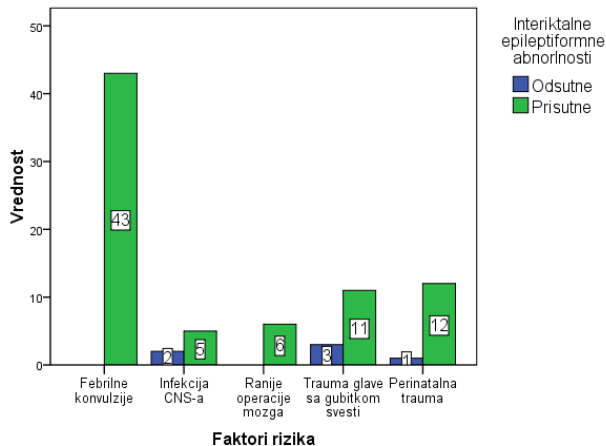


Grafikon 4.30. Na grafikonu je prikazan ukupni koeficijent inteligencije u odnosu na faktore rizika. Bolesnici sa perinatalnom traumom imaju značajnije niži koeficijent inteligencije u odnosu na ostale grupe ($p=0,045$).

4.2.2.3.2.5. Odnos faktora rizika u odnosu na prisustvo interiktalne epileptiformne abnormalnosti

Postoji značajna razlika u prisustvu interiktalnih epileptiformnih abnormalnosti među grupama sa različitim faktorima rizika ($\chi^2 12,786$; $p=0,012$) (Grafikon 4.31.).

Interiktalna epileptiformna abnormalnost u odnosu na faktore rizika

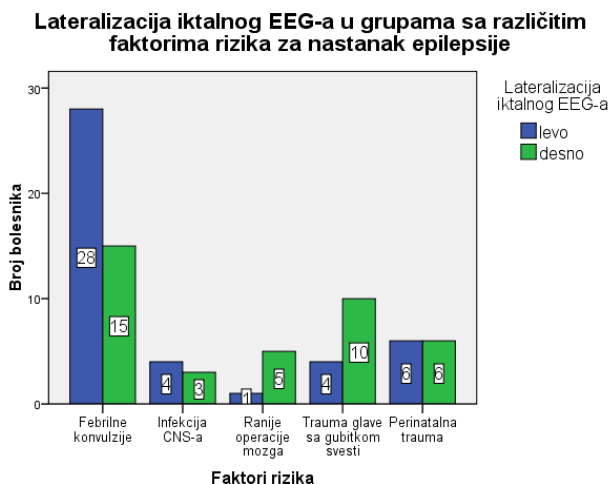


Grafikon 4.31. Na grafikonu je prikazana učestalost prisustva odnosno odsustva interiktalnih abnormalnosti u grupama sa različitim faktorima rizika. Razlika je statistički značajna ($p=0,012$).

4.2.2.3.2.6. Odnos faktora rizika u odnosu na lateralizaciju iktalnog EEG-a

Razlika u lateralizaciji iktalnog EEG-a među grupama sa različitim faktorima rizika je granično značajna ($\chi^2 9,508$; $dF 4$; $p=0,05$) (Grafikon 4.32.). Međutim, bolesnici sa febrilnim konvulzijama značajnije češće imaju napad koji je lateralizovan iktalnim EEG-om u levoj hemsiferi, a bolesnici sa traumom glave sa gubitkom svesti

značajnije češće imaju napad koji je lateralizovan iktalnom EEG-om u desnoj hemisferi (χ^2 5,728; dF 1; p=0,017)

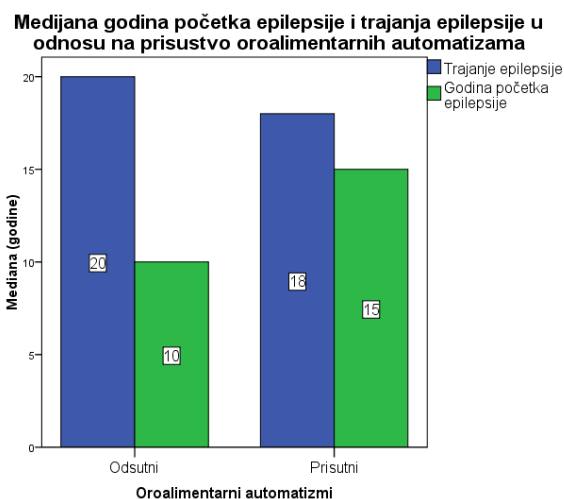


Grafikon 4.32. Na grafikonu je predstavljena lateralizacija iktalnog EEG-a u grupama sa različitim faktorima rizika. Razlika je granično značajna (p=0,05). Bolesnici sa febrilnim konvulzijama značajnije češće imaju napad koji je lateralizovan iktalnim EEG-om u levoj hemisferi, a bolesnici sa traumom glave sa gubitkom svesti značajnije češće imaju napad koji je lateralizovan iktalnom EEG-om u desnoj hemisferi (p=0,017).

4.2.2.2. Analiza kliničkih parametara i semioloških znakova

4.2.2.2.1. Analiza odnosa dužine trajanja epilepsije, godina početka epilepsije i semioloških znakova

Nema značajne razlike dužine trajanje epilepsije u odnosu na prisustvo najfrekventnijih semioloških znakova (koji su prešli 15% učestalosti). Od najfrekventnijih znakova (koji su prešli 15% učestalosti u čitavoj grupi) jedino su orolimentarni automatizmi značajnije češći u grupi kod koje je epilepsije počela u kasnijim godinama života (Mann Whitney U 3017; p=0,005) (Grafikon 4.33.).



Grafikon 4.33. Na grafikonu je prikazana medijana godina početka epilepsija u odnosu na prisustvo oroalimentarnih automatizama ($p=0,005$) i medijana trajanja epilepsije u odnosu na prisustvo iste varijable ($p=0,2$)

4.2.2.2.2. Analiza odnosa lateralizacije i semioloških znakova

Ova analiza je učinjena isključivo kod desnorukih bolesnika (89,7% u analiziranoj populaciji).

4.2.2.2.2.1. Odnos lateralizacije epileptogene lezije i semioloških znakova

Samo semiološki znak ležanje u sedanje pokazuje značajnije češću zastupljenost u levoj hemsferi (Fisher's Exact Test $p=0,046$). Niti jedan semiološki znak se ne beleži u većoj učestalosti u odnosu na lateralizaciju lezije. Okretanje glave levo-desno pokazuje trend veće učestalosti kod bolesnika sa lezijom u levoj hemisferi ($p=0,061$), kao i okretanje tela unilateralno ($p=0,08$).

4.2.2.2.2.2. Odnos lateralizacije iktalnog EEG-a i semioloških znakova

Sledeći semiološki znaci su češći kada iktalni EEG lateralizuje u levu hemisferu: okretanje tela unilateralno (Fisher's Exact Test $p=0,49$), prestanak govora tokom epileptičnog napada (Fisher's Exact Test $p=0,041$) i behjioralni nemir (Fisher's Exact Test $p=0,035$). Verbalizacija tokom epileptičnog napada javlja se značajnije češće ukoliko je iktalni EEG lateralizovan u desnu hemsiferu (Fisher's Exact Test $p=0,027$). Buljenje je semiološki znak koji pokazuje trend češće pojave u slučaju lateralizacije iktalnog EEG-a u levu hemsiferu ($p=0,076$).

4.2.2.2.1. Odnos lateralizacije epileptogene lezije i postiktalnih semioloških znakova

Ova analiza je učinjena u grupi desnorukih bolesnika kod kojih su identifikovani postiktalni semiološki znaci i kod kojih postoji lokalizovana solitarna epileptogena lezija u jednoj od hemisfera. Sledeći semiološki znaci pokazuju značajno češću zastupljenost kada je epileptogena lezija locirana u levoj hemisferi: oštećenje receptivnog govora (Fisher's Exact Test $p < 0,001$) i oštećenje verbalne memorije (Fisher's Exact Test $p = 0,001$). Kašalj beleži trend značajnije češću pojavu kada je epileptogena lezija locirana u desnoj hemisferi, ali bez statističke značajnosti (Fisher's Exact Test $p = 0,081$).

4.2.2.2.4. Odnos lateralizacije iktalnog EEG-a i postiktalnih semioloških znakova

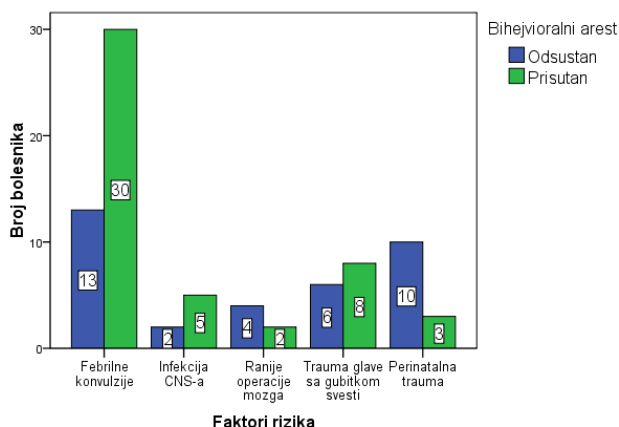
Ova analiza je učinjena u grupi desnorukih bolesnika kod kojih su identifikovani postiktalni semiološki znaci i kod kojih postoji iktalni EEG koji je lateralizovan u jednu od strana. Sledeći semiološki znaci pokazuju značajno češću zastupljenost kada je iktalni EEG lociran u levoj hemisferi: oštećenje receptivnog govora (Fisher's Exact Test $p < 0,001$) i oštećenje verbalne memorije (Fisher's Exact Test $p < 0,001$), disleksija (Fisher's Exact Test $p < 0,045$), bez očuvane reaktivnosti tokom napada (Fisher's Exact Test $p = 0,033$). Ekspresivni govor beleži snažan trend pojave kada je iktalni EEG lateralizovan u levoj hemisferi ali ne dostiže statističku značajnost (Fisher's Exact Test $p = 0,051$). Kašalj beleži značajnije češću pojavu kada je iktalni EEG lateralizovan u desnoj hemisferi (Fisher's Exact Test $p = 0,027$).

4.2.2.2.3. Analiza faktora rizika i semioloških znakova

4.2.2.2.3.1. Odnos faktora rizika i iktalnih semioloških znakova

Epigastrična aura i behjevioralni arest su značajnije češći u grupi bolesnika sa febrilnim konvulzijama u odnosu na bolesnike sa drugim faktorima rizika (χ^2 5,213 5.843; dF 1; $p = 0,022$ $p = 0,016$) (Grafikon 4.34.).

Prisustvo bihevioralnog aresta u grupi bolesnika sa različitim faktorima rizika



Grafikon 4.34. Na grafikonu je predstavljeno prisustvo odnosno odsustvo bihevioralnog aresta u grupama bolesnika sa različitim faktorima rizika. Bihevioralno arret je češći u grupi bolesnika sa febrilnim konvulzijama u odnosu na druge faktore rizika ($p=0,022$)

4.2.2.2.3.1. Odnos faktora rizika i postiktalnih semioloških znakova

Ova analiza je učinjena kod desnorukih bolesnika.

Bolesnici sa traumom glave praćenom gubitkom svesti kao faktorom rizika značajnije češće imaju brisanje nosa kontralateralnom rukom u odnosu na bolesnika sa febrilnim konvulzijama (χ^2 9,355; dF 2; $p=0,002$).

4.2.2.2.4. Analiza odnosa prisustva i lokalizacije epileptogene lezije i semioloških znakova

4.2.2.2.4.1. Odnos prisustva epileptogene lezije i semioloških znakova

Semiološki znaci koji su se javljali značajnije drugačijom frekvencijom u grupi bolesnika bez epileptogene lezije u odnosu na grupu sa solitarnim lezijama prikazani su na Tabeli 4.18.

Tabela 4.18. Semiološki znaci sa značajno različitim učestalošću u grupi sa solitarnom lezijom u odnosu na grupu bez epileptogene lezije (broj analiziranih bolesnika 180)				
Semiološki znak	Bez lezije ili sa demijelinizacionim lezijama (56)	Sa solitarnom lezijom (124)	χ^2	p
Otvora oči	24 (42%)	20 (16%)	14,922	<0,001
Cefalična aura	2 (3%)	19 (15%)	5,169	0,023
Epigastrična aura	3 (4%)	38 (30%)	14,025	<0,001
Psihička aura	2 (3%)	17 (14%)	4,2	0,04
Oroalimentarni automatizmi	13 (23%)	66 (53%)	12,228	<0,001
Automatizmi UL ruka	7 (12,5%)	37 (30%)	6,279	0,012
Hipermotorni napad	5 (8%)	2 (1%)	5,524	0,019
Distonija KL ruka	6 (10%)	32 (25%)	5,276	0,029

Klonički UL noga	2 (3%)	0	4,478	0,034
Vokalizacija	30 (53%)	41 (33%)	7,998	0,005
Asimetrični klonički BL	16 (28%)	18 (14%)	4,974	0,026
Tonički BL	23 (41%)	33 (27%)	4,704	0,03
Okretanje glave KL	2 (3%)	20 (16%)	5,670	0,017
Okretanje glave UL	5 (9%)	41 (33%)	11,813	0,001
Okretanje tela UL	1 (2%)	18 (14%)	6,662	0,01
Okretanje tela KL	7 (12,5%)	4 (3%)	5,783	0,016
Ustajanje	2 (3%)	0	4,478	0,036

Nekoliko semioloških znakova učestalosti veće od 10% povezano je značajno sa prisustvom epileptogene lezije: oroalimentarni automatizmi (χ^2 12,973; dF 2; p=0,002), automatizmi ruke unilateralno (χ^2 6,455; dF 2; p=0,04), tonički noga kontralateralno (χ^2 7,222; dF 1; p=0,027), unilateralno okretanje glave (χ^2 11,900; dF 2; p=0,003), unilateralno okretanje tela (χ^2 6,629; dF 2; p=0,036). Samo jedan semiološki znaci je značajnije ređi ukoliko postoji epileptogena lezija: vokalizacija (χ^2 8,013; dF 2; p=0,018).

4.2.2.2.4.2. Odnos tipa epileptogene lezije i semioloških znakova

Četiri semiološka znaka javljaju se značajnije češće u grupi sa hipokampusnom sklerozom u odnosu na druge tipove lezija: epigastrična aura (χ^2 27,497; dF 1; p<0,001), oroalimentarni automatizmi (χ^2 15,390; dF 1; p<0,001), bihejvioralni nemir (χ^2 6,197; dF 1; p=0,013) i unilateralno okretanje glave (χ^2 5,103; dF 1; p=0,024).

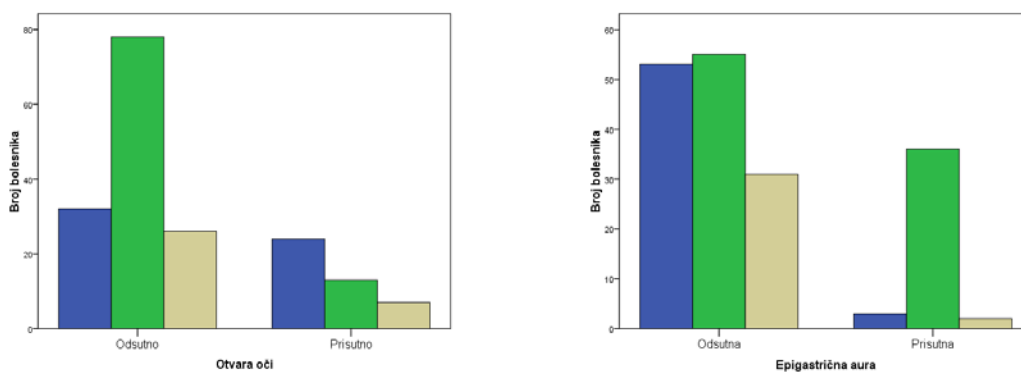
Ostali semiološki znaci javljaju se u sličnoj učestalosti u odnosu na tip epileptogene lezije.

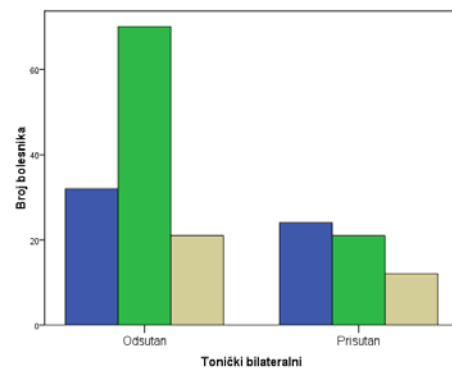
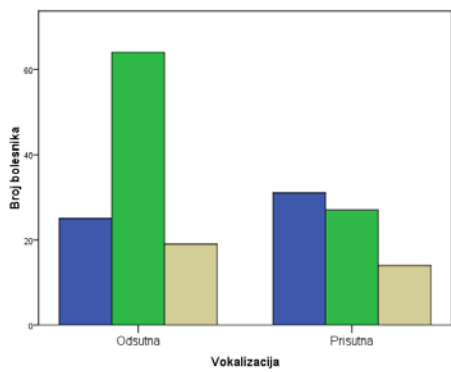
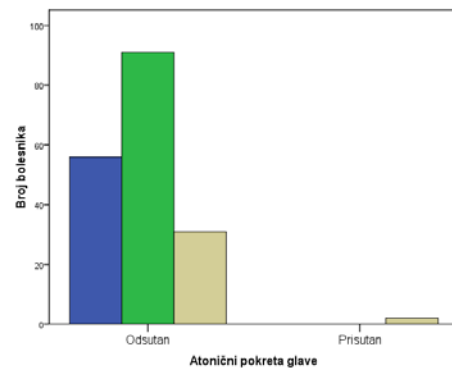
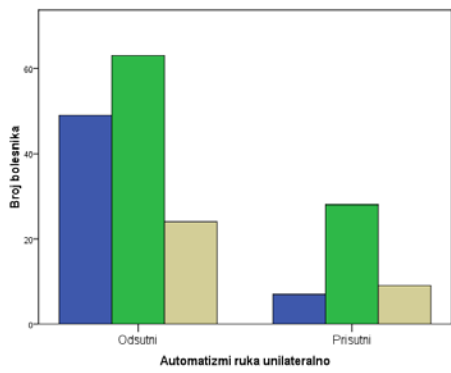
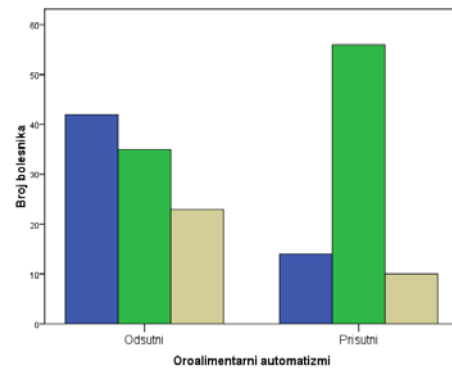
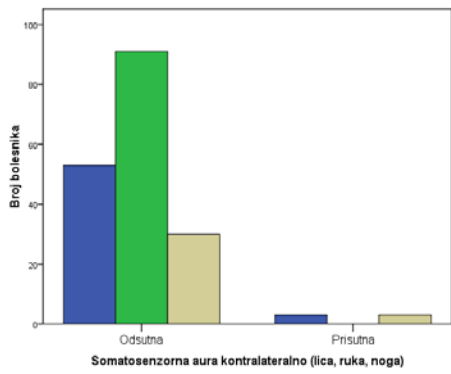
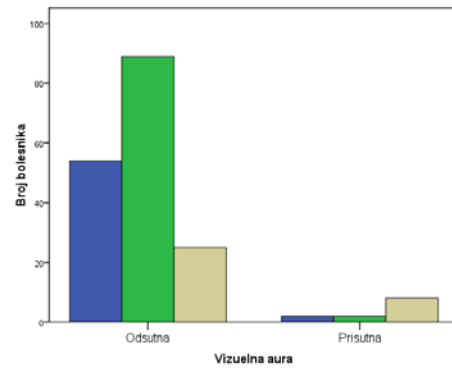
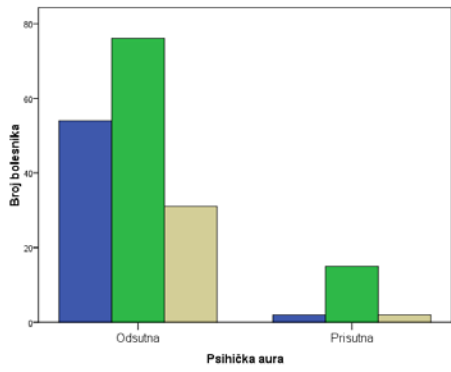
4.2.2.2.4.2. Odnos lokalizacije epileptogene lezije i semioloških znakova

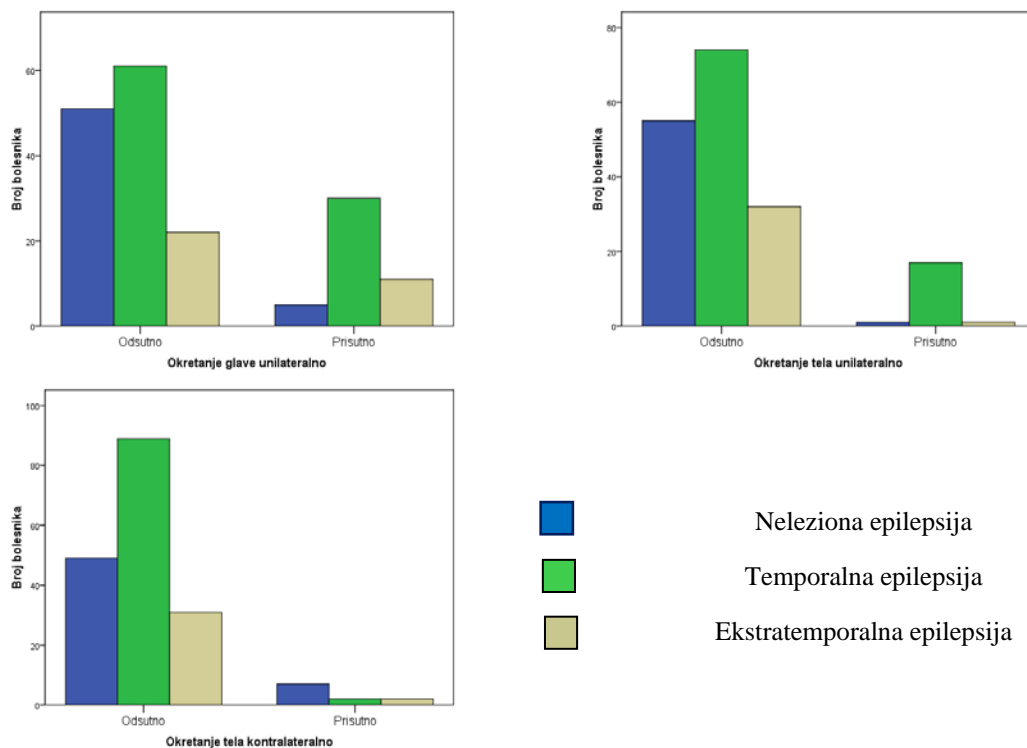
S obzirom na nejednaku distribuciju anatomske lokalizacije epileptogene lezije, grupe su podeljene u temporalne epilepsije (50,6%), ekstratemporalne epilepsije (18,3%) i nelezione epilepsije (31,1%).

Sledeći semiološki znaci pokazuju značajnu razliku varijabilnosti među grupama: 1) otvara oči (neleziona epilepsija 24/56 (42%), temporalna epilepsija 13/91 (14%), ekstratemporalna epilepsija 7/33 (21%); χ^2 15,551; dF 2; p<0,001), 2) epigastrična aura (neleziona epilepsija 3/56 (5%), temporalna epilepsija 36/91 (40%), ekstratemporalna epilepsija 2/33 (6%); χ^2 29,477; dF 2; p<0,001), 3) psihička aura (neleziona epilepsija 2/56 (4%), temporalna epilepsija 15/91 (16%), ekstratemporalna epilepsija 2/33 (6%); χ^2 6,986; dF 2; p=0,03), 4) vizuelna aura (neleziona epilepsija 2/56 (4%), temporalna

epilepsija 2/91 (10%), ekstratemporalna epilepsija 8/33 (24%); χ^2 20,166; dF 2; $p < 0,001$), 5) somatosenzitivna aura (lice, ruka, noga) (neleziona epilepsija 3/56 (5%), temporalna epilepsija 0/91, ekstratemporalna epilepsija 3/33 (9%); χ^2 7,245; dF 2; $p = 0,027$), 6) oroalimentarni automatizmi (neleziona epilepsija 14/56 (25%), temporalna epilepsija 56/91 (61%), ekstratemporalna epilepsija 10/33 (30%); χ^2 22,017; dF 2; $p < 0,001$), 7) automatizam ruka unilateralno (neleziona epilepsija 7/56 (12,5%), temporalna epilepsija 28/91 (31%), ekstratemporalna epilepsija 9/33 (27%); χ^2 6,440; dF 2; $p = 0,04$), 8) atonički pokret glave (neleziona epilepsija 0/56, temporalna epilepsija 0/91, ekstratemporalna epilepsija 2/33 (6%); χ^2 9,009; dF 2; $p = 0,011$), 9) vokalizacija (neleziona epilepsija 31/56 (55%), temporalna epilepsija 27/91 (30%), ekstratemporalna epilepsija 14/33 (42%); χ^2 9,630; dF 2; $p = 0,08$), 10) tonički bilateralni napad (neleziona epilepsija 24/56 (43%), temporalna epilepsija 21/91 (23%), ekstratemporalna epilepsija 12/33 (36%); χ^2 6,680; dF 2; $p = 0,035$), 11) unilateralno okretanje glave (neleziona epilepsija 5/56 (10%), temporalna epilepsija 30/91 (33%), ekstratemporalna epilepsija 11/33 (33%); χ^2 11,814; dF 2; $p = 0,03$), 12) unilateralno okretanje tela (neleziona epilepsija 1/56 (2%), temporalna epilepsija 17/91 (19%), ekstratemporalna epilepsija 1/33 (3%); χ^2 12,905; dF 2; $p = 0,002$) i 13) kontralateralno okretanje tela (neleziona epilepsija 7/56 (12,5%), temporalna epilepsija 2/91 (2%), ekstratemporalna epilepsija 2/33 (5%); χ^2 6,413; dF 2; $p = 0,041$) (Grafikon 4.35).







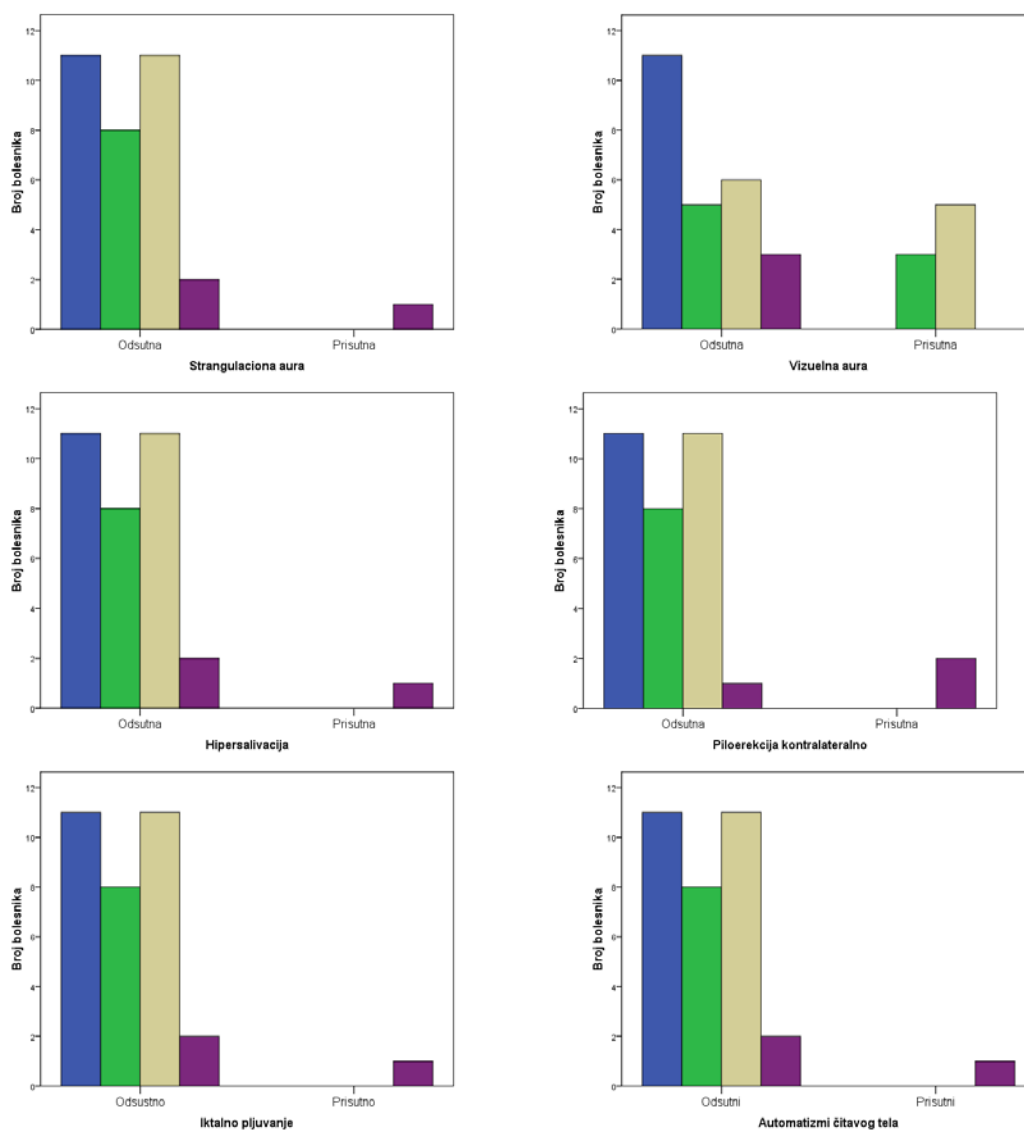
Grafikon 4.35. Na grafikonu su predstavljene učestalosti semioloških znakova koji su se značajno razlikovali u svojoj distribuciji prema grupama.

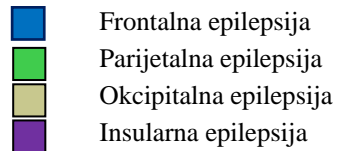
Sledeći semiološki znaci pokazuju trend veće zastupljenosti u pojedinim grupama ali bez statističke značajnosti: cefalička aura (neleziona epilepsija 2/56 (4%), temporalna epilepsija 15/91 (16%), ekstratemporalna epilepsija 4/33 (12%); χ^2 5,616; dF 2; p=0,06), automatizmi noge bilateralno (neleziona epilepsija 3/56 (5%), temporalna epilepsija 11/91 (12%), ekstratemporalna epilepsija 0/33; χ^2 5,597; dF 2; p=0,061), hipermotorni napad (neleziona epilepsija 5/56 (9%), temporalna epilepsija 2/91 (2%), ekstratemporalna epilepsija 0/33; χ^2 5,837; dF 2; p=0,051), kontralateralna distonija (neleziona epilepsija 6/56 (11%), temporalna epilepsija 25/91 (27%), ekstratemporalna epilepsija 7/33 (21%); χ^2 5,846; dF 2; p=0,054) i asimetrični tonički bilateralno (neleziona epilepsija 8/56 (14%), temporalna epilepsija 9/91 (10%), ekstratemporalna epilepsija 9/33 (27%); χ^2 5,923; dF 2; p=0,051).

U grupi sa ekstratemporalnom epilepsijom zabeležena je sledeća procentualna distribucija: frontalna epilepsija (33,3%), parijetalna epilepsija (24,2%), okcipitalna epilepsija (33,3%) i insularna epilepsija (9,1%).

Sledeći semiološki znaci pokazuju značajnu razliku varijabilnosti među grupama: 1) strangulaciona aura (frontalna epilepsija 0/11, parijetalna epilepsija 0/8, okcipitalna

epilepsija 0/11, insularna epilepsija 1/3 (33%); χ^2 10,312; dF 3; p=0,016), 2) vizuelna aura (frontalna epilepsija 0/11, parijetalna epilepsija 3/8 (37,5), okcipitalna epilepsija 5/11 (45%), insularna epilepsija 0/3; χ^2 7,941; dF 3; p=0,047), 3) hipersalivacija (frontalna epilepsija 0/11, parijetalna epilepsija 0/8, okcipitalna epilepsija 0/11, insularna epilepsija 1/3 (33%); χ^2 10,312; dF 3; p=0,016), 4) piloerekcija kontralateralno (frontalna epilepsija 0/11, parijetalna epilepsija 0/8, okcipitalna epilepsija 0/11, insularna epilepsija 2/3 (66%); χ^2 21,290; dF 3; p<0,001), 5) iktalno pljuvanje (frontalna epilepsija 0/11, parijetalna epilepsija 0/8, okcipitalna epilepsija 0/11, insularna epilepsija 1/3 (33%); χ^2 10,312; dF 3; p=0,016) i 6) automatizmi čitavog tela (frontalna epilepsija 0/11, parijetalna epilepsija 0/8, okcipitalna epilepsija 0/11, insularna epilepsija 1/3 (33%); χ^2 10,312; dF 3; p=0,016) (Grafikon 4.36.).





Grafikon 4.36. Na grafikonu su predstavljene učestalosti semioloških znakova koji su se značajno razlikovali u svojoj distribuciji prema grupama.

U grupi sa temporalnom epilepsijom zabeležena je sledeća procentualna distribucija: medijalna temporalna epilepsija (91,2%) i lateralna temporalna epilepsija (8,8%).

Sledeći semiološki znaci pokazuju značajnu razliku varijabilnosti među grupama: 1) gustativna aura (medijalna temporalna epilepsija 1/83 (1%), lateralna temporalna epilepsija 0/8; χ^2 10,490; dF 1; p=0,001), 2) auditivna aura (medijalna temporalna epilepsija 0/83, lateralna temporalna epilepsija 1/8 (12,5%); χ^2 10,490; dF 1; p=0,001), 3) hipermotorni napad (medijalna temporalna epilepsija 1/83 (1%), lateralna temporalna epilepsija 1/8 (12,5%); χ^2 4,331; dF 1; p=0,037) i 4) automatski hod (medijalna temporalna epilepsija 0/83, lateralna temporalna epilepsija 1/8 (12,5%); χ^2 4,331; dF 1; p=0,037).

Grupa sa medijalnom temporalnom epilepsijom zabeležena je u 66,9% u odnosu na ukupnu populaciju sa solitarnim epileptogenim lezijama (33,1%).

Sledeći semiološki znaci pokazuju značajnu razliku varijabilnosti među grupama: 1) auditivna aura (medijalna temporalna epilepsija 0/83, solitarne epileptogene lezije u drugim regionima 2/41 (5%); χ^2 4,115; dF 1; p=0,043), 2) epigastrična aura (medijalna temporalna epilepsija 34/83 (41%), solitarne epileptogene lezije u drugim regionima 7/41 (17%); χ^2 12,576; dF 1; p<0,001), 3) psihička aura (medijalna temporalna epilepsija 15/83 (18%), solitarne epileptogene lezije u drugim regionima 2/41 (5%); χ^2 4,038; dF 1; p=0,044) i 4) vizualna aura (medijalna temporalna epilepsija 2/83 (2%), solitarne epileptogene lezije u drugim regionima 8/41 (20%); χ^2 10,827; dF 1; p=0,001), 5) somatosenzorna aura kontralateralno (lice, ruka, noga) (medijalna temporalna epilepsija 0/83, solitarne epileptogene lezije u drugim regionima 3/41 (7%); χ^2 6,244; dF 1; p=0,013), 6) oroalimentarni automatizmi (medijalna temporalna epilepsija 51/83 (61%), solitarne epileptogene lezije u drugim regionima 15/41 (37%); χ^2 6,813; dF 1; p=0,09), 7) buljenje (medijalna temporalna epilepsija 15/83 (18%), solitarne epileptogene lezije u drugim regionima 2/41 (5%); χ^2 4,038; dF 1; p=0,044),

8) unilateralno okretanje tela (medijalna temporalna epilepsija 16/83 (19%), solitarne epileptogene lezije u drugim regionima 2/41 (5%); χ^2 4,855; dF 1; p=0,032) i 9) tonička fleksija glave (medijalna temporalna epilepsija 0/83, solitarne epileptogene lezije u drugim regionima 2/41 (5%); χ^2 4,115; dF 1; p=0,043).

4.2.2.2.4.3. Odnos lokalizacije epileptogene lezije i postiktalnih semioloških znakova

S obzirom na nejednaku distribuciju anatomske lokalizacije epileptogene lezije, grupe su podeljene u temporalne epilepsije (53,4%), ekstratemporalne epilepsije (17,1%) i nelezione epilepsije (29,5%).

Sledeći semiološki znaci pokazuju značajnu razliku varijabilnosti među grupama:

1) oštećenje receptivnog govora (neleziona epilepsija 17/42 (40%), temporalna epilepsija 49/76 (64%), ekstratemporalna epilepsija 12/25 (48%); χ^2 6,807; dF 2; p=0,033), 2) oštećenje verbalne memorije (neleziona epilepsija 13/42 (31%), temporalna epilepsija 53/76 (70%), ekstratemporalna epilepsija 13/25 (52%); χ^2 6,807; dF 2; p=0,033), 3) oštećenje figuralne memorije (neleziona epilepsija 10/40 (25%), temporalna epilepsija 42/74 (57%), ekstratemporalna epilepsija 11/25 (44%); χ^2 15,532; dF 2; p<0,001), 4) kašalj (neleziona epilepsija 3/42 (7%), temporalna epilepsija 19/72 (26%), ekstratemporalna epilepsija 2/22 (9%); χ^2 8,083; dF 2; p=0,018), 5) unilateralno brisanje nosa (neleziona epilepsija 7/41 (17%), temporalna epilepsija 28/71 (39%), ekstratemporalna epilepsija 4/22 (18%); χ^2 7,822; dF 2; p=0,020), 6) kontralateralno brisanje nosa (neleziona epilepsija 3/41 (7%), temporalna epilepsija 14/63 (22%), ekstratemporalna epilepsija 0/19; χ^2 8,236; dF 2; p=0,016).

Kontralateralna slabost je značajnije češća u grupi sa ekstratemporalnim epilepsijama (temporalna epilepsija 7/74, ekstratemporalna epilepsija 7/25; χ^2 5,291; dF 1; p=0,021).

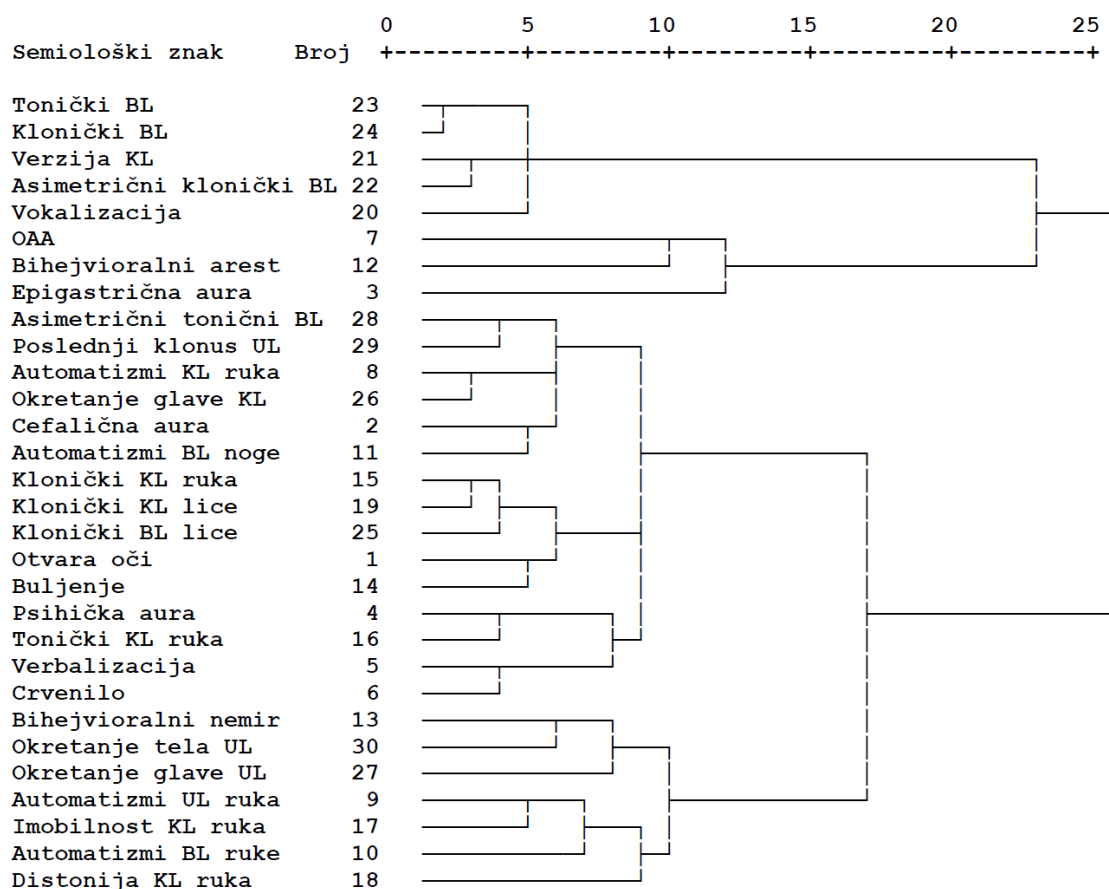
Razlika između grupa sa temporalnom epilepsijom i nelezionim epilepsijama i grupa sa ekstratemporalnom epilepsijom i nelezionim epilepsijama u učestalosti postiktalnih semioloških znakova prikazana je na Tabeli 4.19. Uviđa se veća sličnost između bolesnika sa ekstratemporalnim epilepsijama i bolesnika sa nelezionim epilepsijama u odnosu na prisustvo postiktalnih semioloških znaka.

Tabela 4.19. Prikaz odnosa učestalosti postiktalnih semioloških znakova kod nelezionih epilepsija u odnosu na temporalne i ekstratemporalne epilepsije pojedinačno

Postiktalni semiološki znak	p	Temporalne epilepsije	Nelezionne epilepsije	Ekstra-temporalne epilepsije	p
Oštećenje receptivnog govora	0,012	49/76	17/42	12/25	0,54
Oštećenje verbalne memorije	<0,001	53/75	13/40	13/23	0,062
Oštećenje figuralne memorije	0,001	42/74	10/40	11/23	0,064
Kašalj	0,012	19/42	3/42	2/22	0,7
Unilateralno brisanje nosa	0,014	28/71	7/41	4/22	0,9
Kontralateralno brisanje nosa	0,045	14/63	3/41	0/19	0,22
Psihomotorna agitacija	0,018	15/69	2/41	4/22	0,086
Bez očuvane reaktivnosti tokom napada	0,028	31/40	61/66	17/21	0,75

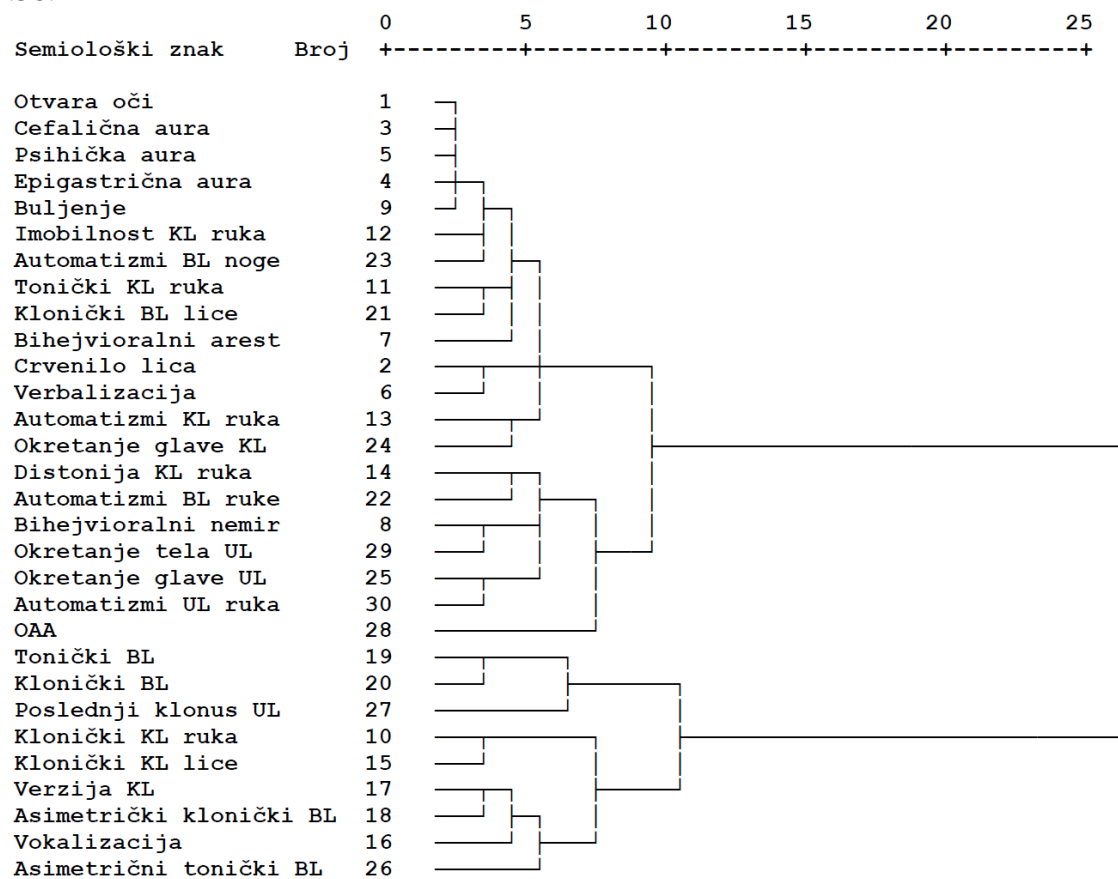
4.2.3. Klaster analiza semioloških znakova

Klaster analiza prisustva semioloških znakova u grupi bolesnika sa epileptogenom lezijom u medijalnom temporalnom režnju učinjena je na varijablama čija frekvencija je premašivala 10% učestalosti (ukupno 30 varijabli). Klaster analiza je prikazana na Grafikonu 4.37.



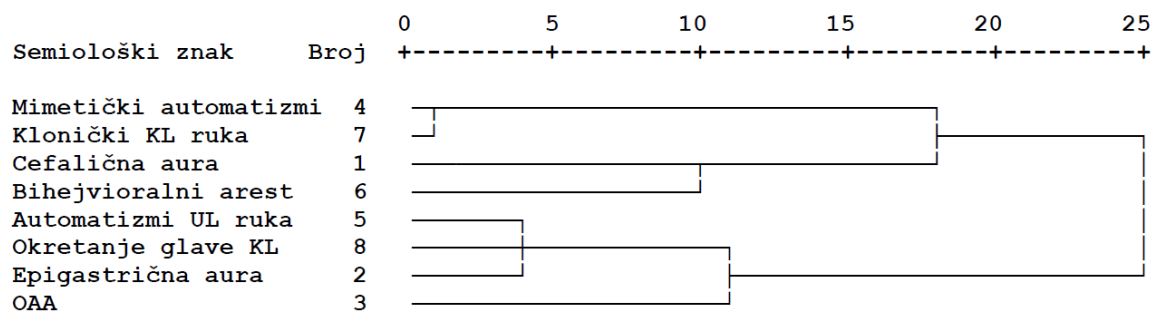
Grafikon 4.37. Na dendrogramu je prikazana klaster analiza prisustva 30 varijabli sa učestalošću preko 10% u grupi bolesnika sa lezijom u medijalnom temporalnom režnju. Uočavaju se 4 klaster simptoma od kojih jedan sadrži manje podklustere.

Klaster analiza redosleda semioloških znakova u grupi bolesnika sa epileptogenom lezijom u medijalnom temporalnom režnju učinjena na varijablama čija je učestalost premašivala 10% (30 varijabli). Klaster analiza je prikazana na Grafikonu 4.38.



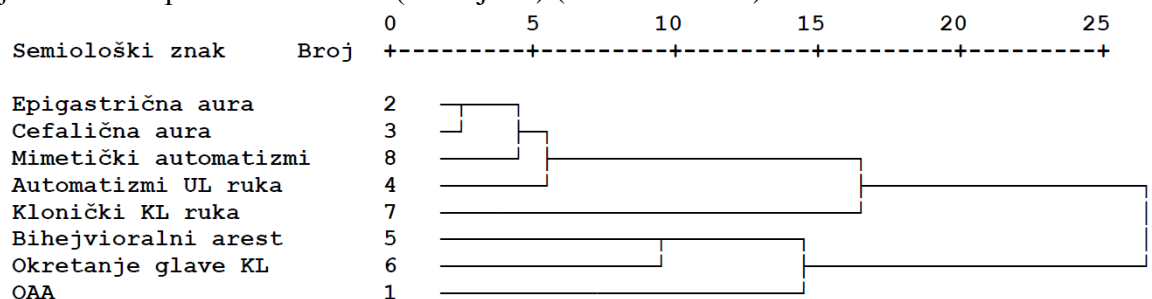
Grafikon 4.38. Na dendogramu je klaster analiza redosleda 30 varijabli sa učestalošću preko 10% u grupi bolesnika sa lezijom u medijalnom temporalnom režnju. Uočavaju se 3 klastera simptoma od kojih jedan sadrži aure i intermedijarne semiološke znake epileptičnih napada, drugi izolovano intermedijalne semiološke znake, a treći sadrži simptome sekundarne generalizacije.

Klaster analiza prisustva semioloških znakova u grupi bolesnika sa epileptogenom lezijom u lateralnom temporalnom režnju učinjena je na varijablama čija je učestalost premašivala 25% (8 varijabli) (Grafikon 4.39.).



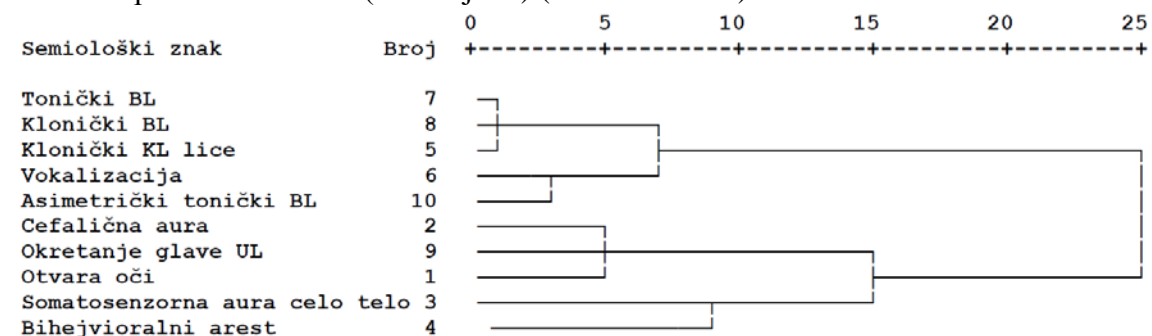
Grafikon 4.39. Na dendrogramu je prikazana klaster analiza prisustva 8 varijabli sa učestalošću preko 25% u grupi bolesnika sa lezijom u lateralnom temporalnom režnju. Uočavaju se 2 klastera simptoma.

Klaster analiza redosleda semioloških znakova u grupi bolesnika sa epileptogenom lezijom u lateralnom temporalnom režnju učinjena je na varijablama čija je učestalost premašivala 25% (8 varijabli) (Grafikon 4.40.).



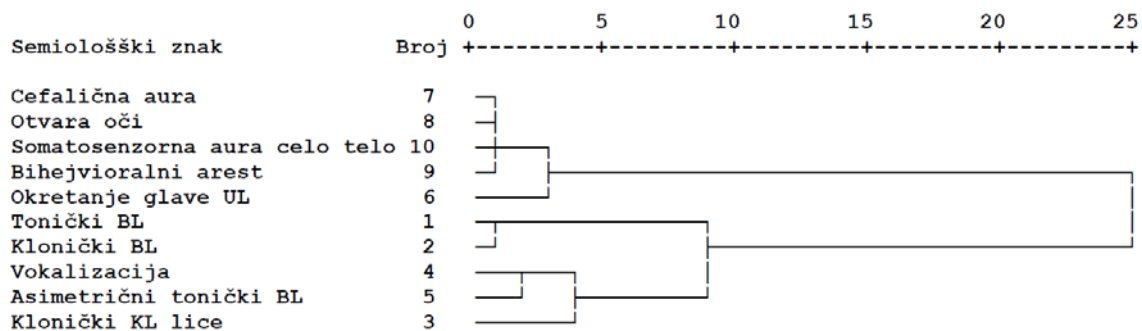
Grafikon 4.40. Na dendrogramu je prikazana klaster analiza redosleda 8 varijabli sa učestalošću preko 25% u grupi bolesnika sa lezijom u lateralnom temporalnom režnju. Uočavaju se 2 klastera simptoma od kojih jedan sadrži aure i intermedijarne semiološke znake epileptičnih napada, a drugi sadrži isključivo intermedijarne znake.

Klaster analiza prisustva semioloških znakova u grupi bolesnika sa epileptogenom lezijom u dorzolateralnom frontalnom režnju učinjena je na varijablama čija je učestalost premašivala 25% (10 varijabli) (Grafikon 4.41.).



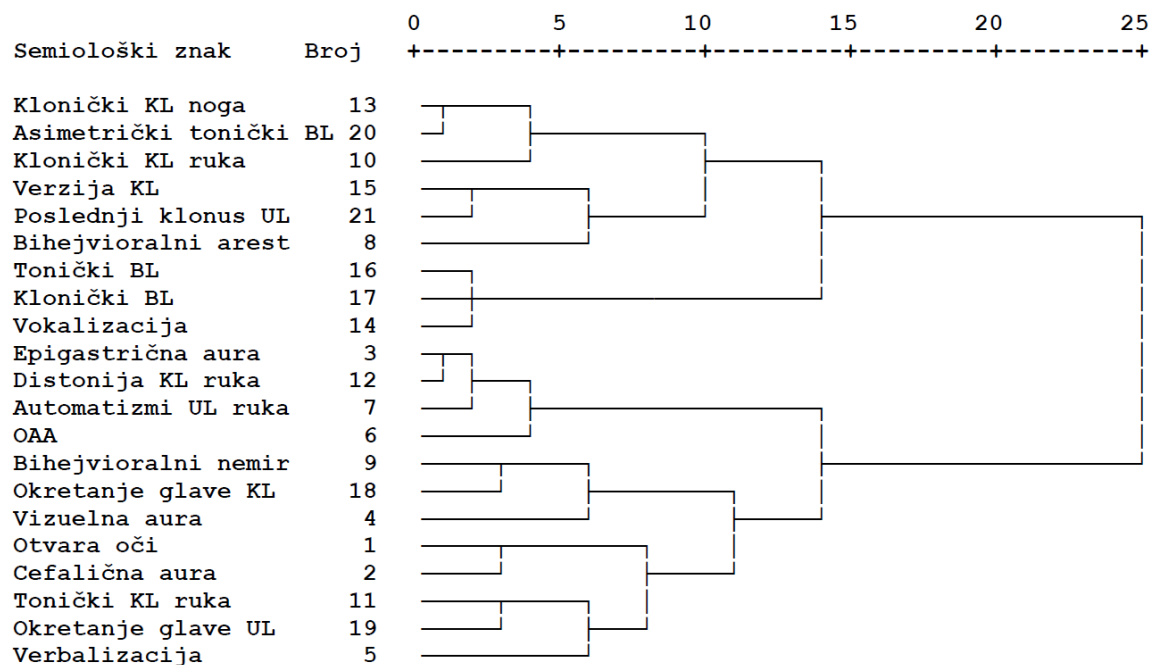
Grafikon 4.41. Na dendrogramu je prikazana klaster analiza prisustva 10 varijabli sa učestalošću preko 25% u grupi bolesnika sa lezijom u dorzolateralnom frontalnom režnju. Uočavaju se 2 klastera simptoma.

Klaster analiza redosleda semioloških znakova u grupi bolesnika sa epileptogenom lezijom u dorzolateralnom frontalnom režnju učinjena na varijablama čija je učestalost premašivala 25% (10 varijabli). Klaster analiza je prikazana na Grafikonu 4.42.



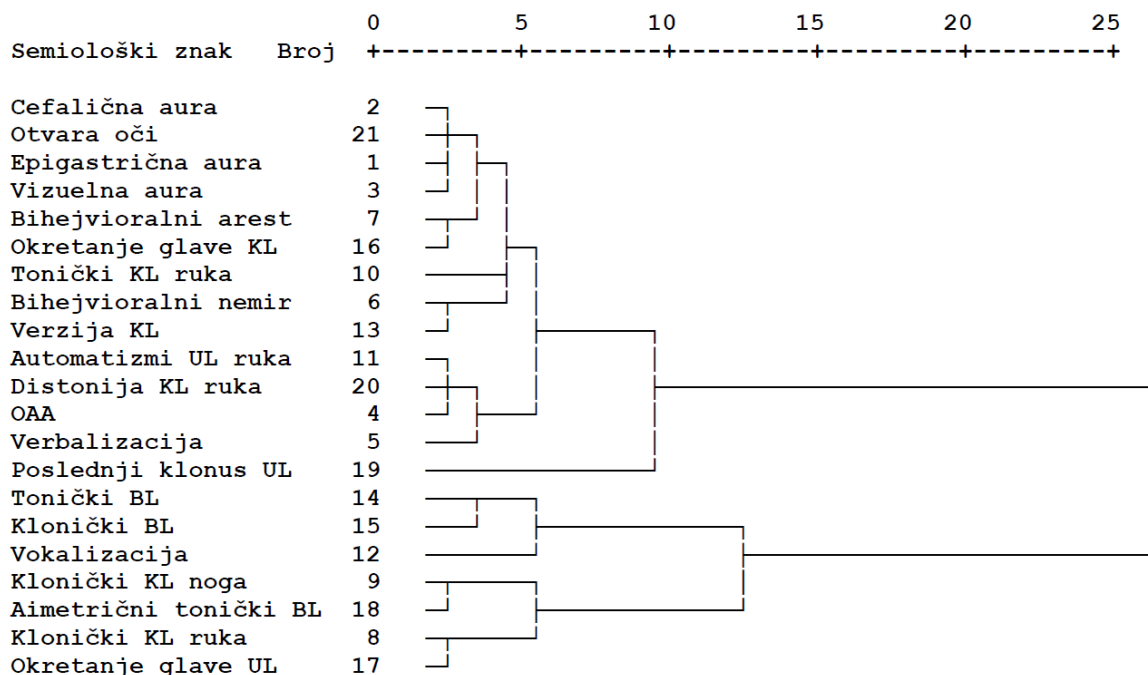
Grafikon 4.42. Na dendogramu je klaster analiza redosleda 10 varijabli sa učestalošću preko 25% u grupi bolesnika sa lezijom u dorzolateralnom frontalnom režnju. Uočavaju se 2 klastera simptoma od kojih jedan sadrži aure i intermedijarne semiološke znake epileptičnih napada, a drugi sadrži simptome sekundarne generalizacije.

Klaster analiza prisustva semioloških znakova u grupi bolesnika sa epileptogenom lezijom u okcipitalnom režnju učinjena je na varijablama čija je učestalost premašivala 10% (21 varijabla). Klaster analiza je prikazana na Grafikonu 4.43.



Grafikon 4.43. Na dendogramu je prikazana klaster analiza prisustva 21 varijable sa učestalošću preko 10% u grupi bolesnika sa lezijom u okcipitalnom režnju. Uočavaju se 2 klastera simptoma od kojih oba sadrže manje podklasterne.

Klaster analiza redosleda semioloških znakova u grupi bolesnika sa epileptogenom lezijom u okcipitalnom režnju učinjena je na varijablama čija je učestalost premašivala 10% (21 varijabla). Klaster analiza je prikazana na Grafikonu 4.44.



Grafikon 4.44. Na dendrogramu je prikazana klaster analiza redosleda 19 varijabli sa učestalošću preko 10% u grupi bolesnika sa lezijom u okcipitalnom režnju. Uočavaju se 2 klastera simptoma od kojih jedan sadrži aure i intermedijarne semiološke znake epileptičnih napada a drugi sadrži simptome sekundarne generalizacije.

Klaster analiza prisustva semioloških znakova u grupi bolesnika bez epileptogene lezije nije učinjena s obzirom da je χ^2 testom zaključeno da postoje samo 4 semiološka znaka koji se ispoljavaju češće u grupi bez lezije.

4.2.4. Faktorska analiza iktalnih semioloških znakova

4.2.4.1. Faktorska analiza iktalnih semioloških znakova kod bolesnika sa medijalnom temporalnom epilepsijom

Incijalno je ispitana faktorijabilnost ukupno 30 varijabli koje su se javile u frekvenciji većoj od 10% u analiziranoj grupi (od ukupno 76 varijabli). Korišćeno je nekoliko dobro poznatih kriterijuma za faktorijabilnost korelacije. Najpre, 24 od 30 varijabli je korelisalo sa najmanje 0,3 sa bar još jednom varijablom, što sugeriše razumnu faktorijabilnost. Drugo, Kaiser-Meyer-Olkin mera adekvatnosti uzorkovanja

(„sampling adequacy“) je 0,619, (iznad zadatog kriterijuma od 0,6), a Barlettov test sferičnosti je značajan ($\chi^2(435) = 854,89; p < 0,001$). Na kraju, svi komunaliteti su iznad 0,3 što je dalje potvrđivalo da svaka varijabla ima zajedničku varijansu sa drugim varijablama.

Inicijalna sopstvena vrednost („eigenvalue“) pokazala je da prvi faktor objašnjava 16,5% varijanse, drugi faktor i treći faktor 7,6% varijanse, četvrti faktor 6,4% varijanse, peti, šesti i sedmi faktor 5% varijanse. Iz ovih razloga je izabrano rešenje četvoro-faktorske analize koja objašnjava 37% kumulativne varijanse.

Dobijeni faktori su zatim rotirani varimaks metodom u cilju dobijanja jednostavne strukture koje se zatim može interpretirati (Ekstrakcioni metod, Rotacioni metod Varimaks sa Kaiserovom normalizacijom) (Tabela 4.20.).

Semiološki znak	Komponenta			
	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4
Otvora oči	.055	.273	-.258	-.035
Cefalična aura	.061	-.120	.004	.469
Epigastrična aura	-.108	.135	-.144	-.264
Psihička aura	.105	.008	.378	-.208
Verbalizacija	.156	.348	.253	.487
Crvenilo lica	-.015	.235	.530	.153
OAA	-.177	-.041	-.203	.686
Automatizmi ruka KL	-.140	-.445	-.117	.044
Automatizam ruka UL	-.299	-.087	.452	.035
Automatizmi BL ruke	-.340	-.049	.048	.345
Automatizmi BL noge	-.013	-.183	.037	.056
Bihevioralni arrest	.121	.038	-.546	-.050
Bihevioralni nemir	-.064	-.479	.483	.113
Buljenje	-.166	.485	-.212	.030
Klonički KL ruka	.284	.616	-.181	-.202
Tonički KL ruka	.108	.085	.079	-.537
Imobilnost KL ruka	-.210	-.276	.316	-.114
Distonija KL ruka	-.132	.241	.118	.291
Klonički KL lice	.245	.652	.148	-.124
Vokalizacija	.661	.151	-.217	-.217
Verzija KL	.737	.190	-.115	-.048
Asimetrični klonički BL	.687	.136	-.090	.124
Tonički BL	.910	.008	-.154	-.029
Klonički BL	.861	.043	.015	-.134
Klonički BL lice	.023	.179	-.029	-.593

Okretanje glave KL	.016	-.467	-.394	.196
Okretanje glave UL	-.021	-.003	.485	.199
Asimetrični tonički BL	.542	-.335	-.037	-.078
Poslednji klonus UL	.636	.137	.044	.079
Okretanje tela UL	-.105	-.068	.552	-.149

Na tabeli su podvučeni žutom bolom semiološki znaci sa statističkom značajnošću iza kojih prema faktorskoj analizi stoji jedan zajednički faktor.

4.2.4. Specifična semiologija

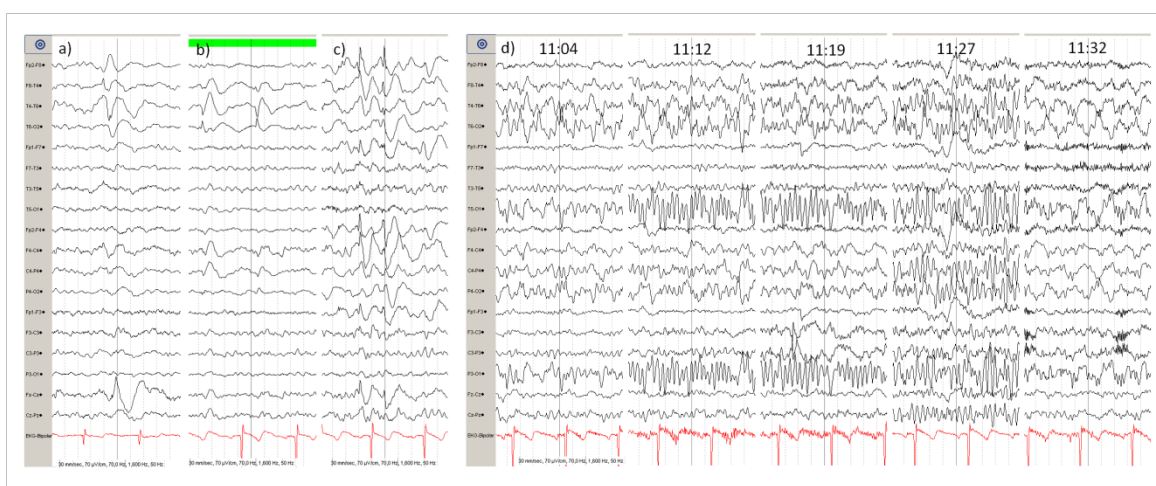
U periodu koji je obuhvatila studija bilo je ukupno 4 slučaja sa epileptičnim statusom kod bolesnika kod kojih je učinjen dugotrajni video-EEG monitoring, a koji su se manifestovali serijom kompleksnih parcijalnih napada ili sekundarno generalizovanih toničko-kloničkih napada kod 3 bolesnika i kod jedne bolesnice jedinstvenom semiologijom tokom nekonvulzivnog epileptičnog statusa (NKES), koja do sada nije opisana u literaturi.

4.2.4.1. Prikaz slučaja

Bolesnica stara 66 godina, desnoruka, sa normlanim psihomotornim razvojem, izostankom anamneze o riziko faktorima vezanim za epilepsiju, a koja je bolovala od epilepsije od svoje 49. godine života, primljena je na dugotrajni video-EEG monitoring radi određivanje sindromske dijagnoze. Njeni napadi su semiološki prema anamnezi odgovarali automotornim napadima (buljenje, hiperventilacija i repetitivno stiskanje pesnica), trajanja do jednog minuta i dešavali su se u stabilnoj frekvenciji od 4 do 6 napada tokom nedelju dana u poslednjoj godini. Bolesnica nije imala auru kao prethodnicu njenih napada. Prema anamnezi ranije bolesti dešavale su se i povremene epizode konfuznosti (sati ili dani) tokom kojih je imala smetnje u svakodnevnom funkcionisanju (psihomotorna usporenost, pogrešno imenovanje osoba ili neadekvatno korišćenje predmeta) koje su se javljale intermitentno. Podaci o ranijim epileptičnim statusima nisu dobijeni anamnezom. Tokom video-EEG monitoringa ukinuta je unutar pet dana incijalna terapija (valproična kiselina 1000mg i karbamazepin 1200mg dnevno). Fizikalni i neurološki nalaz su bili normalni. Mini-Mental State Examination (MMSE) pokazao je umereni kognitivni pad (20/30).

Tokom video-EEG monitoringa snimljenog prema gore opisanoj metodologiji snimljene su tri interiktalne epileptiformne populacije: prednje temporalno (maksimum

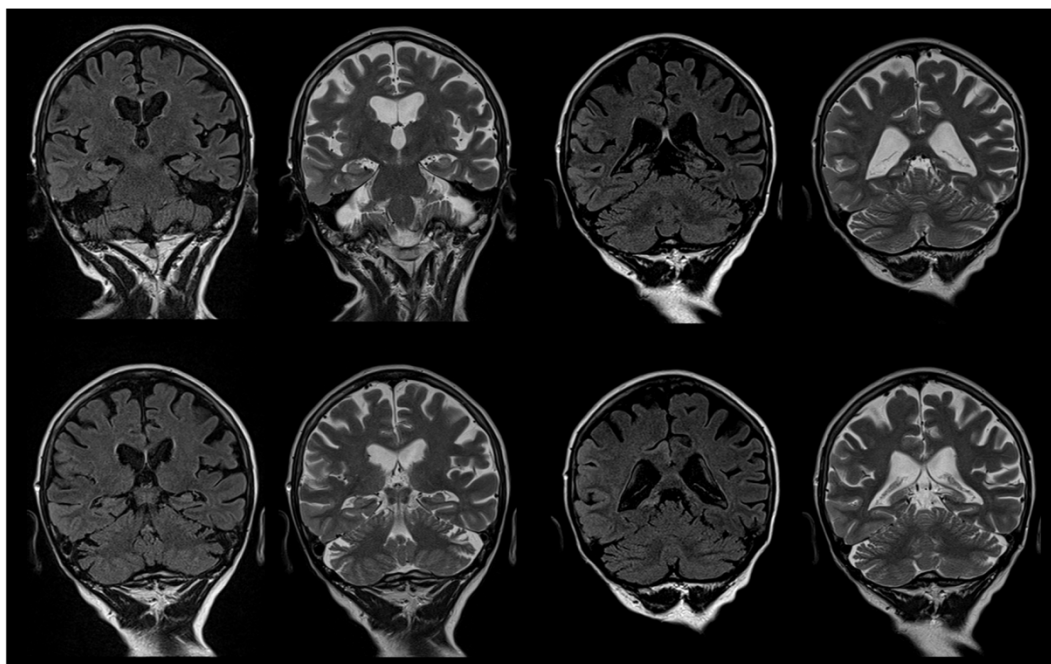
T2>F8 elektroda, 80% interiktalnih pražnjenja), desno frontalno (maksimum F8>Fp2 elektroda, 10% interiktalnih pražnjenja) i desno posteriorno temporalno (maksimum T6>O2-P4 elektroda, 10% interiktalnih pražnjenja) (Slika 4.1. A-C). Unutar 5 dana snimljeno je 6 automotornih napada koji semiološki odgovaraju onima koji su dobijeni deskripcijom očevidaca, i više od 50 napada koji nisu imali klinički korelat (subklinički napadi). Iktalni EEG je pokazao desno temporalno zonu iktalnog početka (T2>T4). Monoterapija lamotriginom je postepeno uvedena na kraju dugotrajnog video-EEG monitoringa. Drugog dana posle dugotrajnog video-EEG monitoringa bolesnica se požalila na vizuelne smetnje („ne mogu da kontrolišem oči“). Neurološki nalaz je pokazao blagu smetnju u pažnji (kompleksniji zadaci kao što je serijsko oduzimanje u intervalima sedam su bili onemogućeni smetnjama u pažnji, blaga psihomotorna usporenost i perseveracije), adekvatnu orijentaciju, normalno motorno funkcionisanje, normalan nalaz širine vidnog polja, bez znakova afazije. Glavni nalaz je bio Balintov sindrom, značajnije izražen na levoj strani (okulomotorna apraksija, optička ataksija i simultanognozija) uz nalaz levog hemineglekta. Simultano EEG snimanje pokazalo je prolongirani iktalni obrazac nad desnim parijetalnim, okcipitalnim i posteriornim temporalnih regiona (Slika 4.1. D) koji je odgovarao nekonvulzivnom statusu. Intravenski dijazepam 20mg/2 sata) doveo je do privremene pospanosti, blago poboljšanje svih kliničkih osobina Balintovog sindroma (uključujući bolje vizuelno praćenje i poboljšanje vizuelno vođene motorike) i umereno poboljšanje u obrascu EEG-a.



Slika 4.1. Interiktalni i iktalni obrazac tokom nekonvulzivnog epileptičnog statusa (NKES)

4.2.4.1.1. Magnetna rezonanca (MR) mozga

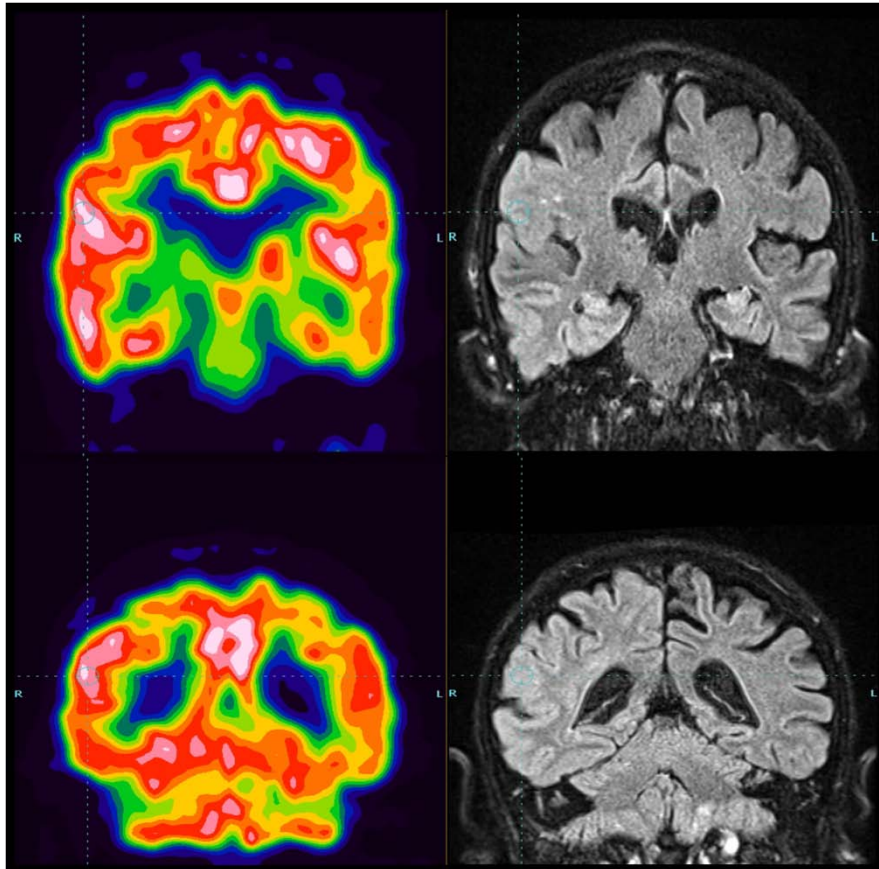
MR mozga (urađena drugog dana posle dugotrajnog video-EEG monitoringa) pokazala je zadebljali korteks i pojačanje signala na T2/FLAIR sekvencama u posteriornim aspektima srednjeg i donjeg temporalnog regiona, posterionog aspekta donjeg parijetalnog lobulusa i parijetookcipitalne spojnice sa desne strane. U dodatku je zabeležena blaga do umerena globalna kortikalna redukcija (Slika 4.2.). Difussion Weightet Images (DWI) nije pokazao je bio normalan. Nalaz verovatno odgovara fokalnoj kortikalnoj displaziji.



Slika 4.2. zadebljali korteks i pojačanje signala na T2/FLAIR sekvencama u posteriornim aspektima srednjeg i donjeg temporalnog regiona, posterionog aspekta donjeg parijetalnog lobulusa i parijetookcipitalne spojnice sa desne strane. U dodatku je zabeležena blaga do umerena globalna kortikalna redukcija. Nalaz verovatno odgovara fokalnoj kortikalnoj displaziji.

4.2.4.1.2. Pozitronska emisija tomografija (PET) mozga

Fluorodoeksiglukoza (18F) (FDG) PET mozga je napravljen četvrtog dana posle kliničkog ispoljavanja NKES uz simultani EEG (koji je pokazao intemitentne i repetitivne šiljke u desnom parijetalnom i posteriornom temporalnom regionu) koji je ukazao na simetričan bitemporalan i biparijetalan parasagitalni hipometabolizam i hipermetabolizam u desnom parijetalnom, posteriornom temporalnom i okcipitalnom regionu koji je odgovarao zoni promene na MR mozga koja je kolokalizovana sa slikom PET-a za ovu priliku (Slika 4.3.).



Slika 4.3. FDG-PET hipermetabolizam odgovara zonama hiperintenziteta videnim na MR mozga (lezija koja verovatno odgovara fokalnoj kortikalnoj displaziji) koja je kolokalizovana na sliku PET-a.

5. DISKUSIJA

5.1. DUGOTRAJNI VIDEO-EEG MONITORING

5.1.1. Sindromska klasifikacija bolesnika posle dugotrajnog video-EEG monitoringa

Danas se dugotrajni video-EEG monitoring smatra zlatnim standardom u dijagnostikovanju bolesnika sa epilepsijom. Od najvažnijih indikacija za upotrebu ove metode potrebno je izdvojiti a) diferencijalnu dijagnozu prema neepileptičnim napadima, 2) klasifikaciju epileptičnih sindroma ili 3) prehiruršku evaluaciju bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom (114). Zaključci koji se mogu dovesti posle dugotrajnog video-EEG monitoringa zavise od interiktalnog EEG zapisa, kao i video i elektrografskog zapisa paroksizmalnih događaja. U našoj seriji, kao i sa iskustvima drugih centara, fokalna epilepsija je najčešći uzrok, a neepileptični događaji beleže se u oko 10 do 30% slučajeva (115,116). Vrlo slično kao i u ovoj studiji, tokom video-EEG monitoringa na Klinici za neurologiju u Innsbrucku, oko 20% bolesnika nije imalo napade, ali je imalo interiktalni EEG nalaz koji je odgovarao epilepsiji (115). Razloge za ovakav scenario treba tražiti u vremenskom ograničenju dugotrajnog video-EEG monitoringa (medijana 4 dana u našoj studiji i 5 dana u insbruškoj seriji), ali i nekonzistentnosti koja se dobija suočavanjem podataka o frekvenciji napada iz anamneze i frekvencije koja se dobija tokom ove procedure (117). U studiji koja je urađena na Washingtonskom univerzitetu nisu snimljeni napadi kod 20% bolesnika koji su upućeni na dugotrajni video-EEG monitoring (medijana snimanja 5 dana) (117). Ova studija je pokazala da ne postoji značajna korelacija između frekvencije napada dobijene anamnezom i vremena prvog napada tokom snimanja u Jedinici za video-EEG monitoring. Dakle, rezultati ove studije pokazuje da bolesnici nisu pouzdani informatori o učestalosti svojih napada, bilo da se lekaru referišu česti ili retki napadi.

Procenat generalizovane epilepsije u našoj studiji odgovara procentu iz insbruške serije (6 do 10%), a najverovatniji razlog su sličnosti u indikacijama u kojima se koristi dugotrajni video-EEG monitoring. Studija koja je ispitivala prediktore „nedijagnostičkog“ ishoda dugotrajnog video-EEG monitoringa tj. situacije u kojoj nisu

snimljeni napadi, takođe, je pronašla vrlo sličan procenat ovakvih bolesnika (15,8% od 2397 monitoringa). U ovoj studiji je pokazano da su odsustvo riziko-faktora i ranijeg patološkog EEG-a nezavisni prediktori za ovakav ishod (118).

Naša studija se nije bavila kliničkim benefitom dugotrajnog video-EEG monitoringa, s obzirom, da bolesnike na ovu metodu na Klinici za neurologiju Kliničkog Centra Srbije upućuju isti lekari koji i tumače dobijene rezultate ove metode. Stoga je, procenat potvrđenih slučajeva psihogenih neepileptičnih napada u ovoj studiji (9%) manji nego što je to uobičajeno u drugim serijama (30%), u kojima je procenjivana korist dugotrajnog video-EEG monitoringa i gde se dijagnoza od uputne u konačnu promenila čak u 58% bolesnika (119).

5.1.2. Učestalost i tip epileptičnih napada i njihova dužina

U ovoj studiji medijana ukupnih napada je pet što je nešto više u odnosu na slične studije koje su istraživale različite aspekte dugotrajnog video-EEG monitoringa (2 – 4 napada) (117,115). Mogući razlog za ovakvu diskrepancu leži u načinu ukidanja antiepileptičnih lekova u Jedinici za dugotrajni video-EEG monitoring na Klinici za neurologiju. Naime, zbog ograničenog vremena snimanja (4 dana) redukcija ili ukidanje lekova je brže, nego što je to slučaj u centrima koji nemaju ovakav limit ili u odnosu na opštu preporuku (120): u odsustvu važnih kontraindikacija doza lekova se prepolažava na dnevnoj bazi svih lekova, bez obzira na poli ili monoterapiju.

Sekundarno generalizovani toničko-klonički (SGTK) napadi su se u ovoj studiji javili u 41% slučajeva što je vrlo blisko i drugim studijama (121). Naglo ukidanje lekova je, naravno, odgovorno za ovako veliki broj SGTK napada, koji su kod nekih bolesnika u habitualnom stanju vrlo retki, a naročito u grupi temporalnih epilepsija, gde su SGTK napadi obično prisutni samo na početku bolesti.

U ovoj studiji je pokazano da je medijana trajanja kompleksnih parcijalnih napada jedan minut i 30 sekundi, a da je dužine toničko-kloničke faze SGTK napada 80 sekundi. U jednoj studiji koja je analizirala 579 napada kod 159 bolesnika zaključeno je da SGTK napadi obično ne traju više od 660 sekundi, kompleksni parcijalni napadi više od 600 sekundi i prosti parcijalni napadi više od 240 sekundi (122). Pri tome, je medijana dužine kompleksnih parcijalnih napada bila 78, a SGTK napada 130 sekundi. Takođe, rezultati u našoj studiji ne pokazuju bitnu razliku u odnosu na studiju koja je analizirala samo trajanje SGTK napada (110). Naime, u studiji trajanja SGTK napada

(njihovog toničko-kloničkog dela), pokazano je da je srednja vrednost trajanja ovog dela napada 62 sekunde, a iz ove studije je proistekla i vrlo stroga definicija da svaki napad koji ima generalizovanu toničko-kloničku fazu dužu od 120 sekundi treba biti lečen kao mogući epileptični status ($60 \text{ s} \pm 5 \text{ SD}$). Zaista, u našoj grupi je jedan napad trajao 5 minuta i ovaj bolesnik je lečen po protokolima predviđenim za lečenje epileptičnog statusa. Kod svih ostalih bolesnika, prosečno trajanje napada nije prelazilo 2 minuta i 20 sekundi. Svi ovi napadi su prolazili spontano.

5.2. DEMOGRAFSKE I KLINIČKE OSOBINE BOLESNIKA ANALIZIRANIH U STUDIJI

5.2.1. Demografske karakteristike bolesnika, trajanje i godina početka epilepsije

Prosečna starost bolesnika u našoj studiji vrlo je bliska prosečnoj starosti bolesnika u drugim studijama, a slična distribucija među polovima je očekivana (115).

U našoj studiji su obuhvaćeni uglavnom farmakorezistentni bolesnici, a najvažnija indikacija za dugotrajni video-EEG monitoring je bila prehirurška evaluacija. Stoga je, srednja vrednost trajanja epilepsije, kao i početka nastanka ove bolesti, shodna literaturnim podacima iz centara gde je orijentacija prema hirurškom lečenju bila dominantna (115). Autori su pokazali da je kašnjenje sa hirurškim lečenjem epilepsije nepotrebno dugačko, u proseku oko 20 do 24 godine, što uglavnom odgovara godinama od početka bolesti do upućivanja na dugotrajni video-EEG monitoring u cilju prehirurške evaluacije (123,124,125).

Iako je u našoj studiji početak epilepsije zabeležen u skoro svim starosnim grupama, što je saglasno epidemiološkim podacima (126), početak epilepsije kod preko 50% bolesnika bio je do 15 godine života. Ovo je uglavnom starosna populacija koja je predstavljena u hirurškim serijama (123,124). Tačnije, bolesnici kod kojih je epilepsija počela u kasnijem životnom periodu su retko zastupljeni u kohortama studija hirurškog lečenja bolesnika (127). Dakle, demografski podaci bolesnika u ovoj studiji, kao i osnovni klinički pokazatelji odgovaraju istim podacima u velikim studijama hirurškog lečenja epilepsije, što oslikava izvesnu sklonost regrutovanja bolesnika upravo u ovoj indikaciji. Sličan zaključak nameće se i u analizi rezultata koja sledi.

5.2.2. Riziko-faktori za nastanak epilepsije

Do sada je urađen veći broj studija koje su se ticale razmatranja riziko-faktora za nastanak epilepsije (128,129,130). Ove studije su, kroz populacionu i „case-control“ metodologiju, otkrile veliki broj različitih faktora rizika za nastanak epilepsije, u zemljama sa visoko razvijenom ekonomijom ili zemljama u razvoju, ali su se rezultati značajno razlikovali među studijama. Cerebrovaskularne bolesti i degenerativne bolesti CNS-a bile su češće zastupljene u razvijenim zemljama (129), dok su perinatalni inzulti, infekcije ili parazitoze prevalentije u grupi bolesnika sa epilepsijom u zemljama u razvoju (128).

Naša studija se nije eksplicitno bavila problematikom faktora rizika za nastanak epilepsije, a dakako, se i radi o visokoselektovanoj grupi bolesnika. Ipak, naši rezultati pokazuju izvesnu sličnost u prevalenciji riziko-faktora za nastanak epilepsije sa pojedinim studijama gde su febrilne konvulzije najčešći pojedinačni faktor u podgrupama bolesnika sa fokalnom epilepsijom (128). Međutim, deskripcija prevalencije riziko-faktora u našoj grupi najbližnja je profilu riziko-faktora nađenog u grupi bolesnika sa kompleksnim parcijalnim napadima koja je obuhvaćena Ročesterskom epidemiološkom studijom (129). Tačnije, kao i u ovoj studiji, najčešći riziko-faktori u našim rezultatima su febrilni napadi, trauma glave sa gubitkom svesti, perinatalna trauma i virusni encefalitis.

5.2.3. Nalaz na magnetnoj rezonanci mozga

Postoji nekoliko pravila u detekciji epileptogene lezije magnetnom rezonancom: 1) za hipokampusnu sklerozu neophodan je specifičan protokol, 2) za malformacije kortikalnog razvoja neophodno je optimalizovati odnos signala i buke (engl. „*signal to noise ratio*“) i prostornu rezoluciju, 3) kod ostalih lezija osnovna magnetna rezonanca je dovoljna, jer može detektovati tumore, vaskularne lezije i slično i 4) kod bolesnika sa negativnim nalazom magnetne rezonance urađene po specifičnom protokolu unapredene metode imidžinga i kvantitativne analize su sledeća opcija (131). Kod svih naših bolesnika je primenjena magnetna rezonanca sa specifičnim protokolom za temporalne epilepsije i kod pojedinih je urađena i dodatna analiza u odnosu na režanj od interesa. Stoga je, u metodološkom smislu, naša grupa obrađena prema savremenim principima neuroimidžinga kod bolesnika sa epilepsijom.

I uprkos velikom napretku u akviziciji slike magentnom rezonancom, koja je ostvarena u poslednjoj dekadi, signifikantan broj bolesnika sa refraktarnom epilepsijom (bolesnici u prehirurškim serijama) i dalje ima negativan nalaz (od 18% do 43%) (132,133,134,135). Broj bolesnika sa negativnim nalazom na magnetnoj rezonanci u našoj analizi, stoga je, identičan broju bolesnika u velikim i respektabilnim serijama. Multiple lezije su retke kod bolesnika sa epilepsijom. Najčešće se, u tom slučaju, radi o multiplim kavernomima ili tuberoznoj sklerozi (Bourneville sindrom). I u ovom kao i u slučajevima solitarnih lezija zapravo se radi najčešće samo o jednoj epileptogenoj zoni. Međutim, koja je lezija epileptogena nije moguće utvrditi bez invazivne prehirurške evaluacije (136). U našoj studiji su dva bolesnika imala multiple lezije koje su odgovarale plakovima demijalinizacije, ali u ovim slučajevima nije urađena invazivna dijagnostika kojom bi se utvrdila „odgovornost“ pojedinih.

Hipokampusna skleroza je najčešća pojedinačna lezija u grupi bolesnika sa fokalnom epilepsijom (131), što je u skladu i sa našim rezultatima. Akvizicija hipokampusa i temporalnih struktura, mora, najpre, da zadovolji preduslove kakvi su dobra orijentacija slike, i primena sekvenci koje optimalno prikazuju strukturu i signalne abnormalnosti hipokampusa. U našoj analizi zadovoljeni su svi preduslovi za ovakvu akviziciju i zato verujemo da učestalost hipokampusne skleroze u našoj seriji odgovara realnoj učestalosti u grupi bolesnika sa fokalnom epilepsijom koja pokazuje znake farmakorezistencije. Iako pojedini autori veruju da se dualna patologija može naći u oko polovine bolesnika sa hipokampusnom sklerozom (131), u našoj je analizi dualna patologija prikazana u 9% slučajeva. Naši rezultati, zapravo, korelišu mnogo bolje sa rezultatima sa Klivlendske klinike, kako u pogledu procenta hipokampusne skleroze (53%), tako i u učestalosti dualne patologije (15%) (137).

Termin „dualna patologija“ se najčešće koristi za udruženost hipokampusne skleroze sa fokalnom kortikalnom displazijom identifikovanom bilo neuroimidžingom ili patološkim pregledom resektovanog tkiva (138). Klinička implikacija displastične lezije kod bolesnika sa hipokampusnom sklerozom je dubiozna (naročito ukoliko se radi o mikroskopskim promenama), ali postoje autori koja navode da je uspeh terapije resekcijom manji, i da je ova grupa udružena sa visokom fekvencijom napada i pojavom ranih napada (139).

U našoj grupi prikazano je da 9% svih bolesnika sa hipokampusnom sklerozom ima zapravo bilateralnu bolest. Ovo je u skladu sa osnovnim pretpostavkama o učestalosti bilateralne hipokampusne atrofije viđenim na neuroimidžing serijama (10%) iznetim ranije u literaturi (140). Ipak, verovatnoća da je ovaj postotak veći pretpostavljena je nakon obdukcioničkih nalaza kod bolesnika sa kliničkom dijagnozom temporalne epilepsije (141).

Fokalna kortikalna displazija je sve češće uočena na neuroimidžing studijama, uporedo sa napretkom postignutim u akviziciji slike na magentnoj rezonanci. Pored toga, interpretacija magnetne rezonance kod bolesnika sa ovom malformacijom kortikalnog razvoja zahteva dobro poznavanje normalne kortikalne anatomije i anatomskih varijacija, kao i poznavanje najčešćih artefakata, kako bi identifikovanje suptilnih promena u giralnim i sulkusnim prikazima, koje se u fokalnoj kortikalnoj displaziji viđaju, bilo moguće. Ranije studije kod bolesnika sa refraktarnom epilepsijom pokazale su da je fokalna kortikalna displazija razlog epilepsije u 8%-12% slučajeva (142). Međutim, kasnije studije, gde je uposlena visoko-rezolutna standardna magnetna rezonanca mozga, pokazuju da je ovaj postotak najmanje dva puta veći (26%), što je vrlo slično našim rezultatima (143). Svi su autori, međutim, saglasni da je i ovaj postotak značajno niži u odnosu na stvarnu prevalencu ovog poremećaja kortikalne migracije, te da je neophodan dalji razvoj neuroimidžing tehnika u cilju bolje detekcije. Među ovim tehnikama ubrajaju se magnetna rezonanca spektroskopija, DTI („Diffusion Tensor Imaging“) i traktografija, MTI („Magnetization Transfer Imaging“), funkcionalna MRI (fMRI), EEG-fMRI, pozitronska emisiona tomografija (PET), MSI („magnetic Source Imaging“) i druge. Pojedini autori smatraju da je fokalna kortikalna displazija, zapravo, najčešća patologija u osnovi fokalnih epilepsija, jer se pretpostavlja da je upravo ona ta koja je najzastupljenija u grupi bolesnika sa refraktarnom epilepsijom koji imaju normalnu magnetnu rezonancu (Imad Najm, lična komunikacija).

Hipoksično-ishemijska encefalopatija usled fetalne ili neonatalne asifiksije je čest uzrok akutnog perinatalnog mortaliteta. U slučajevima preživelih, vrlo često je u pitanju uzrok hronične onesposobljenosti usled motorne slabosti, epileptičnih napada ili mentalne retardacije. Multipli celularni i molekularni mehanizmi, jedinstveni za nesazreli CNS, doprinose patogenezi neonatalne hipoksično-ishemijske moždane

povrede: neuropatologija moždanog oštećenja zavisi od gestacionog razdoblja, prirode i trajanja inzulta i drugih strukturnih i funkcionalnih varijabli. Stoga je, veliki broj neuropatoloških varijanti prepoznat, ali je njihovo prekelapanje evidentno (144). Radiološki kriterijumi, koji su pouzdani markeri prenatalnog ili perinatalnog neželjnog događaja, su encefalomalatična lezija, periventrikularna leukomalacija, kortikalna atrofija, i atrofija korpusa kalazuma. Ipak se, najčešće, ovakvi događaji od radiologa opisuju kao raniji moždani infarkti u sklopu perinatalne povrede. Danas se pretpostavlja da su u ovakvim slučajevima prava etiopatogenetska osnova „blage“ malformacije kortikalnog razvoja (lisencefalija, polimikrogirija, hemimegancefalija, ulegirija i nodularna heterotopija) ili fokalne kortikalne displazije (145,144). U jednoj prehirurškoj seriji od 567 operisanih bolesnika, 25 bolesnika (4,4%) je imalo pre ili perinatalnu traumu i nalaz koji je odgovarao takvoj povredi, što je skoro identičan procenat kao i u našoj seriji. U našoj seriji nije tragano za jasnim znacima malformacija kortikalnog razvoja u grupi od 6 bolesnika, koji su imali nalaz koji je odgovarao hipoksično-ishemijskoj encefalopatiji u sklopu pre ili perinatalnog događaja, ali je takva mogućnost vrlo logična i kod naših bolesnika. Tačnije, kod svih bolesnika postojala je farmakorezistancija, neurološki nalaz i sporija osnovna aktivnost što je zabeleženo u drugim studijama (145). Pored toga, i u našoj studiji kao i u prethodnim (145) se najčešće radilo o multilobarnim promenama, ili, u jednom slučaju, promenama u okviru jedne hemisfere.

Disembrioplastni neuroepitelijalni tumor (DNET) je često prikazan u serijama objedinjenim sa fokalnom kortikalnom displazijom i drugim patologijama moždanog korteksa kod bolesnika sa epilepsijom. U retkim izolovanim studijama pokazano je da je učestalost DNET u hirurškim serijama od 0,8% do 19% (146) što je u skladu sa našim rezultatima, iako naša studija nije striktno prehirurška.

Prevalenca kavernoma u prehirurškim serijama nije dovoljno poznata. Prema jednoj velikoj studiji (Nemačka neuropatološka baza podataka za hirurgiju epilepsije) učestalost kavernoma u grupi farmakorezistentnih bolesnika sa epilepsijom je između 4% do 6% (147). Ovo je vrlo sličan procenat kao i u našoj seriji, čime se, ponovo, da zaključiti da naša grupa uglavnom odgovara prehirurškim serijama.

5.2.3.1. Anatomska lokalizacije epileptogene lezije

Kao i u većini prehirurških serija (148,149), i u našoj grupi, pokazana je dominantna lokalizacije lezije u mezijalnom temporalnom režnju i ukupna dominacija epileptogene lezije u temporalnom i frontalnom korteksu (82%). Za razliku od drugih serija (84) u našoj grupi dominantna je učestalost temporalnih epilepsija (73%) što apsolutno govori o sklonosti regrutera Klinike za neurologiju KCS da bolesnike u video-EEG monitoring primaju prvenstveno prema indikaciji prehirurške evaluacije, jer se, aktuelno, hirurški program bazira na neinvazivnom monitoringu (gde dominiraju lezioni slučajevi i temporalne lobektomije).

S druge strane, i kod nas, kao i u drugim velikim serijama (105), lezije u posteriornom korteksu su retke (15%) i uprkos tome što parijetalni i okcipitalni korteks sačinjavaju skoro 50% ukupnog moždanog korteksa (150). Jedna od pretpostavki za ovaku distribuciju epileptogene lezije (jasnu predominaciju prema prednjem korteksu i mezijalnim temporalnim režnjevima), jeste ranija maturacija posteriornog korteksa i „kraće potencijalno vreme“ za delovanje nokse na ovaj korteks (Imad Najm, lična komunikacija). Pored toga, stoji i mogućnost bitno pogrešne interpretacije lokalizacije epileptogene zone (zanemarivanje posteriornog korteksa), što je i pokazano u nekim studijama (105).

Nešto veća zastupljenost lezija u levoj hemisferi nema statističkog značaja, a uporediva je i sa drugim studijama (84).

5.2.4. Nalaz na iktalnom elektroencefalogramu (EEG)

Kao što je i očekivano, nalaz iktalnog EEG-a pokazuje značajnu lateralizacionu, ali i lokalizacionu mogućnost. Samo kod 6 bolesnika iktalni EEG nije bio u stanju da lokalizuje ili lateralizuje epileptogenu zonu. Kao i u slučaju utvrđivanja lezije, i iktalni EEG pokazuje predominaciju u frontalnom i temporalnom korteksu.

Kao što je pokazano u ranijim studijama (106), iktalni EEG (izuzimajući mezijalnu frontalnu epilepsiju) ima odličnu lateralizacionu i lokalizacionu vrednost, što je potvrđeno i u našoj studiji, a na osnovu odlične kongruentnosti nalaza na iktalnom EEG-u i na magnetnoj rezonanci. Lateralizacije iktalnog EEG-a je povezana sa skoro 9 puta većom mogućnošću da će epileptogena lezija biti lateralizovana sa iste strane.

U velikom broju slučajeva, prikazana je i aktivacija druge strane, što je nalaz koji je opisan u grupi ekstratemporalnih epilepsija (106), ali i grupi temporalnih epilepsija kod kojih je resekcijom odgovornog temporalnog režnja sa amigdalohipokampektomijom postignuta puna remisija napada (151).

5.2.5. Nalaz na interiktalnom elektroencefalogramu (EEG)

U jednoj velikoj studiji, u okolnostima dugotrajnog video-EEG monitoringa kod 919 bolesnika, detektovano je 4,4% bolesnika koji imaju elektrografski dokaz o postojanju epilepsije (snimljeni su epileptični napadi sa specifičnim iktalnim EEG zapisom), a koji nemaju interiktalna epileptiformna pražnjenja. U ovoj grupi bolesnika epilepsija je počinjala značajnije kasnije u odnosu na kontrolnu grupu, koja je bila identična po starosti i polu i značajnije su češće u pitanju bili bolesnici sa ekstratemporalnom epilepsijom (152). Slični rezultati su zabeleženi u našoj studiji (7,7%). Najveći broj naših bolesnika nije imao leziju i stoga je pozdanost lokalizacije epileptogene zone manja. Ipak, značajan broj dokumentovanih zona iktalnog početka „ekstratemporalno“ ilustruje sličnost sa navedenom studijom.

Najveći broj pojedinačnih epileptiformnih abnormalnosti (šiljaka i oštih talasa) registrovan je nad prednjim temporalnim elektrodama u našoj studiji, što je u saglasnosti sa dominantnom patologijom u našoj grupi (hipokampusna skleroza). Ranije je pokazano da je u grupi meziotemporalnih epilepsija generator dipola koji se na EEG-u ispisuje kao šiljak nad prednjim temporalnim elektrodama, zapravo u mediobazalnim i medijalnim regionima. U takvom slučaju propagacija koja nastaje je posledica regrutacije veće populacije neurona u neokorteksu temporalnog režnja i neophodna je da bi šiljak bio viđen na EEG-u sa poglavine (153).

5.2.6. Nalaz na neuropsihološkom testu

U našoj studiji je pokazano da je srednja vrednost ukupnog količnika inteligencije ispodprosečna, što se, takođe, odnosi na verbalni i manipulativni količnik inteligencije. Pored toga, kod 18 bolesnika neuropsihološki test nije ni mogao biti aplikovan, jer su bolesnici bili netestabilni. Jasno je prikazano da je kognitivni pad inicijalni simptom epilepsije u više radova, a da je oštećenje kognicije praktično neizbežno usled mnoštva faktora u nastavku epilepsije, među kojima su: lokalizacija lezije, početak i trajanje

epilepsije, interiktalni EEG, napadi, lečenje lekovima i drugo (154). Stoga su, naši rezultati o nižim postignućima kod reprezentativnog uzorka, kakav je u našoj studiji, u skladu sa ovakvim stavom.

Kao što je i očekivano, 89% naših bolesnika je desnoruko. Ipak, to je nešto manje u odnosu na opštu populaciju (93%) a verovatni razlog je atipična prezentacija govora kod bolesnika sa levom temporalnom epilepsijom (155).

5.2.7. Analiza ishoda operisanih bolesnika

Iako većina bolesnika sa epilepsijom postiže punu remisiju epileptičnih napada upotrebom medikamenata, aproksimativno jedna trećina bolesnika manifestuje svoju bolest u farmakorezistentnoj formi (156,157). Hirurška resekcija može biti od velike koristi za neke bolesnika sa fokalnom epilepsijom, kod kojih antiepileptična terapija ne ostvaruje svoj puni benefit (158,84,149). Uprkos velikim tehnološkim prodorima u video-EEG monitoringu, tehnikama neuroimidžinga i metoda invazivnog mapiranja sa dubokim i/ili subduralnim elektrodama, hirurgija epilepsije je uspešna u ostvarivanju pune kontrole napada duže od 10 godine posle operacije samo kod jedne polovine (49%) (105). Ipak, najslabiji rezultati postižu se u hirurgiji ekstratemporalnog režnja, naročito frontalnog režnja (31% bolesnika sa frontalnom epilepsijom sa punom remisijom posle deset godina vs. 57% bolesnika sa temporalnom epilepsijom sa punom remisijom posle deset godina) (84). Razlozi za neuspeh hirurškog lečenja su raznorodni, ali najčešće je u pitanju nedovoljna ili pogrešna resekcija, a tek potom sekundarna epileptogeneza.

U našoj analizi je predstavljeno ukupno 33 bolesnika kod kojih je učinjena analiza postoperativnog ishoda. U ukupnom praćenju, samo kod 3 bolesnika nije postignut najbolji mogući ishod (mada je ishod od IIb kod tih bolesnika i dalje značajno poboljšanje u odnosu na ranije stanje). U Kaplan Meier analizi preživljavanja u našoj grupi 90% bolesnika, posle 20 meseci praćenja, nema epileptične napade, što predstavlja odličan rezultat koji je komparabilan sa ranijim studijama kratkoročnog ishoda operisanih od mezijalne temporalne epilepsije. Nesumnjivo, da će procenat najboljeg mogućeg postoperativnog ishoda u daljem praćenju padati, što je shodno i opservacijama viđenim u drugim centrima (84), ali, ukoliko se uzme u obzir inicijalni uspeh u kratkoročnom praćenju bitnijih oscilacija u odnosu na druge grupe ne bi trebalo da bude.

5.2.8. Iktalni semiološki znaci

5.2.8.1. Iktalni semiološki znaci kod svih analiziranih bolesnika

U našoj studiji najčešći pojedinačni semiološki znak je bio bihevioralni arrest. Analiza iktalne semiologije je esencijalna u prehirurškoj evaluaciji bolesnika sa epilepsijom i daje informacije o lokalizaciji ili lateralizaciji iktalnog početka. Kod bolesnika sa epilepsijom temporalnog režnja bihevioralni arrest je često opservirani znak. Tako je u dve studije pokazano da je pristutan kod oko 33% bolesnika sa temporalnom epilepsijom (159,50). Najveći problem u interpretaciji ovog znaka je otežana registracija kod interiktalno inaktivnih bolesnika, čime je procena učestalosti relativno varijabilna. Kod većine studija, analiza se zasnivala na pojedinačnom napadu (159,50), dok je u našoj studiji analiza bila sveobuhvatna (analizirani su svi snimljeni napadi). Stoga je mogućnost da je ovaj znak najčešći realna. Pored toga, u našoj grupi opservirana je visoka učestalost ovog znaka u grupi bolesnika bez epileptogene lezije, što je najverovatnije lokalizaciono (epileptogena zona) heterogena grupa (ovo je vrlo slična distribucija onoj koja je viđena u analizi 36 slučajeva dijaleptičnih napada na Klivlendskoj klinici) (21). Imajući u vidu da ne postoje studije koje se bave frekvencijom ovog znaka u grupi sa negativnom magnetnom rezonancom mozga, uverenje o visokoj frekvenciji ovog znaka postaje čvršće.

U studiji 107 bolesnika sa temporalnom epilepsijom kod kojih je resektivna hirurgija epileptogene zone bila uspešna, vrlo ubedljivo je pokazano da je bihevioralni arrest u sekvenci napada praktično prvi ili se javlja neposredno posle aure (159). Ovo odlično koreliše sa našom analizom, jer je bihevioralni arrest najčešće zastupljen na samom početku napada.

Klinički značaj bihevioralnog aresta u lateralizaciji epileptičnog fokusa i diferencijaciji temporalnog vs. ekstratemporalnog ishodišta napada nije sasvim jasan, a u našoj studiji nije pokazan kao značajan semiološki faktor (izuzev što je značajnije češći kod lateralne nego kod mezijalne temporalne epilepsije). Ovo, najpre stoga što ni patofiziologija ovog vrlo čestog semiološkog znaka, a predložena je teorijska mogućnost da je aktivacija limbičkog korteksa odgovorna, ali bez preciznije lokalizacije (moguće mezijalni temporalni režanj). Međutim, teorijski, stepen prestanka motorne aktivnosti i gubitak svesti može da označava i volumen zahvaćenog korteksa iktalnim pražnjenjem. Analiza 107 operisanih bolesnika sa temporalnom epilepsijom kod kojih je

postignuta puna remisija pokazala je da je da je bihevioralni arest pouzdani znak lateralizacije fokusa u levi temporalni režanj (159). Ovo je u saglasnosti sa našim rezultatima gde je pokazano da je bihevioralni arest značajnije češći kada je u pitanju lateralizacija iktalnog EEG-a sa leve strane, ali ne i u slučajevima epileptogene lezije. Zanimljiva je i patofiziologija bihevioralnog aresta. Naime, iako velika većina autora veruje da se bihevioralni arest u suštini generiše u mezijalnim temporalnim epilepsijama, studija sa implantiranim elektrodama u svim bitnim temporalnim strukturama pokazala je da je tokom lokalizovanog praženja u mezijalnim strukturama ovaj znak nedostajući (160). Na osnovu ovoga se spekulira da je ovaj znak zapravo vezan za disrupciju integracije medijalnih i lateralnih temporalnih struktura. Zanimljivo je i to da su neki autori utvrdili da je bihevioralni arest tipičan za neokortikalnu epilepsiju prema nekim autorima (161), što je u skladu sa našim rezultatima. Rani radovi rađeni metodologijom televizijskog monitoringa zatvorenog kruga (CCTV engl. „*close-circuit TV*“) koji su dali zamajac modernoj epileptogiji pokazali su da kod svih kompleksnih parcijalnih napada postoje podgrupe u kojima se bihevioralni arest javlja, i one kod kojih ovog semiološkog znaka nema (162).

Naši rezultati su u potpunom skladu sa rezultatima studije koja se fokusirala na prisustvo svesti tokom epileptičnih napada iz različitih delova mozga, a na osnovu periiktalnog neuropsihološkog testa, koji je aplikovan u analiziranoj populaciji podeljenoj u četiri grupe: frontalna, leva temporalna, desna temporalna i bitemporalna epilepsija. Pokazano je da bolesnici sa frontalnom epilepsijom pokazuju veći stepen dezorijentacije i problema sa ekspresivnim govorom, dok bolesnici sa levom temporalnom epilepsijom ili bitemporalnom epilepsijom imaju smetnje memorije, ekspresivnog i receptivnog govora. Bolesnici sa aktivnošću u desnom temporalnom regionu pokazali su, vrlo retko, oštećenje svih funkcija (163). O ovome će biti detaljnije diskutovano u vezi sa periktalnim semiološkim znacima u nastavku.

Naši rezultati o visokoj učestalosti orolimentarnih automatizama u ukupnoj studiranoj populaciji (44%) shodni su ranijim rezultatima (164). Učestalost orolimentarnih automatizama u populaciji temporalne epilepsije je značajnije veća i zavisi od ishodišta u samoj grupi temporalnih epilepsija (mezijalna temporalna epilepsija 62%, lateralna temporalna epilepsija 15,4% i meziolateralna temporalna epilepsija 61% (definisana u slučajevima kada bi se tonička praženjenja snimljena

stereo-elektroencefalografijom simultano dešavala iz mezijalnih i lateralnih temporalnih struktura)) (160). S obzirom da je naša populacija dominantno sačinjena od bolesnika sa temporalnom epilepsijom (70%), ali ne isključivo (25% nelezionirane epilepsije i 5% ostala lokalizacija), ukupni procenat učestalosti ovog semiološkog znaka odgovara ranijim literaturnim podacima.

Oroalimentarni automatizmi su u našoj studiji snimljeni kasnije u toku napada, (obično u drugoj polovini napada) u najvećem broju slučajeva. Ovo je, shodno rezultatima, koji su zabeleženi na bolesnicima kod kojih je evaluacija urađena uz pomoć stereotaksično plasiranih elektroda, a gde je notirano da se oroalimentarni automatizmi javljaju u drugoj polovini napada, u slučajevima kada je ictalni početak zabeležen u mezijalnim temporalnim regionima. U istoj studiji je pokazano da se ovi automatizmi javljaju u prvoj polovini napada, samo ukoliko napad počinje iz mezijalnih i lateralnih struktura u isto vreme (160).

Epigastrična aura je u našoj analiziranoj grupi najčešće zabeležena pojedinačna aura. Ovo je konzistentno sa drugim serijama u kojima su opisavane učestalost i kvaliteta epigastrične (abdominalne) aure i posledičnih znakova. Tačnije, u grupi 491 prospektivnog bolesnika i u grupi koja je po stratumima bila slična našoj (45% epilepsija su bile temporalne epilepsije), epigastrična aura je viđena u 25% svih bolesnika, i značajnije češće u grupi sa temporalnom epilepsijom (165). Međutim, ovo verovatno najbolje oslikava da je naša grupa u suštini prehirurška grupa, ili grupa sa visoko selektovanom grupom bolesnika. Naime, u jednoj studiji urađenoj u populacionom registru blizanaca stanovništva Danske, SAD i Norveške, na reprezentativnom uzorku je pokazano da je učestalost aura u grupi fokalnih epilepsija 36% i od toga su najčešće nespecifične aure (35%), somatosenzitivne aure (13%) i vertiginozne aure (11%). Epigastrična aura je u ovoj studiji bila zastupljena u svega 5% što je, ipak, bilo začuđujuće i za same autore i u suprotnosti sa ranijim rezultatima (166). Na kraju, velika razlika između studija urađenih u tercijalnim centrima (kao što je i naša), i rezultata iz populacionih studija pokazuju da su grupe u tercijalnim centrima u značajnoj selekciji u pravcu kandidature za hirurško lečenje.

5.2.8.1. Iktalni semiološki znaci kod bolesnika sa epileptogenom lezijom u mezijalnom temporalnom regionu

U grupi bolesnika sa lezijom u mezijalnom temporalnom regionu (najveća podgrupa analiziranih bolesnika) najčešći semiološki znaci bili su cefalična, epigastrična i psihička aura, verbalizacija, crvenilo lica, oroalimentarni automatizmi, automatizmi gornjih ekstremiteta, bihevioralni arrest, bihevioralni nemir, buljenje, distonija kontralateralne ruke, unilateralno neforsirano okretanje glave i vokalizacija, verzija, bilateralni tonički i klonički napad. Ovakva frekvencija je vrlo slična onoj koja je dobijena u studiji klaster analize kod 31 bolesnika sa mezijalnom temporalnom epilepsijom koji su operisani i nisu imali napade najmanje jednu godinu u postoperativnom toku. Čak su i procenti učestalosti pojedinih znakova skoro identični u našoj i ovoj seriji: oroalimentarni automatizmi (61% vs. 63%), automatizmi gornjih ekstremiteta /64% vs. 69%) i sl. (50). U našoj seriji smo uvrstili i bihevioralni nemir kao semiološki znak koji se po pravilu javljao na početku napada trajao je vrlo kratko (od jedne do tri sekunde) i označavao je malu motornu agitaciju, koja nije imala karakter automatizama, niti drugih motornih manifestacija sa trajnijom semiološkom odrednicom. Ovaj znak se javljao u visokoj učestalosti u grupi sa epilepsijom u mezijalnom temporalnom režnju. Naša je pretpostavka da ova vrsta kretanja označava subjektivni osećaj nadolazećeg napada, ali se zbog brzine propagacije ovakav osećaj nije memorisao. Verovanje u ovakvo objašnjenje se dodatno povećava s analizom da je bihevioralni nemir češći kod bolesnika sa epilepsijom leve polovine mozga. Naime, pokazano je da do punog gubitka svesti mnogo češće dolazi kod temporalne epilepsije leve hemisfere (163). Pored toga, u podgrupi bolesnika sa nespecifičnom aurom, koja označava različite i kompleksne doživljaje na početku napada, veći je procenat bolesnika sa epilepsijom desne hemisfere što, takođe, može da se uklopi u gornje objašnjenje (Dileep Nair, lična komunikacija). U jednoj analizi prisustva cefalične aure u prehirurškoj grupi bolesnika i bolesnika upućenih na dugotrajni video-EEG monitoring pokazano je da je cefalična aura viđena kod oko 5% epilepsija (multifokalnih, posteriornih temporalnih, parijetookcipitalnih ili frontalnih lokalizacija). Stoga cefalična aura može da se vidi u bilo kom fokalnom epileptičnom sindromu, a simptomatogeni korteks za ovu vrstu aure nije poznat. Verovatno da cefaličnu auru u stvari predstavlja više različitih aura i to daje podršku opservaciji o

multilokalizacijskom aspektu ove aure (167). Naša studija pokazuje da cefalična aura nije retka ni u grupi sa mezijalnom temporalnom epilepsijom.

Buljenje je semiološki znak koji pripada posebnom izrazu lica u sklopu retrakcije očnih kapaka i posebno je izdvojen jer ne mora, neminovno, da bude vezan za bihevioralni arest ili imobilnost pogleda. Patofiziologija ovog znaka nije poznata, ali se nalazi često kod bolesnika sa epilepsijom mezijalnom temporalnom režnja (50). Ovo je konzistentno i sa našom opservacijom o učestalosti ovog znaka specifično u grupi mezijalnih temporalnih epilepsija.

Veoma česta pojava automatizama gornjih udova (naročito unilateralno) i kontralateralne distonije je shodna i prethodnim opservacijama (50). Kao i u ranijoj studiji, ovi semiološki znaci se i u našoj studiji javljaju u sredini epileptičnog napada koji potiče iz mezijalnog temporalnog režnja. Prisustvo kontralateralne distonije praktično je jedan od „žigova“ mezijalne temporalne epilepsije. U engleskoj seriji koja je analizu napravila na osnovu opisa očevidaca, a koja je prva pokušala da napravi distinkciju između temporalnih i frontalnih epilepsija na osnovu semioloških karakteristika, pokazano je, slično kao i u našoj studiji, da su subjektivni simptomi vrlo česti kod bolesnika sa temporalnom epilepsijom (86). Naravno, evolucija tehničkih sposobnosti u analizi fokalnih napada je veoma važna u razumevanju limita prethodnih studija. Stoga su naši rezultati, imajući u vidu da se baziraju na analizi video snimaka, a ne opisu edukovanih očevidaca, ipak preciznija.

5.2.8.2. Iktalni semiološki znaci kod bolesnika sa epileptogenom lezijom u lateralnom temporalnom regionu

U grupi bolesnika sa lateralnom temporalnom epilepsijom registrovani su sledeći semiološki znaci u većoj učestalosti: cefalična i epigastrična aura, bihevioralni arest, mimetički automatizmi, oroalimentarni automatizmi, unilateralni automatizmi ruke i kontralateralno okretanje glave. Zbog manjeg broja bolesnika u ovoj podgrupi pojedine aure koje se ispoljavaju isključivo u njoj nisu imale dovoljnu učestalost. Ipak, distribucija i frekvencija semioloških znakova u ovoj podgrupi deli značajne sličnosti sa studijama čiji je cilj bio demarkacija semioloških različitosti mezijalne i lateralne epilepsije (160).

5.2.8.3. Iktalni semiološki znaci kod bolesnika sa epileptogenom lezijom u dorzolateralnom frontalnom regionu

U grupi bolesnika sa dorzolateralnom frontalnom epilepsijom najčešći su sledeći semiološki znaci: celafična aura, somatosenzorna aura, bihevioralni arest, vokalizacija, verzija, bilateralni asimetrični tonički napad, tonički i klonički napad. Vrlo slično kao i u prethodnim studijama i u našim rezultatima je vidljivo da se brojni semiološki simptomi dorzolateralne epilepsije preklapaju sa simptomima temporalne epilepsije (86). Tačnije u studiji koja je metodološki slično postavljena kao naša, pokazano je da su verzija, rani tonički napad i klonički napad češći u grupi sa frontalnom epilepsijom što je slično našim rezultatima (86). U istoj studiji je pokazano da su subjektivni simptomi tipični za temporalnu epilepsiju izuzev somatosenzorne aure koja se, kao što je slučaj i u našoj analizi, po pravilu nastavljala motornim napadom. Malo drugačije rezultate je ponudila studija razlike klastera simptoma između frontalnih i mezijalnih temporalnih napada (83). Ova studija je koristila drugačiju terminologiju u odnosu na našu što je jedan od mogućih razloga diskrepance koji vidimo prilikom komparacije dve grupe rezultata. Tačnije, „repeptitivni pokreti gornje polovine tela“ nisu klasifikovani u našoj studiji na isti način. Jedino što je slično je pojava sematosenzorne aure (čitavo telo) i u studiji sa Klivlendske klinike i našoj analizi. Ipak, ovo je zajedničko dvema ranijim studijama (86,83) i našoj jeste da postoje brojni simptomi u dvema najvećim podgrupama epilepsija, koji se bitno prepliću.

5.2.8.4. Iktalni semiološki znaci kod bolesnika sa epileptogenom lezijom u insuli

Naša grupa sa insularnim epilepsijama broji samo tri bolesnika, ali je zbog retkosti prikazana grupno i komparabilna je sa drugim manjim serijama ovih bolesnika. U studiji šest bolesnika sa insularnom epilepsijom pokazano je da je senzacija laringealne konstrikcije ili neprijatne senzacije u čitavom telu, identično kao i u našoj analizi, najčešća incijalne manifestacije napada (168). Praktično svi simptomi nabrojani u radu francuskih autora (168) prisutni su i kod naših bolesnika, uključujući propagaciju u temporalni režanj i semiologiju tipičnu za tu lokalizaciju (kontralateralna distonija i unilateralni automatizmi). Autonomni simptomi snimljeni u našoj podgrupi (piloerekcija, crvenilo lica, hipersalvacija, iktalno pljuvanje) se vrlo često viđaju u insularnoj epilepsiji jer je ova moždana struktura sastavni deo autonomne mreže (28).

Ipak, inicijalna prezentacija insularnih epilepsija isključuje gubitak svesti, ali je kod dva naša bolesnika napad bio u drugoj polovini praćen gubitkom svesti. Ovo skakako nagoveštava da je moguća kompleksnija mreža kada su u pitanju kavernomi koji su u našoj grupi bili dominantni etiološki faktor, za razliku od studije francuskih autora gde je fokalna kortikalna displazija bila najčešća epileptogena lezija.

5.2.8.5. Iktalni semiološki znaci kod bolesnika sa epileptogenom lezijom u dorzolateralnom i mezijalnom parijetalnom korteksu

Epilepsija parijetalnog režnja je dugo bila nevažna stanica u ispitivanju fokalnih epilepsija. Razlozi za to leže u učestalosti ove vrste epilepsija (prema većini istraživača, manje od 10%), iako su ove tvrdnje osporene mogućnošću da se, upravo, ove vrste epilepsija ne uočavaju klinički ispravno (105). Praktično prvi rad koji je klinički opisao parijetalnu epilepsiju na svega 11 slučajeva od kojih je 10 u postoperativnom toku, a posle resekcije u parijetalnom režnju, iamlu odličan ishod, pokazao je visoku učestalost aura i to najčešće somatosenzornih aura u ovoj grupi. Najveći broj bolesnika u ovoj grupi je imao tumore, što nije sasvim tipično za epileptološke posthirurške serije koje se bave deskripcijom pojedinih epileptičnih sindroma (169). U našoj kohofti, međutim, najčešća aura bila je vizuelna aura. Stoga su naši rezultati sličniji jednoj većoj studiji u kojoj je načinjena objedinjena analiza svih bolesnika sa epilepsijom, operisanih isključivo u parijetalnom režnju na McGill institutu, a u periodu od 59 godina. Naime, u toj studiji, na uzorku od 82 bolesnika, najčešća aura je bila somatosenzorna aura (76%), a vizuelna aura je bila po učestalosti slična kao i osećaj distorzije tela i vertiginozna senzacija (13%) (170). Vizuelna simptomatologija se uglavnom u našoj grupi, kao i u ranijoj studiji (170) odnosi na distorziju vizuelnohg materijala (predmeti se udaljuju ili približvaju, ili prostor ima sasvim neobičan oblik). Još odavno je pokazano da areja 5b po Brodmannu produkuje auru da se stvari udaljavaju i izgledaju značajnije manje što sugeriše da je parijetalna simptomatogena zona odgovorna za ovakve simptome (80).

Danas je, praktično, prihvaćena više puta dokazivana hipoteza da parijetalna epilepsija vrlo često ima mimikriju i predstavlja se kao frontalna ili temporalna epilepsija, a kroz deskriptivne radove (169,170) ili kroz preciznu metodološku postavku kojom je testirana ista hipoteza (105). Postoje dva najčešća tipa parijetalnih epilepsija, što suštinski zavisi od preferencijalne propagacije: prema temporalnom režnju – napad

nalik temporalnom ili prema frontalnom režnju – napad nalik frontalnom. U tom kontekstu je zanimljiva rana ospervacije jednog bolesnika kod kojeg je primenjena invazivna evaluacija stereotaksično implantiranim elektrodama. Tokom monitoringa su zabeležene dve vrste napada: asimetrični tonični napadi i kompleksni parcijalni napadi sa automatizmima i konfuzijom. I jedan i drugi tip napada imali su isto ishodište – donji deo parijetalnog režnja. Ipak, tek propagacija u suplementarnu motornu areju dala je sliku asimetričnog toničkog napada, a iktalna aktivacije temporalnog režnja sliku automatizama i konfuznosti (171). Potpuno iste tipove napada imaju i naši bolesnici, ukoliko se napad proširi dalje od aure, što se desilo kod najvećeg broja ispitanika. Potpuno odsustvo somatosenzorne aure u našoj grupi je najverovatnije posledica malog uzorka.

5.2.8.6. Iktalni semiološki znaci kod bolesnika sa epileptogenom lezijom u okcipitalnom korteksu

Slično kao i u slučaju parijetalne epilepsije, kliničke i elektrofiziološke osobine ove vrste epilepsije opisane su relativno kasno. U jednom od prvih radova koji se bavio ovom vrstom epilepsije, na uzorku od 25 bolesnika, pokazano je da su klinički znaci sa relativnom preciznošću ukazivali na poreklo napada u ovom režnju u 88% bolesnika. Ovo se prvenstveno odnosilo na prisustvo elementarnih vizuelnih halucinacija, iktalnu amaurozu, senzacije pokretanja očiju, rano forsirano treptanje ili flater očnih kapaka ili dieficit vidnog polja (15). U našoj studiji vizuelne halucinacije prednjače među aurama, ali su zabeležene i epigastrična aura i cefalična aura. O cefaličnoj auri kao o lokalizacijski ili lateralizacijski nepouzdanom simptomu je ranije bilo reči, a epigastrična aura se uglavnom tipično označava kao događaj koji odgovara aktivaciji u temporalnom režnju (172). Iako retko, postoje izveštaji o ranoj propagaciji iz okcipitalnog režnja u mezijalne temporalne strukture koji su bilo izleženi resekcijom u okcipitalnom režnju (173).

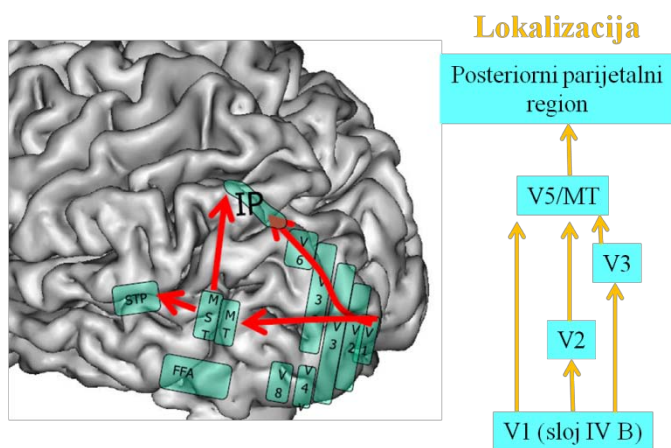
Još od sredine XX veka se predpostavlja da „pražnjenja iz vizuelnog regiona mogu da imaju najveći potencijal za kompleksnost formiranja epileptičnog napada“ (174). Ovo autori su predvideli da se napad propagira napred različitim preferencijalnm putevima (ispod ili iznad Silvijeve fisure, medijalno ili lateralno) i da kliničke manifestacije zavise od puta propagacije. Verovatno prvi rad koji je koristio invazivnu

evaluaciju stereoteksično plasiranim elektrodama na 12 bolesnika, takođe je, predložio dva moda propagacije: okcipitoparijetalni (suprakalkarini) i okcipitotemporalni (175).

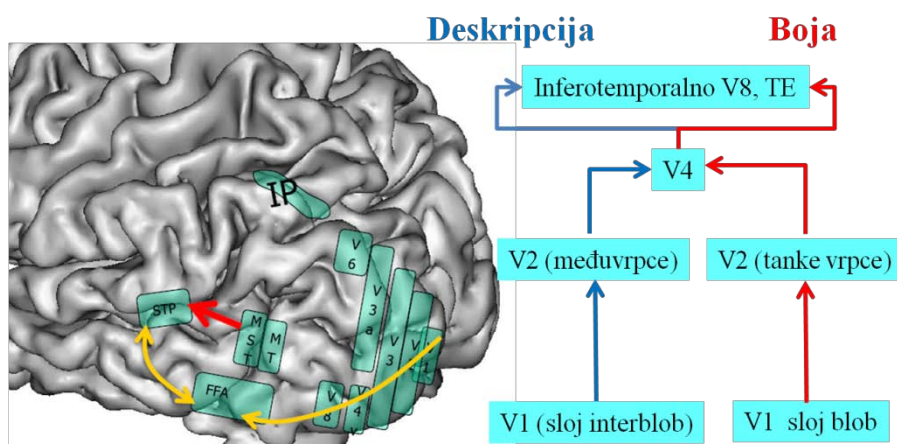
Citoarhitektonika okcipitalnog lobusa je vrlo kompleksna. Pored strijatnog korteksa sadržanog u Brodmannovoj areji 17, okcipitalni režanj sadrži i funkcionalno vrlo heterogen ekstrastrijatni korteks, koji se karakteriše funkcionalnom specijalizacijom neurona, specifičnim efektima lezije, specifičnim obrascem međusobnog povezivanja i specifičnom cito-, mijelo- i hemoarhitektonikom. Sledeće strukture ulaze u ekstrastrijatne strukture: V2 areja (Brodmannova areja 18) se snažno aktivira tokom diskriminacije oblika, V3 (Brodmannova areja 19) sadrži neurone osetljive na orijentaciju i doprinosi dinamičkoj formi percepcije, VP (ventroposteriorna vizuelna areja) koja se nalazi ispred i ventralno od bazalnog dela V2, V3A-V7 nalazi se u najsuperiornijem delu okcipitalnog režnja i kao deo koji se neposredno spaja sa delovima parijetalnog režnja formira kompleks koji se aktivira sakadama i pažnjom, LO (lateralna okcipitalna areja) koja se nalazi napred u odnosu na V3 koja doprinosi procesiranju oblika, V8/V4 se nalazi lateralno od LO koja je povezana sa percepcijom boja i čija lezija dovodi do centralnog slepila za boje (achromatopsia), FFA (fuziformna areja za lice) koja se nalazi u fuziformnom girusu ispred V8 koja je selektivno odgovorna za prepoznavanje lica, a čija unilateralna ili bilateralna lezija dovode do selektivnog neprepoznavanja lica (prosopagnosia), V5 (MT) (srednja temporalna vizuelna areja) koja se snažno aktivira pokretanjem vizuelnog stimulusa i nalazi se na mestu gde inferiorni temporalni sulkus sreće prednji okcipitalni sulkus, MST (srednja superiorna vizuelna temporalna areja) koja se nalazi ispred MT i koja procesira aspekte percepcije pokreta i motornog planiranja, STP (superiorna temporalna polimodalna areja) polisenzorna areja koja se nalazi na dorzalnoj „obali“ superiornog temporalnog sulkusa i koja odgovara na vizuelne, auditorne i somatosenzorne stimuluse i ima snažnu međureakciju sa inferiornim temporalnim korteksom. Današnja teorija podrazumeva dva puta: dorzalni ili okcipitoparijetalni put ili „gde sistem“ (engl. „*where system*“) koji je odgovoran za prostornu lokalizaciju objekata i vizuelno vođenje pokreta prema stimulusu i ventralni ili okcipitotemporalni put ili „šta sistem“ (engl. „*what system*“) koji je odgovoran za diskriminaciju obrasca i vizuelnu identifikaciju objekata (Slika 5.1 i 5.2). Ova dva puta objašnjavaju najčešće simptome koji se vide u nastavku napada koji počinju u okcipitalnom režnju. Naime, kao i u ranijim studijama (15), i u našoj studiji je

pokazano da su znaci temporalne aktivacije, kao i aktivacije frontalnog korteksa najčešći semiološki znaci. Propagacija okcipitotemporalnog puta u limbički stsem je olakšana kroz inferiorni longitudinalni fascikulus (propagacija do amigdale, parahipokampalnog girusa, peririnalnog korteksa ili temporalnog pola).

Pored značajne varijabilnosti napada u grupi obolelih od temporalne epilepsije, postoji i interpersonalna varijabilnost prema ranijim studijama (15). Naime, opisano je više različitih napada kod polovine bolesnika, koji su i najsigurnije znake u semiologiji epileptičnog napada, kakvi su verzija glave, učinili relativnim. S tog aspekta je zanimljiva semiologija kod našeg bolesnika sa lezijom u mezijalnom temporalnom režnju, a kod kojeg su svi semiološki znaci, koji inače imaju unilateralnu vrednost, zabeleženi kao kontralateralni. Ovo je shvaćeno kao propagacija iz mezijalnog okcipitalnog režnja u kontralateralni temporalni režanj.



Slika 5.1. Dorzalni (okcipitoparijetalni put) ili „gde“ sistem. Objašnjenje skraćenica pronaći u tekstu.



Slika 5.2. Ventralni (okcipitotemporalni put) ili „šta“ sistem. Objašnjenje skraćenica pronaći u tekstu.

Epilepsije koje potiču iz medijalnih delova frontalnog režnja, centralnog režnja ili orbitofrontalnog korteksa su predstavljene pojedinačno i zbog toga se ne mogu uporediti sa ranijim studijama.

5.2.8.7. Iktalni semiološki znaci kod bolesnika bez epileptogene lezije

Najveći broj bolesnika koji nemaju leziju u korteksu prezentuju se napadima bez aure, koji obično počinju noću, i koji se vrlo često sekundarno generalizuju i, shodno tome, imaju najčešće semiološke znake koji su vezani za sekundarnu generalizaciju. S obzirom da u slučaju nelezionne epilepsije, postoji logično očekivanje da epileptogena areja može biti bilo gde u korteksu, i da je shodno tome semiologija različita, nema specifičnih studija koje su evaluisale upravo semiološke osobine nelezionnih epilepsija. Ipak, u studijama koje su se bavile drugim aspektima evaluacije (npr. izgledom iktalnog EEG zapisa sa invazivnog monitoringa), postoje pojedine sličnosti u semiološkim osobinama naše i drugih studija (176), i uglavnom se obnose na predominaciju epilepsije frontalnog režnja.

5.2.9. Postiktalni semiološki znaci

Korišćenjem periiktalnog neuropsihološkog testa, prenesenog sa Klinike za epileptologiju u Bonu (163), koji se u našoj laboratoriji rutinski primenjuje kod svih bolesnika i posle svakog epileptičnog napada tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa, u stanju smo da na metodološki iscrpan način klinički sagledamo postiktalnu disfunkcionalnost moždanog korteksa. U našoj studiji, najveći broj bolesnika nije reaktivan (ima odsustvo svesti) tokom epileptičnog napada (85,5%). Termin „svest“ je vrlo teško definisati, jer postoji nekoliko različitih značenja, koji se kreću u aspektima filozofskog, fiziološkog i biološkog. U neuronaukama, opšte je prihvaćeno da svest zavisi od moždanih funkcija. Prema sadašnjoj definiciji se neuralni korelat svesti sastoji od različitih interreagujućih neuralnih podsistema, a ne od pojedinačnog „centra za svest“ ili jedinstvene funkcije mozga koji radi „kao celina“ (177). Svest je u našoj studiji ispitivana kroz responzivnost bolesnika prema ispitivaču i postiktalnu memoriju za događaje u iktusu. U studiji na 469 napada kod konsektivnih bolesnika na Klinici za epileptologiju u Bonnu, gde su isključeni fokalni napadi sa sekundarnom generalizacijom i bolesnici kod koji je Wada testom pokazana

dominantnost desne hemisfere, prikazani su krajnje zanimljivi rezultati prisustva svesti kod bolesnika sa temporalnom (levom, desnom ili bilateralnom) i frontalnom epilepsijom. Naime, pokazano je da bolesnici sa bitemporalnom epilepsijom bez izuzetka imaju oštećenje svesti, a da je u drugim grupama ovaj postotak manji (bolesnici sa levom temporalnom epilepsijom u 40%, desnom temporalnom epilepsijom u 10% i frontalnom epilepsijom u 35% slučajeva). Za razliku od naše studije, ova studija je metodološki bila postavljena na vrlo strogim kriterijumima za očivanje svesti: očuvanost memorije i orijentisanost prema ispitivaču koja se karakteriše očuvanosti ekspresivnog i receptivnog govora. Stoga su, verovatno, ovi postoci nešto niži nego u našoj studiji.

Izostanak svesti i naročito pamćenja je vrlo indikativan i klinički važan, Naime, pokazano je da je najveći problem kliničara u „procenjivanju“ težine epilepsije nedovoljna tačnost u prijavljivanju broja napada. U jednoj sistemskoj analizi svesti bolesnika i identifikaciji napada tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa pokazano je da 80% ima barem jedan napad kojeg nisu svesni da su imali, a kod jedne trećine bolesnika ne postoji sećanje ni za jedan napad koji su imali tokom ispitivanja. Situacija je još više zabrinjavajuća kada se uzme u obzir da se oko 60% svih kompleksnih parcijalnih napada bolesnici u ovoj studiji nisu sećali (178). Ovo odgovara vrlo visokom postotku gubitka svesti kod naših bolesnika.

Oštećenje receptivnog govora kao i oštećenje verbalne memorije je u našoj grupi zastupljeno u vrlo visokom postotku (preko 50% u obe varijable). Ovakav procenat je direktno u sprezi sa visokim postotkom bolesnika sa temporalnom epilepsijom u našoj grupi. Naši rezultati su paralelni rezultatima koje je objavila grupa iz Bonna, gde su napadi iz levog temporalnog režnja kod desnorukih bolesnika bili praćeni poremećajem dominantno receptivnog i manje ekspresivnog govora, uz bitno narušenje memorije (naročito verbalne) (163). Ovo je u skladu sa hipotezom postavljenom pre oko 60 godina, da je verbalna memorija uglavnom uskladištena u levoj hemisferi, za razliku od figuralne memorije koja je locirana u desnoj hemisferi (179). Ipak, u našoj analizi registrovali smo i bitno narušenje figuralne memorije (46%) što najverovatnije odgovara heterogenosti naše grupe (prisustvo svih vrsta fokalnih epilepsija, uz epilepsije desnog temporalnog režnja).

U analizi naših bolesnika pokazana je visoka učestalost pojedinih postiktalnih semioloških znakova kakvi su unilateralno postiktalno brisanje nosa, kašalj, kontralateralna slabost i drugi. U grupi bolesnika isključivo sa temporalnom epilepsijom frekvencija unilateralnog postiktalnog brisanja nosa (kada se javi 60 sekundi u odnosu na kraj epileptičnog napada) utvrđena je na 53% i to u 90% unilateralno (72), što je vrlo slično našim rezultatima. Postiktalna pareza (Toddova slabost) je jedan od najstarijih semioloških znakova i njena učestalost je u različitim studijama iznosi oko 13% (40,21), što je identično rezultatima u našoj kohorti. Iktalni i postiktalni kašalj su u dve studije ovog semiološkog znaka isključivo kod bolesnika sa temporalnim napadima, prikazani kao uzročno povezani sa napadima iz desnog temporalnog režnja, mada je značaj toga još nedovoljno dokumentovan (180,181). Učestalost ovog znaka u ovim studijama je nešto manja nego u našoj grupi, koja se od prethodnih studija razlikuje heterogenošću analiziranih fokalnih epilepsija.

5.3. UZROČNO POSLEDIČNA POVEZANOST KLINIČKIH VARIJABLI I ANALIZIRANIH SEMIOLOŠKIH ZNAKOVA

5.3.1. Odnos demografskih faktora, kliničkih parametara i učestalost semioloških znakova

5.3.1.1. Odnos demografskih faktora i kliničkih parametara

U našoj studiji pokazano je da kod muškaraca epilepsija počinje značajnije kasnije nego kod žena. Ovakav rezultat do sada nije pokazan ni u jednoj kliničkoj studiji koja je analizirala sličnu populaciju (86). Značaj ovog rezultata nije jasan s obzirom da nema podataka o značaju pola u nastanku odnosno pojavi epilepsije u određenoj starosnoj populaciji.

5.3.1.2. Odnos starosti, polne distribucije i anatomskog regiona u kojem je lokalizovana epileptogena lezija

Naša analiza je pokazala da postoji značajna razlika u starosti u grupama bolesnika sa epileptogenom lezijom u različitim režnjevima. Tačnije, bolesnici sa epileptogenom lezijom u temporalnom režnju su značajnije stariji u momentu evaluacije

u odnosu na bolesnike sa lezijom u frontalnom režnju, okcipitalnom režnju ili bolesnike bez epileptogene lezije. Ovakav nalaz može se objasniti, prevashodno, farmakorezistencijom kao najvažnijom indikacijom za upućivanje bolesnika na dugotrajni video-EEG monitoring u našu ustanovu. Poznato je, naime, da temporalna epilepsija u svom klasičnom toku sadrži i tzv. „latentnu“ ili „nemu“ fazu, kada se napadi (obično sekundarno generalizovani) ispoljavaju retko i kada se, ujedno, i dobro kontrolišu mono ili diterapijom antiepileptičnim lekovima. Tek sa pojavom izuzetno farmakorezistentnih kompleksnih-parcijalnih napada ovakvi bolesnici se upućuju u tercijalnu ustanovu radi utvrđivanja indikacije za hirurško lečenje. Nažalost, ovo upućivanje obično je veoma kasno i u američkim centrima iznosi prosečno oko 22 godine (Tabela 5.1) (182).

Tabela 5.1. Trajanje farmakorezistentne epilepsije od početka bolesti do upućivanja na evaluaciju radi hirurške intervencije				
Autori	Mesto	Broj	Starost u vreme hirurškog lečenja	Trajanje epilepsije (godine)
Spencer i saradnici (125)	Multicentrič na studija	396	37	22
Gilliam i saradnici (123)	Univerzitet u Alabami	196	32	19
Wiebe i saradnici (124)	Ontario	80	35	22
Choi i saradnici (183)	Njujork	213	35	22

Nalaz da nema značajne razlike u polnoj distribuciji u grupama sa lezijom u različitim anatomskim regionima je očekivan i identičan drugim studijama (86).

5.3.1.3. Odnos starosti, polne distribucije i tipa lezije

Iako nema značajne razlike u starosti među grupama sa različitim tipovima lezija (bolesnici sa hipokampusnom sklerozom i fokalnom kortikalnom displazijom su slične starosti), pojedinačnom analizom je pokazano da su bolesnici sa hipokampusnom sklerozom značajnije stariji u odnosu na bolesnike koji nemaju epileptogenu leziju. Ovakav nalaz je pokazan i u velikoj studiji čiji je cilj bio određivanje kliničkih karakteristika epilepsije kod bolesnika koji nisu imali epileptogenu leziju. Naime, starost bolesnika bez epileptogene lezije koji nisu operisani je bila manja od starosti bolesnika koji su imali epileptogenu leziju (135).

Rezultat da nema značajne razlike u polnoj distribuciji među grupama sa različitim tipovima lezije je očekivan i identičan kao u drugim studijama (86,135).

5.3.1.4. Odnos starosti, polne distribucije i prisustva sekundarno generalizovanih toničko-kloničkih (SGTK) napada

Postoji jasan trend da su mlađi bolesnici ti koji imaju SGTK napada ujedno sa kompleksnim parcijalnim napadima u odnosu na starije koji imaju izolovano samo kompleksne parcijalne napade tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa. Ipak, ovaj trend nije dostigao statističku značajnost, ali je u skladu sa ranijim opservacijama (40). Među ostalim varijablama nema značajne razlike što je očekivan rezultat i ponovljen u više studija koje su imale slične ciljeve (135,132).

5.3.1.5. Odnos starosti, polne distribucije i prisustva interiktalnog epileptiformnog nalaza

Među ovim varijablama, takođe, nema značajne razlike što je očekivani rezultat koji je pokazan i u drugim studijama (86).

5.3.1.6. Odnos starosti, polne distribucije i ukupnog koeficijenta inteligencije

Pokazano je da postoji značajna direktna korelacija između starosti ispitanika i ukupnog koeficijenta inteligencije postignutog na neuropsihološkom testu, u sklopu pune obrade bolesnika u našoj studiji. Ovo je, ipak, krajnje neočekivan rezultat jer nameće zaključak da je kod bolesnika inicijalno koeficijent inteligencije slabiji, i da se popravlja sa trajanjem epilepsije, što je sasvim suprotno rezultatima ranijih analiza, koje pokazuju da je inicijalni koeficijent kod bolesnika sa epilepsijom nizak i da se dodatno pogoršava u daljem toku (154). U jednoj zanimljivoj studiji koja je pratila istu grupu od 35 bolesnika unutar 10 godina, kroz elektrofiziološke i neuropsihološke aspekte, pokazano je da postoji manji, ali konzistentan pad u pojedinim poddomenima Vekslerove skale (rečnik, simboli) i padovi tokom praćenja na pojedinim baterijama neuropsiholoških testova (strup, podtestovi verbalne i vizuelne memorije, testovi koncentracije i planiranja) (184). Najverovatnije objašnjenje za ovakav nalaz u našoj grupi je da su kriterijumi za koeficijent inteligencije neujednačeni u odnosu na starosne grupe (tj. slabiji za stariju populaciju i restriktivniji za mlađu populaciju) (Mr Aleksandra Parojčić, lična komunikacija).

U našoj studiji pokazan je još jedan krajnje kontradiktoran rezultat. Ukupni koeficijent inteligencije kod muškaraca značajnije je viši nego kod žena. Ovakav rezultat nije demonstriran ni u jednoj studiji do sada čiji je predmet bilo ispitivanje

kognitivnih potencijala bolesnika (185,154,184). Značaj našeg rezultata za sada nije poznat.

5.3.1.7. Odnos starosti, polne distribucije i dužine napada

Nema statističke značajnosti među varijablama što je očekivani rezultat i saglasan sa ranijim ispitivanjima dužine trajanja epilepsije (110).

5.3.1.8. Odnos polne distribucije i prisustva faktora rizika

Nema statističke razlike među ispitivanim varijablama što je u skladu sa ranijim opservacijama iz sličnih studija (86).

5.3.2. Uticaj demografskih faktora na učestalost semioloških znakova

5.3.2.1. Uticaj pola na učestalost semioloških znakova

U našoj analiziranoj seriji pokazano je da su neki semiološki znaci češće zastupljeni kod žena (lupanje srca i klonički napad kontralateralno), a neki kod muškaraca (crvenilo lica). Ovakva preferencijalna distribucija pojedinih semioloških znakova među polovima nije poznata (21) i najverovatnije predstavlja statističku grešku.

5.3.2.2. Uticaj starosti na učestalost semioloških znakova

Sličan zaključak, kao gore, može se primeniti i na opservaciju u našoj grupi da je kontralateralni verzivni napad češći kod starije populacije u odnosu na mlađu.

5.3.2.3. Odnos polne distribucije, starosti i prisustva postiktalnih semioloških znakova

U našoj analizi je pokazano da muškarci češće imaju postiktalno brisanje nosa u odnosu na žene, što je jedini semiološki znak koji je različit među polovima. U studiji koja je sistematično istraživala ovaj postiktalni semiološki znak uticaj pola na pojavu istog nije spomenut (72). Stoga je značaj našeg nalaza nejasan i, takođe, može predstavljati statističku grešku.

Mladi bolesnici imaju češće kontralateralnu slabost u odnosu na starije bolesnike prema našoj statističkoj analizi. Ovaj nalaz, međutim, nije sasvim neočekivan. U studiji u kojoj je analizirana učestalost ovog postiktalnog semiološkog znaka, konkretna razlike

pojave u odnosu na starosne grupe u analiziranoj populaciji nisu pomenute. Ipak, u istoj studiji je pokazano da se ovaj semiološki znak javlja značajnije češće kod bolesnika koji su imali sekundarno generalizovane napade. U našoj studiji postoji trend da se ovakvi napadi javljaju češće kod mlađih bolesnika što objašnjava i opservaciju češće pojave postiktalne slabosti u istoj podpopulaciji.

5.3.3. Analiza odnosa kliničkih parametara i semioloških znakova

5.3.3.1. Analiza međuodnosa kliničkih parametara

5.3.3.1.1. Odnos tipa lezije i drugih kliničkih parametara

Kod bolesnika sa hipokampusnom sklerozom ili fokalnom kortikalnom displazijom trajanje epilepsije je značajnije duže nego kod bolesnika bez epileptogene lezije. Sličan nalaz koji pokazuje trend bez statističke značajnosti registrovan je u varijabli starosti na početku bolesti – bolesnici sa hipokampusnom sklerozom ili fokalnom kortikalnom displazijom ranije dobijaju epilepsiju u odnosu na bolesnike bez epileptogene lezije. Vrlo zanimljivo je da je sasvim suprotan nalaz viđen i u studiji koja je analizirala kliničke karakteristike i ishod operisanih bolesnika bez epileptogene lezije. Tačnije, pokazano je da epilepsija kod bolesnika bez epileptogene lezije počinje značajnije ranije u odnosu na bolesnike sa epileptogenom lezijom u velikim hirurškim serijama (135). Iako ovaj nalaz nije konkretno diskutovan u navedenom radu, sasvim sigurno zaslužuje poseban komentar. Naime, da se radi o sasvim specifičnoj podgrupi bolesnika, dokaze treba tražiti u epidemiološkim studijama, koje nedvosmisleno pokazuju da incidencija epilepsije raste sa godinama i da je najveća u populaciji starijih od 85 godina (186). Za određene podgrupe definisane su i kumulativne incidence: 0,9% od 0-20. godine života, 1,7% do 50. godine života, i 3,4% do 80. godine života u populaciji Ročestera u Minesoti (187). Odavde se da zaključiti da podgrupa bez epileptogene lezije verovatno pokazuje varijabilne kliničke karakteristike, te su moguće sve varijacije analiziranih varijabli, ali samo ukoliko se rezultati porede sa hirurških serijama ili serijama iz visoko profilisanih centara. Tako je prosek godina početka epilepsije u našoj studiji (14,7) vrlo sličan jednoj britanskoj analizi (13) (188). Pored toga, kao i u našoj studiji, jasan trend (iako ne sa statističkom značajnošću) da leziona epilepsije imaju duže trajanje bolesti (samim tim i počinju kasnije) prikazan je u

francuskoj studiji stereoencefalografskih karakteristika bolesnika koji nemaju epileptogenu leziju na magentnoj rezonanci (189). Sasvim suprotno, veoma rani početak epilepsije (6,8 godina) pokazan je u korejskoj studiji postoperativnog ishoda nelezionih epilepsija, u kojoj su na osnovu dobrog ishoda kategorisane epilepsije frontalnog, temporalnog, parijetalnog i okcipitalnog neokorteksa (190). Iz svega se da zaključiti da pojedine kliničke varijable (naročito demografske), u visoko heterogenoj grupi koja je incijalno izrazito selektovana, moraju pokazivati značajne razlike.

Epileptični napadi kod bolesnika sa hipokampusnom sklerozom traju duže nego napadi kod bolesnika sa fokalnom kortikalnom displazijom u našoj studiji. Ovakav rezultat je očekivan i saglasan sa ranijim podacima. U jednoj studiji koja analizirala dužinu trajanja, merenih intrakranijalnim elektrodama, mezijalnih temporalnih napada i napada poreklom iz ekstratemporalnih regiona, prikazano je da mezijalni temporalni napadi traju značajnije duže nego napadi iz ekstratemporalnog neokorteksa (191). Najverovatnije objašnjenje vezano za veću dužinu trajanja napada iz mezijalnog temporalnog režnja u odnosu na ekstratemporalne ili temporalne neokortikalne epilepsije jeste tendencija prvih da dugo ostanu lokalizovani u ograničenoj regiji, dok neokortikalni napadi imaju brzu tendenciju propagacije. Zašto je ovo slučaj, izuzev spekulacija da neokortikalni fokus ima drugačiju unutrašnju dinamiku od mezijalnog, nije, međutim, poznato. Dužina trajanja sekundarnog generalizovanog toničko-kloničkog napada ne razlikuje se zavisno od tipa lezije, što je očekivani rezultat koji je pokazan i u ranijoj studiji (110).

Najveći broj napada je snimljen u grupi bolesnika koji imaju hipokampusnu sklerozu u odnosu na grupu bez epileptogene lezije. Skidanje antiepileptične terapije nema uticaj na dužinu trajanja epileptičnih napada (192), ali svakako ima uticaj na broj snimljenih napada. Tačnije, ukidanje antiepileptične terapije povećava frekvenciju napada i smanjuje ukupno trajanje dugotrajnog video-EEG monitoringa (120). Zvanično je pokazano da je najkraće vreme za uspešnu evaluaciju bolesnika sa mezijalnom temporalnom epilepsijom 4,8 dana (193), dok je u drugim studijama koje su imale heterogenu populaciju (vrlo slične našoj) taj period bio i duži (od 5,5 do 7,6 dana) (120). Očigledno je da ograničenja u našoj Jedinici za dugotrajni video-EEG monitoring u smislu maksimalne moguće dužine snimanja od 100 sati (ukupno 4, 2 dana) iziskuju agresivnije ukidanje antiepileptične terapije i samim tim veći broj napada. Na taj način,

u našim uslovima značajnije je veća mogućnost ispoljavanja nedostataka ukidanja antiepileptične terapije, i to, pre svega, klasterovanja napada. Klasterovanje napada se aktuelno definiše kao pojava tri ili više napada unutar 24 sata. U inače arteficialnim uslovima dugotrajnog video-EEG monitoringa, mogućnost klasterovanja napada se sa uobičajenih 30% u kućnim uslovima, penje na 48-62% (120). Ovo su najverovatniji razlozi inače većem broju napada snimljenim u našoj studiji u odnosu na druge studije (detaljnije komentarisano u odeljku o dugotrajnom video-EEG monitoringu). Pored toga, prehirurška evaluacija, koja je i prvenstvena indikacija za grupu sa mezijalnim temporalnim epilepsijama, neće biti uspešna ukoliko napadi nisu snimljeni, pa je zato ukidanje terapije u ovoj podgrupi možda i delimično agresivnije. Ovo je najverovatniji razlog pojave većeg broja napada u grupi bolesnika sa hipokampusnom sklerozom.

Bolesnici bez epileptogene lezije se značajnije češće prezentuju isključivo sekundarno generalizovanim epileptičnim napadima u našoj seriji. U studiji koja je istraživala kliničke karakteristike bolesnika koji nemaju epileptogenu leziju u uslovima dugotrajnog video-EEG monitoringa sa poglavine svega 13 od 300 napada bilo je sa sekundarnom generalizacijom (134). Ovakav nalaz je suprotan našoj opservaciji. Najverovatniji razlog za ovakvu disproporciju leži u velikoj heterogenosti unutar grupe koja nema epileptogenu leziju. U studiji koja je ispitivala karakteristike i koristi evaluacije stereotaksičnim elektrodama u grupi bolesnika bez epileptogene lezije prikazana je velika heterogenost lokalizacije epileptogene zone: temporalni režanj 12%, temporoperisilvijev region 7%, temporofrontalni region 5%, operkuloinsularni region 5%, frontalni režanj 60%, okcipitalni režanj 7%, parijetalni režanj 2%, spojnica temporalnog, parijetalnog i okcipitalnog regiona 2% (189). Velika predominacija epilepsije frontalnog reznja (oko 40%) u grupi nelezionih epilepsija viđena je i u jednoj korejskoj studiji (190). S druge strane, u radovima koji su se bavili analizom frontalnih epilepsija pokazana je visoka učestalost sekundarno generalizovanih toničko-kloničkih napada koja se kreće od 50% do čak 90% (194,195,196). Praktično jedina studija koja je pokazala da je sekundarna generalizacija češća u grupi mezijalnih temporalnih epilepsija u odnosu na frontalne epilepsije obrazložila je svoj nalaz kao najverovatniji artefakt jer je u grupi sa mezijalnom temporalnom sklerozom terapija ukidana brže i potpuno, dok to kod frontalnih epilepsija nije bio slučaj (83). Zbog toga je vrlo verovatno da je dominantna epileptogena zona u našoj grupi nelezionih epilepsija u

suštini u frontalnom režnju, i da je to razlog dominacije sekundarno generalizovanih napada u ovoj grupi. Shodno gore pomenutom, potpuno odsustvo sekundarno generalizovanih napada u grupi sa hipokampusnom sklerozom je takođe očekivano i odgovara ranijim navodima.

Bolesnici bez epileptogene lezije u našoj analizi značajnije češće imaju odsustvo interiktalne epileptiformne abnormalnosti. U jednoj studiji koja je istraživala kliničke osobine bolesnika, koji nemaju interiktalnu epileptiformnu abnormalnost, pokazano je da je učestalost ovakve pojave u uslovima dugotrajnog video-EEG monitoringa od 6,9 dana 19% (197). Manji procenat bolesnika sa dokazanom epilepsijom, koji nemaju interiktalnu epileptiformnu abnormalnost (4,4%), pokazan je u drugoj studiji (152). U našoj analizi je pokazano da je epilepsija kod bolesnika koji nemaju epileptogenu leziju počinjala kasnije u odnosu na druge bolesnike. Neke studije su pokazale da je kasniji početak jedini nezavisni prediktor odsustva interiktalnih epileptiformnih abnormalnosti u toku dugotrajnog video-EEG monitoringa (152). Nažalost, niti jedna od ovih studija nije analizirala prisustvo lezije kao mogućeg faktora za odsustvo interiktalne epileptiformne abnormalnosti. Da li odsustvo epileptične lezije zaista jeste nezavisan prediktor za odsustvo interiktalnih epileptiformnih abnormalnosti, ostaće pitanje za dalje istraživanje. Elektrode sa poglavine u stanju su da snime trećinu do polovine ukupnog moždanog korteksa, tako da pražnjenja koja potiču iz sulkusa, bazalnih regiona mozga (npr. orbitofrontalni korteks) i interhemisferičnih regiona (npr. suplementarna motorna areja), skoro, po pravilu, ostaju nedetektovana, a svi su ovi regioni u frontalnom korteksu. Epileptiformna pražnjenja koja potiču iz dubokih struktura (amigdala ili hipokampus), ukoliko nemaju propagaciju u neokortikalne temporalne neokortikalne strukture, takođe, neće biti snimljena (198). Dura, kost i koža poglavine atenuišu EEG signal, što dalje oštećuje senzitivnost snimanja sa poglavine (199). Orijentacija dipola šiljka (pravca epileptičnog polja) mora biti ortogonalna u odnosu na površinu korteksa, a dipoli koji su horizontalni (tangencijalni u odnosu na površinu korteksa) ne mogu se detektovati EEG sa poglavine. Prva ispitivanja su pokazala da je potrebna sinhronija velike površine korteksa (6 cm^2) da bi šiljak bio snimljen sa poglavine (200). Ova ispitivanja su široko prihvaćena, ali je, pre nekoliko godina, pokazano da je zona hipersinhronosti korteksa, da bi se video najmanji šiljak na EEG, veća od 10 cm^2 . Naime, prvobitni eksperiment je osporavan upravo zbog *in vitro* metode (urađeno na

komadu lobanje sa poglavinom svežeg kadavera). Na bolesnicima kod kojih je sinhrono rađen intrakranijalni EEG (subduralni grid) i EEG sa poglavine (*in vivo* metoda) došlo se do saznanja da je za snimanje „uobičajenog“ šiljka neophodna sinhronija najmanje 15 cm², a da sinhronija 6 cm² praktično nikada ne omogućava detekciju abnormalnosti sa poglavine (201). EEG sa poglavine može biti opskuran zbog mišićnih i drugih artefakata. Na kraju interna konzistentnost („interrater reliability“) je visoka kada su u pitanja dobro trenirani čitači EEG, ali je u realnom svetu verovatno manja, i greške u interpretaciji nisu retke (199). Na Tabeli 5.2. prikazani su faktori koji smanjuju mogućnost detektovanja interiktalnih epileptiformnih abnormalnosti (202).

Tabela 5.2. Faktori koji utiču na detekciju šiljaka i oštrih talasa (interiktalni epileptiformni obrasci – IEO)
1. IEO se češće detektuju kod dece nego kod odraslih
2. IEO se češće detektuju kada epilepsija počinje u kasnijem životnom dobu
3. Pojava IEO zavisi od epileptičnog sindroma, a neki sindromi su udruženi sa visokom šansom za detekciju IEO
4. Kod odraslih, IEO su češći kod bolesnika sa temporalnom epilepsijom u odnosu na ekstratemporalnu epilepsiju
5. IEO se generalno češće javljaju u spavanju nego u budnosti
6. IEO se češće detektuju kada se koristi specijalne electrode npr. sfenoidne elektrode
7. Češći napadi povezani su sa većom šansom za detekciju IEO
8. IEO će biti detektovani sa većom šansom u EEG snimljenom posle napada
9. Neki antiepileptični lekovi mogu suprimirati IEO kod nekih epileptičnih sindroma npr. valproat i etosuksimid mogu da suprimiraju generalizovana šiljak-talas pražnjenja

Nalaz u našoj grupi da tip lezije ne koreliše značajno sa koeficijentom inteligencije je od ranije poznat i očekivan. Do sada je pokazano da lokalizacija lezije, a ne tip lezije imaju značaj u profilu kognitivnog osiromašenja (154).

Hipokampusna skleroza i fokalna kortikalna displazija nemaju specifičnu predispoziciju za smeštaj u jednu od hemisfera. Ovakav nalaz u našoj grupi je očekivan i pokazan i u drugim studijama (86).

U našoj studiji pokazana je visoka značajnost u lateralizaciji iktalnog EEG-a u odnosu na lateralizaciju lezije na magentnoj rezonanci (verovatnoća da će iktalni EEG biti sa iste strane kao i lezija na magantnoj rezonanci je veća od 9 puta). Ovo je sasvim očekivan rezultat koji je pokazan u seminalnom radu ispitivanja značaja iktalnog EEG-a u lateralizaciji i lokalizaciji epileptogene zone (106).

Kod isključivo desnorukih bolesnika pokazano je da je verbalna memorija značajnije češće oštećena u slučajevima leve hipokampusne skleroze. Ovakav nalaz,

međutim, nije pokazan i obratno. Tačnije, nema bitne razlike u postignućima figuralne memorije u odnosu na lateralizaciju hipokampusne skleroze. Naši rezultati delom odgovaraju ranijim studijama gde je pokazana, na populaciji temporalnih epilepsija, udruženost oštećenja na testovima verbalne memorije kod bolesnika sa levom hipokampusnom sklerozom, ali i udruženost oštećenja na testovima figuralne memorije kod bolesnika sa desnom hipokampusnom sklerozom (79). U jednoj studiji učinjenoj na bolesnicima sa levom hipokampusnom sklerozom, pokazano je da u danima kada nema napada, bolesnici imaju bolji učinak na testovima verbalne memorije (203).

U našoj analizi pokazano je da je leva hipokampusne skleroza značajno povezana sa oštećenjem receptivnog govora. Ovakav nalaz je pokazan u studiji ispitivanja leve, desne i bilateralne temporalne epilepsije i frontalne epilepsije na reprezentativnom broju bolesnika. Naime, kod bolesnika sa temporalnom epilepsijom koja je lokalizovana u levoj hemisferi značajnije češće se viđa oštećenje receptivnog govora u odnosu na ostale grupe (163). Iktalna propagacija iz mezijalnih u neokortikalne strukture odgovorna je za ovakav nalaz. S druge strane, u našoj studiji se kod bolesnika sa desnom hipokampusnom sklerozom značajnije češće viđaju iktalni i periktalni kašalj i pijenje vode. U studiji na 65 konsekutivnih bolesnika (386 napada) sa fokalnom epilepsijom (preko 17 godina starosti) identifikovano je 10 bolesnika sa periiktalnim pijenjem vode (do 2 minuta postiktalno), od kojih je 7 bolesnika operisano i imali su odličan postoperativni tok. Ukupno 5 do 7 bolesnika imalo je hipokampusnu sklerozu u desnom temporalnom režnju, a kod ostalih bolesnika patološki supstrat se, takođe, nalazio u različitim delovima desnog temporalnog režnja (78). Normalno pijenje vode je kontrolisano osmolalnošću tkiva i vaskularnim volumenom. Signali koji su u vezi sa ovim varijablama proističu ili iz perifernih receptora ili receptora u nivou centralnog nervnog sistema. Informacije iz perifernih receptora se prenose do preoptičke areje, i subfornikalnih organa hipotalamusa. Hipotalamus integriše ove signale i odatle se šalju signali u različite moždane strukture, koji injiciraju traganje za vodom. Hipokampus i amgdala su povezani sa hipotalamusom različitim multisinaptičkim putevima (204). Na taj način, epileptična aktivnost može da se propagira iz mezijalnog temporalnog režnja u hipotalamus i da dovede do neadekvatnog traženja vode. Ovakvo objašnjenje je pokazano i u animalnim eksperimentima, gde je iktalno pijenje kod pacova isprovocirano električnom stimulacijom lateralnog hipotalamusa (205). Lateralizovani

značaj periiktalnog pijenja vode može se objasniti sadašnjom aktuelnom hipotezom o asimetričnoj prezentaciji centralne autonomne mreže (206). Pored periktalnog pijenja vode i kašalj je pokazan kao znak koji je značajno povezan sa desnom hipokampusnom sklerozom. U nekoliko studija, do sada, pokazano je da je iktalni kašalj najčešće povezan sa epilepsijom temporalnog režnja, a vrlo retko sa epilepsijama ekstratemporalne lokalizacije i to najčešće sa frontalnom epilepsijom (207,208,209). U suštini, periktalni kašalj se računa kao autonomni fenomen koj je povezan sa autonomnom centralnom mrežom (208). Kod većine studija zabeležen je jasan trend ili statistička značajnost povezanosti periiktalnog kašlja sa desnim mezijalnim temporalnim režnjem (207,208) i samo jedna studija koja je pokazala statističku značajnost ovog znaka kada je povezan sa levim mezijalnim temporalnim režnjem (209).

5.3.3.1.2. Analiza odnosa faktora rizika u odnosu na druge kliničke parametre

Fokalna epilepsija počinje značajnije kasnije u grupi bolesnika sa traumom glave praćenom gubitkom svesti, u odnosu na grupe sa drugim faktorima rizika u našoj studiji. Traumatska povreda mozga je udružena sa rizikom za nastanak epilepsije (210), ali je trajanje tog rizika bio značajan predmet interesovanja istraživača. U populacionoj studiji, koja je urađena u Danskoj, pokazano je da je rizik od epilepsije povećan 2,2 puta posle blage traume glave i 7,4 puta posle teške traume glave. Zanimljivo je da se ovaj rizik održava prilično dugo. Tačnije, i posle deset godina rizik je vrlo sličan (blaga trauma glave 1,5 i teška trauma glave 4,2). Ovaj rizik je naročito izražen kod ljudi starijih od 15 godina i izrazit ukoliko uz povredu glave postoji i familijarna pojava epilepsije (211). Imajući u vidu da je ova odlična studija pokazala da je rizik od dobijanja epilepsije jednak od pola godine do perioda od 10 godina i više posle traume glave, naši rezultati odgovaraju postulatima postavljenim u ovoj analizi.

Povezanost febrilnih konvulzija sa hipokampusnom sklerozom je od ranije jasno pokazana. Bolesnici sa hipokampusnom sklerozom imaju febrilne konvulzije u oko 30% slučajeva, a mezijalna temporalna skleroza se javlja češće kod onih koji su imali febrilne konvulzije. Ovi dokazi sugerišu da febrilne konvulzije same po sebi mogu da dovedu do oštećenja hipokampusu, moguće mehanizmom ekscitotoksičnosti. Ipak, procenat od skoro 70% bolesnika sa hipokampusnom sklerozom, koji nisu imali febrilne

konvulzije, sugeriraju da je sama skleroza verovatno „finalni patološki put“ brojnim hipokampusnim inzultima (212). Povezanost febrilnih konvulzija sa hipokampusnom sklerozom potvrđena je i u našoj analizi.

Faktori rizika nemaju značajan efekat na dužinu trajanja napada (kako kompleksnih parcijalnih napada, tako i napada sa sekundarnom generalizacijom) što je očekivan rezultat koji je viđen i u drugim studijama (122).

Sasvim očekivano, pokazano je da bolesnici sa perinatalnom traumom imaju niži koeficijent inteligencije u odnosu na grupe bolesnika sa drugim faktorima rizika. Nema nikakve sumnje da priroda i distribucija lezije mogu uticati na kognitivni profil. Takođe, i obrnuto, etiološki homogeni epileptični sindromi mogu pokazati različiti stepen kognitivnog oštećenja. Ipak, perinatalna trauma konzistentno je povezana sa slabijim postignućima na neuropsihološkim testovima što je konkordantno i našim opažanjima (154).

U našoj studiji je pokazano da faktori rizika mogu da imaju uticaj na odsustvo interiktalnih epileptiformnih abnormalnosti, što, do sada, nije pokazano u radovima koji su istraživali ovu problematiku (197,103). Iako su brojevi mali, da se naslutiti da nema odsustva interiktalnih epileptiformnih abnormalnosti u grupi sa febrilnim konvulzijama, ali da je taj procenat značajniji kada su u pitanju trauma glave sa gubitkom svesti ili perinatalna povreda. Kao što je i ranije rečeno, frontalna epilepsija je često povezana sa odsustvom interiktalnog nalaza, što je, direktno, povezano sa dubinom sulkusa. S druge strane, fokalna kortikalna displazija (bilo registrovana ili neregistrovana na magnetnoj rezonanci) ima jasnu predilekciju prema frontalnom režnju, a poznato je da je trauma glave najznačajniji pojedinačni faktor rizika za epileptogenu aktivaciju ove lezije (Imad Najm, lična komunikacija).

U našoj analizi dobijen je rezultat da bolesnici sa febrilnim konvulzijama značajnije češće imaju napad koji je lateralizovan u levoj hemisferi, a bolesnici sa traumom glave sa gubitkom svesti značajnije češće imaju napad koji je iktalnim EEG-om lateralizovan u desnoj hemisferi. Ovo je neobičan rezultat, koji nije pokazan u studijama koje su sistematski izučavale iktalni EEG zapis sa poglavine (106). Predominacija strane iktalnog početka se, povremeno, opisuje u radovima, ali se autori obično ne izjašnjavaju o značaju ovih nalaza. Npr. u studiji bolesnika sa frontalnim reznjevima pokazano je da je vokalizacija praćena iktalnim EEG početkom u desnoj

hemisferi, što je teško objasniti, ukoliko se ima u vidu da je većina bolesnika imala levu hemisferu kao dominantnu (213). Jedna studija spektroskopske analize kod dece sa epilepsijom i febrilnim konvulzijama pokazala je stepen od 60% abnormalnosti kada se poredi sa vršnjacima bez istorije febrilnih konvulzija (214). Ipak, u toj studiji nije pokazano da postoji predominacija leve strane kao što je to slučaj u našim rezultatima. Dakle, značaj naše opservacije zahteva dalju evaluaciju i istraživanje.

5.3.3.2. Analiza kliničkih parametara i semioloških znakova

5.3.3.2.1. Analiza odnosa dužine trajanja epilepsije, godina početka epilepsije i semioloških znakova

U našoj analizi je pokazano da nema značajne razlike frekvencije najučestalijih semioloških znakova u odnosu na starost bolesnika, a da su oroalimentarni automatizmi češći kada epilepsija počinje kasnije. Ovo je, međutim, neočekivani rezultat, posebno imajući u vidu da je grupa sa hipokampusnom sklerozom grupa kod koje je epilepsija počela ranije nego kod nelezionih epilepsija ili epilepsija usled fokalne kortikalne displazije. Činjenica da nema bitne razlike u pojavi oroalimentarnih automatizama u grupama sa različitim trajanjem epilepsije ostavlja prostor mogućnosti da se radi o statističkoj slučajnosti. S druge strane, u studiji koja je upoređivala semiološke karakteristike bolesnika starijeg uzrasta (preko 60 godina) i kontrola pokazano je da nema razlike u pojavi aura, napada sa predominantnim automatskim ponašanjem, gubitkom svesti tokom napada i prisustvom lateralizujućih znakova. U istom radu je, ipak, pokazano da se prosti motorni napadi kao i generalizovani motorni napadi, ipak, javljaju nešto ređe kod starijih (215). No, zaključci ove studije moraju se uzeti sa oprezom, jer se radilo o svega 3,3% ukupnog broja bolesnika koji su evaluisani dugotrajnim video-EEG monitoringom. Pojava oroalimentarnih automatizama kod bolesnika kod kojih je epilepsija počela kasnije je nalaz koji nije prikazan u ranijim studijama (164), izuzev u jednom radu na 155 konsekutivnih bolesnika sa temporalnom epilepsijom (od 10 meseci do 47 godina), gde je pokazano da je učestalost iktalnih automatizama povećana shodno početku epilepsije – učestalost je veća kada je godina početka epilepsije kasnija (216). U poslednjoj studiji autori su naveli da automatsko ponašanje može da bude zavisno od efekta sazrevanja, jer mladi bolesnici nemaju ekstenzivni repertoar voljnih finih pokreta, koji se kasnije inkorporiraju u automatizme tokom života. Ipak, u našoj studiji su obuhvaćeni bolesnici koji pripadaju adultnom

periodu života i teško je napraviti translaciju rezultata iz mađarske studije (216) u naše rezultate. U sklopu ovih kontradiktornih studija, značaj našeg rezultata udruženosti oroalimentarnih automatizama sa kasnijim početkom epilepsije nije poznat i zahteva dalje istraživanje.

5.3.3.2.2. Analiza odnosa lateralizacije i semioloških znakova

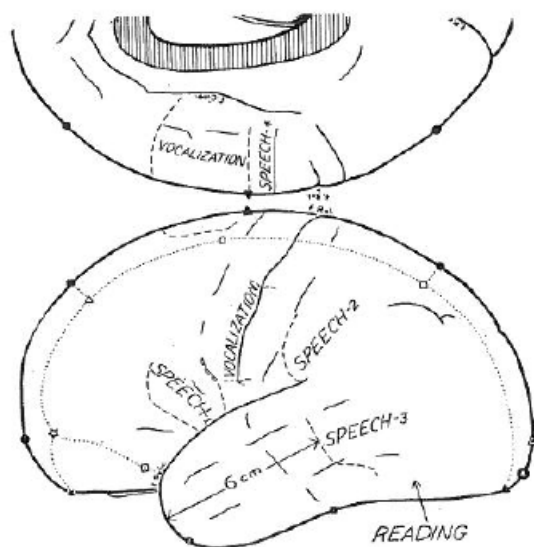
Samo za pojedine znake koji nemaju lateralizacionu vrednost pokazan je trend pojave kada je lezija lokalizovana u levoj hemisferi. Kako u statističkoj analizi nije primenjena Bonferronijeva korekcija ovi rezultati ne mogu se smatrati validnim i nije im pridavan naučni značaj.

Semiološki znaci kao što su okretanje tela unilateralno, bihejvioralni nemir i prestanak govora tokom epileptičnog napada su značajnije češći kada je iktalni EEG lateralizovan levo. S druge strane, verbalizacija se značajnije češće javljala kada je iktalni EEG lateralizovan desno. Studije električne stimulacije identifikovale su ukupno 4 areje koje su odgovorne za govor: Brocina zona, Wernickeova zona, suplementarna motorna areja (SMA) i bazalna temporalna govorna areja (217). Iktalna afazija može se javiti u formi receptivne, ekspresivne ili mešovite afazije. Blage forme afazije mogu da uključe i disfaziju. Međutim, iktalna afazija može se registrovati samo kod svesnog bolesnika (21). Naravno, kod bolesnika sa globalnim oštećenjem svesti afazija, takođe, može biti prisutna, ali ne može biti identifikovana. Do sada, prema našem znanju, nema izveštaja koji opisuju iktalnu afaziju (ili prestanak govora u toku epileptičnog napada), kada je epileptogena zona lokalizovana u nedominatnoj hemisferi, što govori o snazi lateralizacije ovog znaka, što je i potvrđeno u našj studiji. Bihejvioralni nemir, kao znak na samom početku, a koji označava manju motornu agitaciju, takođe, može imati veze sa inicijalnom nemogućnošću govora, tj. označava subjektivni doživljaj na početku koji se kasnije zaboravlja. Stoga i ne čudi da se isti znak javlja u korelaciji sa iktalnim EEG-om koji potiče iz dominantne (leve) hemisfere.

Unilateralno okretanje glave ili zajedno, glave i tela, nije obuhvaćeno semiološkom klasifikacijom (218). Zanimljivo je da je ovaj znak (bilo u vidu uniletralnog okretanja glave ili glave i tela) u našoj studiji viđen u frekvenciji koja je dokumentovana u ranijim radovima (do 30%) (219), ali da mnogi nisu utvrdili bilo kakav realan značaj ovog znaka (220). Ovo je u suprotnosti sa našim rezultatima. Verovatno je da je insistiranje na razlikovanju verzije glave (lateralna devijacija očiju

koju prati devijacija glave i trupa i koja rezultuje u dugom neprirodnom položaju) i neforsiranog okretanje glave/tela na početku napada u semiološkom smislu, dovelo da neke vrste zanemarivanja za poslednji, s obzirom, da se, prvom daje snažan lateralizacioni značaj. I zaista, u kliničkom smislu, ponekada je izrazito teško razlikovati verziju glave od neforsiranog okretanja. Ipak, prema mišljenju mnogih autora, unilateralno okretanje glave ima određeni značaj, a ponuđeno patofiziološko objašnjenje podrazumeva zanemarivanje suprotne strane zbog privremene (iktalnim procesom uslovljene) disfunkcije istostranog parijetalnog režnja što proizvodi neglect za suprotnu stranu (221) (Van Emde Boass, lična komunikacija).

Oštećenje receptivnog govora i oštećenje verbalne memorije su značajnije češći kada je epileptogena lezija locirana u levoj (dominantnoj) hemisferi u našoj grupi. Ovo je potpuno očekivan rezultat koji je pokazan u više studija (163,217). Trvdnja da je govor reprezentovan u levoj hemisferi kod desnorukih ljudi, a kod levorukih može biti u i u levoj i u desnoj hemisferi, prvi put je *in vivo* utvrdio Penfield posle stimulacija bolesnika sa fokalnom epilepsijom. Naime, prema Penfieldu, kada se „stimulišuća elektroda prisloni na moždanu koru, područje oko elektrode je paralisano za voljno korišćenje. Kada se elektroda prisloni na deo korteksa koji je zadužen za govor, ne postoji očigledan pozitivni efekat. To znači da bolesnik ne izgovara slogove, ne izriče reči nit rečenice. Ako bolesnik ne govori ili nema želju da govori za vreme stimulacije, nije svestan bilo kakvih promena. Ali ukoliko se pokušava da izgovara dok se elektroda stimuliše, začuđeno shvata da ne može da nađe odgovarajuće reči i ostaje afazičan dok se ne prastane sa stimulacijom“ (80). Penfield je verovao da postoje 4 zone koje su odgovorne za govor: 1) frontalna govorna zona („*speech 1*“ na Slici 5.3.) koja korespondira zoni koju je opisao Broca, 2) parijetalna i 3) temporalna govorna zona za koje je Penfield verovao da mogu biti ili odvojene ili funkcionalno jedinstvene („*speech 2*“ i „*speech 3*“ na Slici 5.3.), i 4) superiorna frontalna govorna areja („*speech 4*“ na Slici 5.3.) koja leži ispred Rolandove motorne zone za stopalo (Slika 5.3.).



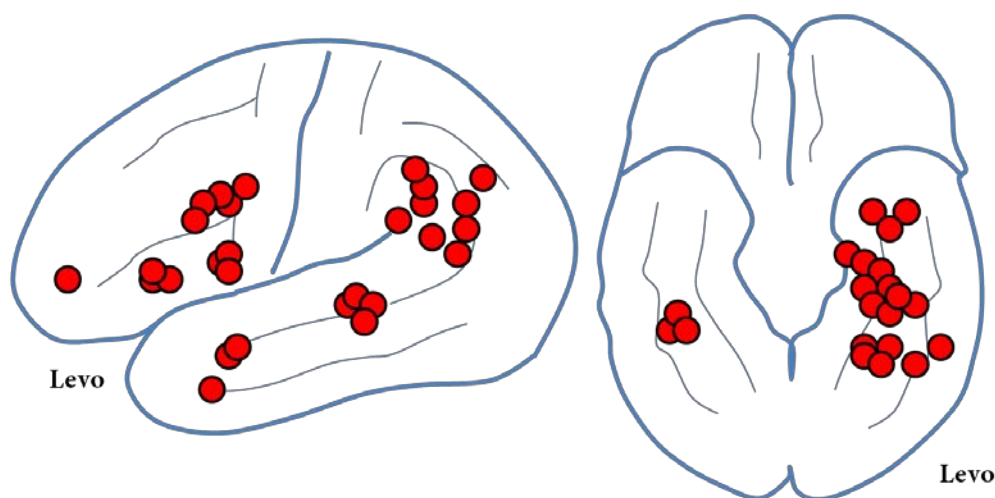
Slika 5.3. Penfieldov crtež koji predstavlja govorne zone koje je sam autor identifikovao u toku kortikalne električne stimulacije bolesnika sa fokalnom epilepsijom koji su lečeni resekcijom epileptogenog korteksa.

Zašto nastaje postiktalno oštećenje receptivnog govora, pitanje je na koje se ne dobija jednoznačan odgovor. Tačnije, nije sasvim jasno koji su regioni odgovorni za smetnje sa receptivnim govorom jer se potencijalno radi o disfunkciji Wernickeove zone i/ili bazalnog temporalnog govornog regiona ili njihovih konekcija (212). Zanimljiva je, međutim, studija upoređivanja interiktalne preoperativne i postoperativne pozitronske emisije tomografije na populaciji bolesnika sa mezijalnom temporalnom sklerozom, koji su uspešno izlečeni resekcijom obolelog temporalnog režnja (prednja temporalna lobektomija sa amigdalohipokampektomijom). Najveće postoperativno smanjenje aktivnosti zabeleženo je u fuziformnom girusu (85% bolesnika) i lingularni girus (96% bolesnika). S druge strane, najveće postoperativno povećanje aktivnosti zabeleženo je u temporalnom stablu (96% bolesnika), prednjem insularnom korteksu (89% bolesnika) i frontalnom režnju (75% bolesnika) (222). Odavde se da rasuditi da temporalna bazalna govorna areja, koja se nalazi u fuziformnom girusu, nije odgovorna za postiktalnu receptivnu afaziju, a to verovatno nije ni Wernickeova zona. Po svemu sudeći, radi se o interkonekciji ovih regiona sa Brocinom zonom, pre svega fasciculusu arcuatusu. Ovo je dodatno potvrđeno i šablonom interiktalnog zapisa pozitronske emisije tomografije kod mezijalne temporalne epilepsije koji „pošteđuje“ neokortikalne strukture temporalnog korteksa (naročito temporalni deo Wernickeove zone) (223). Kao što je gore navedeno, i oštećenje verbalne memorije je povezano sa

prisustvom lezije u levoj hemisferi. Pokazano je da, kod bolesnika koji imaju normalnu preoperativnu memoriju i levu mezijalnu tenporalnu sklerozu, postoji jasan rizik od pada u verbalnoj memoriji što govori u prilog tome da morfologija patološkog susprata ne mora neminovno da govori i o disfunkcionalnosti (224). Drugim rečima, rizik od postoperativnog memorijskog pada ne može da se predvidi samo na osnovu postojanja hipokampusne skleroze. Slično je i sa postiktalnim defektom verbalne memorije. Bez obzira na leziju u dominantnoj hemisferi (koja je u našoj grupi i najčešća u mezijalnim temporalnim strukturama), izvesna funkcionalna integrisanost postoji i privremeno je narušena iktalnim procesom. U svakom slučaju, postiktalno oštećenje receptivnog govora i oštećenje verbalnog pamćenja snažni su znaci koji govore u prilog epileptičnom fokusu u dominantnoj hemisferi.

U našoj analizi, oštećenje receptivnog govora, oštećenje verbalne memorije, disleksija i odsustvo reaktivnosti tokom epileptičnog napada, značajnije su češći postiktalni semiološki znaci, kada je iktalni EEG lateralizovan u levoj hemisferi. Očigledno je, da se, kada se u istu analizu uvrste i nelezioni bolesnici, statistička snaga pojačava i još nekoliko znakova dobija statističku značajnost. U jednoj studiji, uz pomoć funkcionalne magnetne rezonance u kojoj su ispitanici bili izloženi redovima na kojima su napisana slova, lateralni ekstrastrijatni vizuelni region pokazao je preferencijalnu rezpozivnost na slova. Tačnije, u paradigmi su korišćena slova u redovima koja nisu bila smisljena i sastojala su se od jedan-za-drugim ispisanih suglasnika koji se nisu mogli pročitati. Ovo je u paradigmi bilo u kontrastu sa licima i teksturama, koji su ispitanicima prikazivani naizmenično sa slovima. Tada je pokazano da se aktivira lokus za procesiranje slova u posteroletaralnom fuziformnom i inferiornom okcipitalnom girusu, snažno lateralizovanom sa leve strane (225). Regioni koji su vrlo blizu gore opisanom su odgovorni za prepoznavanje ortografski poznatih stimulusa. U studiji koja je koristila pozitronsku emisionu tomografiju merena je aktivacija tokom vizuelne prezentacije reči (engl. „*BOARD*“ – tabla), pseudoreči („*TWEAL*“), reda suglasnika („*NLPFZ*“) i lažnih slova. Ispostavilo se potom u analizi da su i reč i pseudoreč izazvali aktivaciju u levom ventromedijalnom ekstrastrijatnom regionu lokalizovanom aproksimativno u posteriornom lingvalnom girusu ili granici i lingvalnog i fuziformnog girusa (226). U svakom slučaju, čitanje je, prema svim

dosadašnjim dokazima, prevahodno funkcija levog posteriornog bazalnog temporalnog regiona i bazalnog regiona asocijativnog korteksa okcipitalnog režnja (Slika 5.4.).



Slika 5.4. Šematska reprezentacija lokacija najvažnijih kortikalnih aktivacija u temporalnom, levom temporoparijetalnom i levom prefrontalnom korteksu koji su demonstrirani prilikom imenovanja objekata, čitanja, semantičke kategorijalne fluentnosti i semantičkog odlučivanja. Može se primetiti da je najveći broj aktivacija u bazalnom temporalnom regionu klasterovan oko fuziformnog i donjeg temporalnog girusa (leva slika) i levog srednjeg temporalnog girusa (desna slika).

Shodno ranijim studijama (163), dominantna hemisfera je vrlo važna u responzivnosti. Odavno se spekulira da sve što je „istinsko ljudski, dolazi iz leve hemisfere“. Nivo „budnosti“ u desnoj hemisferi je vrlo ograničen dok leva hemisfera udomljuje najviše mentalne kapacitete (227). Nema mesta sumnji da desna hemisfera, očigledno, ostavlja izvestan nivo svesti netaknutim, što je potvrđeno u mnogim redovima (21) i indirektno u našim rezultatima.

Na više mesta smo komentarisali značaj kašlja u lateralizaciji. Mi smo u našoj studiji pokazali, kroz više analiza, da je kašalj povezan sa temporalnim režnjem i nedominantnom hemisferom i tako potvrdili ranije navode (207).

5.3.3.2.3. Analiza faktora rizika i semioloških znakova

Epigastrična aura i bihevioralni arrest su povezani značajnije sa febrilnim konvulzijama u statističkoj obradi naših rezultata. Ovo je u skladu sa prethodnim analizama, jer je ovaj faktor rizika snažno povezan sa hipokampusnom sklerozom (165). Dakle, ovaj rezultat je verovatno indirektan i označava povezanost ovih semioloških znakova sa mezijalnom temporalnom epilepsijom, koja je povezana sa pojavom kompleksnih febrilnih konvulzija. Sasvim suprotno, udruženost brisanja nosa

kontralateralnom rukom češće se viđa kod bolesnika sa traumom glave praćenom gubitkom svesti, nema svoje jasno objašnjenje.

5.3.3.2.4. Analiza odnosa prisustva i lokalizacije epileptogene lezije i semioloških znakova

U našoj analizi je pokazano da su otvaranje očiju, klonički napad unilatralne noge, vokalizacija, asimetrični klonički napad bilateralno, tonički napad bilateralno, hipermotorni napad, okretanje tela kontralateralno i ustajanje znaci koji se češće viđaju kod bolesnika koji nemaju epileptogenu leziju. Drugim rečima, bolesnici koji nemaju leziju češće imaju napade iz spavanja i sekundarno generalizovane napade, čiji su konstituenti, uglavnom, nabrojani gore, ili napade iz frontalnog režnja (hipermotorni ili bilateralni asimetrični tonički napad). Ovo je novi dokaz u prilog hipotezi da su naši bolesnici bez epileptogene lezije, u najvećem broju, bolesnici sa verovatnom frontalnom epilepsijom. Ovaj zaključak ima izvesnu opoziciju u do sada opserviranoj učestalosti frontalne epilepsije u serijama iz tercijalnih centara ili prehirurškim serijama (od 7% do 18%) (228). U našoj seriji 31% bolesnika nema epileptogenu leziju, a ukupno 8,8% od lezionih slučajeva ima leziju u frontalnom režnju. Ukoliko više od polovine slučajeva nelezionih epilepsija ima epileptični fokus u frontalnom režnju, procenat ukupnih bolesnika sa frontalnom epilepsijom bio bi značajno povećan. Vrlo sličan rezultat je pokazan u studiji evaluacije korisnosti stereotaksično plasiranih invazivnih elektroda kod nelezionih bolesnika sa fokalnom epilepsijom. Procenat frontalnih lezionih epilepsija bio je upadljivo niži (25%) od frontalnih nelezionih epilepsija (60%) (189). Zanimljiv je i zaključak ove studije, koja pokazuje dobar postoperativni ishod upravo kod bolesnika sa nelezionim frontalnim epilepsijama, da su stereotaksične elektrode odličan izbor upravo za ove slučajeve, gde je prava lezija u dubini sulkusa i može biti „viđena“ samo ovim elektrodama. Razlog, dakle, slabije vidljivosti promena u frontalno režnju može biti mala fokalna kortikalna dispazija, koja se nalazi u dubini sulkusa i zato uspešno izbegava detekciju na magnetnoj rezonanci. I u drugoj velikoj studiji ishoda bolesnika sa nelezionom magnetnom rezonancom i fokalnom epilepsijom pokazano je da je zona iktalnog početka viđena na subduralnim elektrodama identifikovana u frontalnom režnju kod oko polovine bolesnika (190). U našoj analizi većina napada u grupi nelezionih epilepsija počela je iz spavanja (indirektni zaključak na osnovu značajne udruženosti otvaranja očiju). Ovo je u skladu sa ranijim opažanjima (čak i kod

lezionih frontalnim epilepsija), da su napadi iz spavanja česti kod frontalnih epilepsija u odnosu na temporalne (86). Slični rezultati su viđeni i u drugim studijama (83).

Vokalizacija je vrlo često povezana sa frontalnom epilepsijom i u nekim studijama je pokazano da ima i lateralizacionu vrednost (levo) (66). Ovo se objašnjava blizinom Brocine zone, mada postoje radovi koji opisuju vokalizaciju i prilikom stimulacije Brocinog ekvivalenta nedominantne hemisfere (21). Hipermotorni napadi su tradicionalno povezani sa frontalnim regionom i to, pre svega, bazalnim frontalnim korteksom, a pretpostavlja se da je semiologija uzrokovana verovatnije prekidom neuralne sinhronije između pojedinih regiona, a manje verovatno ekscitacijom pojedinih područja frontalnog korteksa (228). U našoj studiji smo opisali asimetrični klonički bilateralni napad koji je, po pravilu, prethodio napadima sa sekundarnom generalizacijom. Ovaj semiološki znak je udružen sa nelezionim epilepsijama u našoj analizi. Ova faza je po drugim autorima nazvana i „mioklonična faza“ (212). Mnogo manje značaja je pridavano ovom znaku jer nema jasnu lateralizacionu vrednost u odnosu na verziju glave (37) ili znak četvorke (44) koji se, takođe, javljaju pred toničko-klonički napad. Ovaj znak ne javlja se pre svakog generalizovanog toničko-kloničkog napada, i u našoj seriji je opserviran u 19% slučajeva. Ovo je manje nego što je viđeno u studiji gde je učestalost 40% (110), ali više nego u drugoj sličnoj studiji gde je učestalost ovog znaka 10% (229). O drugim semiološkim znacima koji se javljaju češće kod lezionih epilepsija biće reči u nastavku.

Nekoliko semioloških znakova se javlja češće u asocijaciji sa hipokampusnom sklerozom u našoj seriji: epigastrična aura, oroalimentarni automatizmi, bihejvioralni nemir i unilateralno okretanje glave. Očekivan je rezultat da se oroalimentarni automatizmi javljaju češće u grupi sa solitarnom lezijom nego kod nelezionih epilepsija. Naročito je očekivan rezultat da je ovaj semiološki znak značajnije prisutan kada je, upravo, hipokampusna skleroza epileptogena lezija. Ipak, patofiziološki nastanak oroalimantarnih automatizama nije sasvim jasan. Automatizmi uključuju mastikatorne pokrete, gutanje, mljackanje, i neke pokrete jezikom i klasično se viđaju kod automotornih napada iz epilepsija poreklom iz temporalnih režnjeva. Međutim, ovi automatizmi se mogu videti i kod ekstratemporalnih epilepsija, i to naročito onih koji se sekundarno propagiraju u slepoočne režnjeve (164). Ukoliko se javljaju kod epilepsija frontalnog režnja, onda su to najčešće u pitanju epilepsije iz orbito-frontalnog korteksa,

koje imaju dobru povezanost sa temporalnim režnjem. Najviše se veruje da je u pitanju fenomen oslobađanja ili pozitivni fenomen limbičkog sistema, zato što stimulacija struktura limbičkog sistema, a naročito amigdala dovodi do ovakvog ponašanja (164). Ipak, potpuno neočekivano, stimulacija nekih drugih struktura bez kasnih pražnjenja (engl. „*afterdischarges*“), takođe, mogu da dovodu do oralnih automatizama. Tačnije, električna stimulacija u regionu prednjeg cinguluma i mezijalnog aspekta gornjeg frontalnog girusa nedominante hemisfere, bez kasnih pražnjenja, takođe, je dovela do ove vrste automatizama (230). Pretpostavlja se da region ispred SMA (pre-SMA), koji ima značajnu ulogu u planiranju, programiranju i naročito inicijaciji pokreta, može da ima veze i sa inicijacijom oroalimentarnih automatizama. Kod jednog bolesnika kod kojeg su oroalimentarni automatizmi izazvani električnom stimulacijom bez kasnih pražnjenja u desnom mezijalnom frontalnom regionu, temporalni režanj je bio odstranjen u prethodnoj resekciji, te, stoga, sigurno nije mogao da utiče u generisanju istih (230). Ovo su razlozi zbog kojih se koncept izolovane simptomatogene zone za oralne automatizme isključivo u temporalnom režnju dovodi u pitanje.

U našoj seriji epigastrična aura je značajnije češće prisutna kod bolesnika koji imaju solitarnu leziju, i kako i u slučaju oroalimentarnih automatizama, ta solitarna lezija je po pravilu hipokampusna skleroza. Ovo je u apsolutnom skladu sa ranijim studijama gde je pokazano da je hipokampusna skleroza praktično patološki supstrat za ovaj semiološki znak. Naime, u jednoj od studija koja se bavila korelacijom patološkog supstrata, viđenog postoperativno, i epileptičnih aura, pokazano je da je epigastrična aura visoko statistički frekventnija kod bolesnika sa hipokampusnom sklerozom (231). Abdominalna (epigastrična) aura se karakteriše osećajem mučnine, ili teže opisivog neprijatnog osećaja u stomaku ili periumbilikalnom regionu, koja kod polovine može biti statična, a kod druge polovine ima ushodnu evoluciju, najčešće prema grlu. Električna stimulacija pokazala je da je primarna simptomatogena zona za abdominalne aure locirana u insuli, mada su i druge strukture, kao što su donja rolandička, mezijalna temporalna ili suplementarna motorna areja, takođe, bile na neki način „umešane“ u dobijanje ovog osećaja, kod bolesnika kod kojih je obavljena ova metoda. Izgleda da se i statična i dinamična epigastrična aura dobijaju iz istih regiona (172). Ono što znamo sigurno je da je hipokampus bitno povezan sa epigastričnom austom, ali, takođe, znamo da je ponekada u grupi bolesnika kod kojih je odstranjen hipokampus i amigdala

moгуća perzistencija upravo ove aure. Od 491 bolesnika u prehirurškoj seriji pokazano je da je epigastrična aura povezana sa mezijalnom temporalnom epilepsijom, sa verovatnoćom od 74% (165). Pored toga, nedvosmisleno je pokazano i u seriji sa invazivno plasiranim dubokim stereotaksičnim elektrodama da je epigastrična aura, (i viscerosenzitivne senzacije bliske njoj), mnogo češća u grupi bolesnika sa mezijalnom temporalnom epilepsijom (79%) nego u grupi sa mezio-lateralnom (50%) i striktno lateralnom (28%) temporalnom epilepsijom. I u ovoj studiji se hipotetiše da je ključna aktivacija i insule za puno postizanje ove senzacije (160). Ipak, i u našoj seriji, a i prema drugim radovima, postoji mogućnost da epilepsije posterionog korteksa takođe imaju epigastričnu auru što se može smatrati propagacijom u temporalni režanj (105).

Unilateralno okretanje glave je još jedan od znakova koji je značajno povezan sa hipokampusnom sklerozom. Analiza semiologije napada je klinički dobro etabliran metod u lokalizaciji ili lateralizaciji zone početka napada. U jednoj studiji bolesnika sa temporalnim napadima, 78% bolesnika je imalo lateralizujuće znake, koji su imali pozitivnu prediktivnu vrednost od 94% (232). Međutim, okretanje glave u temporalnim napadima je često predmet debate. Ukoliko se isti znak definiše kao forsirani nevoljni pokret koje rezultuje u neprirodnom položaju, poseduje visoku pozitivnu prediktivnu vrednost za lokalizaciju u kontralateralnu hemisferu (37). S druge strane, neforsirani pokret glave nije lateralizujući znak ukoliko se isti nije završio pre sekundarne generalizacije (233), ili ukoliko nije praćan kontralateralnim forsiranim pokretom glave (37), kada lateralizuje ipsilateralno u odnosu na zonu početka napada. Pokazano je da kvalitativna priroda definicije verzije može da dovede do upitne pouzdanosti, a drugačije interpretacije verzivnog ili neforsiranog pokreta glave mogu da objasne prisustvo kontradiktornih podataka. Interna konzistentnost (engl. „*interrater reliability*“) je niska u kvalitativnoj video analizi (234). U kvantitativnoj analizi, gde su autori analizirali video snimke bolesnika sa okretanjem glave samo ukoliko je lice bolesnika bilo perpendikularno na ugao kamere, a ugao koji je zahvatala nozdrva u odnosu na sredogruđe uzet kao mera, pokazano je da je unilateralno okretanje glave prilično pouzdan znak ukoliko mu sledi sekundarna generalizacija, sa pozitivnom prediktivnom vrednošću od 100% (220). Ono što je zanimljivo u ovoj studiji je da su kvalitativnom opisu dodali još jednu osobinu, koju smo mi obilato koristili u razlikovanju verzije od neforsiranog okretanja glave. Tačnije, autori su utvrdili da

verzivni pokret glave traje značajnije duže od neforsiranog pokreta. Na kraju, tri tipična pokreta glave mogu se opisati u semiologiji: kontraverzivna rotacija lica i glave, ipsiverzivni tilt i kombinacija ova dva (235). U svakom slučaju, naša analiza daje dodatnu potvrdu snazi ovog znaka koji se u našoj praksi koristi kao znak velike pouzdanosti.

5.3.3.2.4.1. Odnosa lokalizacije epileptogene lezije u temporalnom režnju i semioloških znakova

U našoj analizi sledeći znaci se javljaju značajnije češće u temporalnim epilepsijama: epigastrična aura, psihička aura, oroalimentarni automatizmi, unilateralni automatizmi ruke, unilateralno okretanje glave, unilateralno okretanje tela, a kontralateralna distonija pokazuje snažan trend javljanja ali ne dostiže značajnost.

O mnogim od ovih znakova je već ekstenzivno diskutovano. Psihička aura uključuje veći zbir simptoma, koji mogu biti generisani aktivacijom (ili interakcijom) različitih simptomatogenih područja, a od kojih se ubedljiva većina nalazi u temporalnom režnju. Ranije se psihička aura još i označava „iskustvenom“, jer se često u opisu primećivala multisenzorijalna halucinacija ili iluzija koja je proizodila iskustvo. U praktičnim aspektima svi ovi simptomi mogu se razdvojiti u tri kategorije, iako se simptomi često preklapaju: emocionalne ili afektivne manifestacije (strah, aksioznost, bes), distorzija familijarnosti kao što je „deja vu“ (osećaj da je događaj ili okolnosti već desio i jednom je preživljen) ili „jamais vu“ fenomen, i multisenzorijalne halucinacije koje uključuju ponovno evociranje kompleksnih memorijskih sadržaja (172). Penfield je najranije ukazao da su iskustveni fenomeni najčešće povezani sa lateralnim temporalnim izokorteksom ili mezijalnim limbičkim struktirama, naročito regionom unkusa (80). Kasnije analize, pa čak i sa McGill instituta, potvrdile su da je većina psihičkih aura proistekla iz limbičkog dela temporalnog režnja (172). Ipak, većina psihičkih aura nema nikakav pouzdani lateralizujući znak.

Podtipovi psihičke aure su: strah – što je senzacija koja se potvrđuje aktivacijom amigdala, mada su neki autori potvrdili istu stimulacijom hipokampusa, temporalnog izokorteksa ili mezijalnom frontalnom stimulacijom (236); prijatne aure – senzacija harmonije, euforije, ili senzacije nalik na orgazam (jedine koje mogu da ukazuju na desni temporalni režanj), vezane su za limbičke delove temporalnog nervnog sistema ili temporalnu meziobazalnu regiju (172); distorzije familijarnosti – iluzija da se događaj

ili okolnosti već desio i iskusio (deja vu) ili da je poznati događaj odnosno okolnosti potuno nov i nikada doživljen (jamais vu) obično se generiše iz bazalnog temporalnog regiona, a u jednoj seriji je pokazano da je najčešće u pitanju entorinalni korteks (237); multisenzorne halucinacije i „out of body“ experience – evociranje kompleksnih uspomena sigurno zahteva veću površinu korteksa. Ranije su autori uspevali da situacijom amigdala proizvedu kompleksne psihičke simptome kao što su „dreamy state“ (172), ali se u ove ubraja i osećaj izlaska iz sopstvenog tela i autoskopije koji smo mi imali kod jednog našog bolesnika koji nije imao leziju. Poslednji se vezuje za aktivaciju temporo-okcipitalno-parijetalne spojnice desne hemsifere (87) i to je egzantno projekcija iktalnog EEG ritma kod našeg bolesnika.

Unilateralni automatizmi ruke su, kao i u našim rezultatima, čest semiološki znak u grupi temporalnih epilepsija (21). U jednom radu u grupi od 60 bolesnika sa temporalnom epilepsijom njih 43% je imalo unilateralna automatizme ruke, a zanimljivo u ovoj studiji je da bolesnici sa mezijalnom temporalnom epilepsijom imaju unilaterne, a bolesnici sa neokortikalnom temporalnom epilepsijom kontralateralne automatizme (238). Međutim, unilateralni automatizmi udruženi sa kontralateralnom distonijom pojavljuju se, isključivo, kod mezijalne temporalne epilepsije i pojedini autori veruju da nemaju lateralizujući značaj, ukoliko nisu viđeni zajedno sa kontralateralnom distonijom (Tabela 5.3.) (14). Delimični fenomen dezinhibicije uz aktivaciju određenih regiona se pretpostavlja kao mehanizam u osnovi pojave udruženosti ova dva znaka. Stimulacija meziotemporalnih struktura udruženi su sa unilateralnim automatizmima uz gubitak svesti (21). S druge strane, stimulacija prednjih delova cingularnog girusa produkuje automatizme sa očuvanom svesću, ali ovo se može dobiti obostranom (i levom i desnom) stimulacijom (239). Distonična posturalnost kontralateralno od epileptičnog žarišta viđa se kod 100% bolesnika prema seminalnom radu koji je prvi opisao ovaj znak (14). Distonična posturalnost uvek zahvata distalne delove ekstremiteta (ručje, šaku, prste), a ukoliko se javi i proksimalno, distalna zahvaćenost joj prethodi. Lakat iručje su obično flektirani sa izvesnim elementom rotacije. Prema autoru koji je opisao ovaj znak, kod trećine bolesnika postoji tremor ili horeja (Prakash Kotagal, lična komunikacija). Kada se automatizmi javljaju kontralateralno uvek prethode pojavi distonije. Autori koji su opisali ovaj znak pretpostavili su da postoji zahvaćenost ventralnog strijatuma i paliduma, a ovo je,

kasnije, potvrđeno studijom koja je koristila pozitronsku emisionu tomografiju gde je pokazan hipometabolizam u kontralateralnom strijatumu i orbitofrontalnom regionu kod 16 od 18 bolesnika (240).

Tabela 5.3. Unilateralni automatizmi ruke (dubiozan lateralizujući značaj – pregled studija)			
Autori	Sa kontralateralnom distonijom	Bez distonije	
		Ipsilateralno	Kontralateralno
Kotagal i sar. (1989) (14)	16/16	5	3
Marks i Laxer (1998) (241)	3/3	1	1
Janszky i sar. (2006) (242)	24/27	30	18
Bonelli i sar. (2007) (213)		2	3

5.3.3.2.4.2. Odnosa lokalizacije epileptogene lezije u ekstratemporalnim režnjevima i semioloških znakova

Sledeći semiološki znaci značajnije su češći u grupi ekstratemporalnih epilepsija u našoj grupi: vizuelna aura, somatosenzitivna aura i atonični pokret glave. Grupa ekstratemporalnih epilepsija je malobrojna u odnosu na temporalnu grupu i vrlo heterogena i stoga je ova analiza dubiozna. Pored toga, analiza je dodatno iskompromitovana i nelezionim bolesnicima za koje smo sa većom sigurnošću utvrdili da uglavnom pripadaju frontalnom režnju (videti u diskusiji gore). Ipak, izdvojena su dva jasna znaka koji pripadaju ekstratemporalnim regionima: vizualna aura (okcipitalni režanj) i somatosenzorna aura (parijetalni režanj) (172).

U jednom od ranih radova koji su opisali epilepsiju okcipitalnog režnja na 25 bolesnika vizuelna aura je zabeležena kod 60% bolesnika. Najčešća vizuelna aura bili su pozitivni elementarni fenomen kakvi su bljeskovi različitih kolorita, kontralateralna hemianopsija, postojana bela ili koloritna predstava u vidnom polju ili bljeskovi bele svetlosti. Pored elementarnih vizuelnih halucinacija, bolesnici su opisali i negativne fenomene, a pre svega, iktalnu amaurozu, ali i osećaj da se očne jabučice pomeraju. Jedan od najčešćih osobina ovog doživljaja bio je osećaj povlačenja očnih jabučica unazad (engl. „*eye pulling*“), kao što je to bio slučaj kod jedne naše bolesnice (15). Kao što smo komentarisali ranije, vizuelna aura ne mora da bude isključivo manifestacija aktivacije okcipitalnog režnja, već i asocijativnih vizuelnih areja koja se delom nalaze i u temporalnom i parijetalnom korteksu. Tako npr. vrlo kompleksne vizuelne

halucinacije sa distorzijom prostora, dismorfijom ljudskih lica i „strašnim prizorima“ registrovali smo kod jedne naše bolesnice koja je imala kavernom u parijetalnom regionu (dorzolateralni korteks). U našoj grupi nije bilo vizuelnih aura sa ispadom vizuelnog polja, ali je poznato da takva aura ima lateralizacioni pored lokalizacioni značaj – iktalna zona je obično kontralateralno od hemianopsije (172). Slično, kompleksne halucinacije koje su sadržavale i koncentričnu restrikciju vidnog polja (tunelski vid), viđeno je samo kod temporalnih ili okcipitotemporalnih epilepsija (243). Ipak, kao što je pokazano u mnogim revijskim radovima, semiologija nikada nije stoprocentna. Postoje radovi koji dobro dokumentuju da je vizuelna aura moguća i stimulacijom levog prefrontalnog korteksa ili donjeg frontalnog girusa (172).

Somatosenzorne aure sačinjene su od abnormalnih senzacija koje zahvataju jedan ili više delova tela. Kao i u slučaju fokalnih motornih napada, mogu da migriraju sa jednog na drugi deo tela prateći somatotopnu organizaciju u postcentralnom girusu („Jacksonov senzitivni marš“). Najčešća epileptična somatosenzorna percepcija je trnjenje, dok su bol i termalne senzacije manje česte (172). Senzacije koje su vezane za visceralni deo tela, npr. abdominalne aure, nisu klasifikovane kao somatosenzitivne. Sledeći regioni učestvuju u generisanju somatosenzitivne aure: primarna senzitivna areja (SI), sekundarna senzitivna areja i insula (SII) i suplementarna sensorimotorna areja (SSMA). SI je locirana u postcentralnom girusu (Brodmannove areje 1, 2, i naročito 3b) i sadrži topografsku prezentaciju za različite delove tela od supramedijalnih za stopalo i nogu, do lateralnih na konveksitetu za trup, ruku, šaku i lice (Slika 5.5) (80). Tako, somatosenzitivna aura koja potiče iz SI jeste, po pravilu, kontralateralna od epileptičnog fokusa. Sensorimotorna aura iz SI može da se oglasi epileptičnim fokusom u centralnom režnju, ali i parijetalnom korteksu, koji je u dobrom delu nema zona, a kada propagacija napada dovede iktalni proces do Rolandove kore može se javiti i aura kao prvi simptom. SII je lokalizovana na gornjoj ivici Silvijeve fisure i nosi reprezentaciju obe strane tela. Zanimljivo je da je prema nekim autorima ona smeštena u parijetalnom režnju (172), ali postoje i jasni dokazi da se može naći u donjem frontalnom girusu, anteriorno od primarne motorne areje za lice i usne (244). Kod našeg bolesnika koji je imao fokalnu kortikalnu displaziju u regionu između srednjeg i donjeg frontalnog girusa i koji je posle operacije (resekcija lezije) ušao u period stabilne remisije epileptičnih napada, detektovana je konzistentna somatosenzorna bilateralna aura (trnjenje donje

polovine tela koje se simetrično penje do pupka) a koja je praćena kompleksnim motornim napadom. Ovo je još jedan dokaz da SII može zaista biti lociran značajno napred u odnosu na većinsko shvatanje. Aktivacija SSMA obično proizvodi bilateralnu somatosenzitivnu auru koja je uglavnom lokalizovana u gronjim delovima tela (172). Dakle, somatosenzorna aura pripada ekstratemporalnoj lokalizaciji koja je najpre parijetalna, ali može da odgovara i frontalnom režnju (donji frontalni girus ili medijalna strana gornjeg frontalnog girusa) za šta se potvrda može naći u našim rezultatima.

Postcentralni girus SENZORNA SEKVENCA	Precentralni girus MOTORNA SEKVENCA
Genitalije	
Prsti stopala	Prsti stopala
Stopalo	Gležanj
Noga	Koleni
Kuk	Kuk
Trup	Kuk
Vrat	
Poglavina	
Rame	Rame
Ruka	
Lakat	
Podlaktica	
Ruče	Ruče
Šaka	Šaka
Mali prst	Mali prst
Domali prst	Domali prst
Srednji prst	Srednji prst
Kažiprst	Kažiprst
Palac	Palac
	Vrat, obrve
Oči	Očni kapci
Nos	Lice
Lice	Usne
Gornja usna	Vokalizacija
Donja usna	Vilica
Desni i vilica	Jezik
Jezik	Salivacija
Usta	Gućanje
Grlo	
Intraabdominalno	

Desna centralna Rolandova fisura (centralni sulkus)

Silvijeva fisura

Slika 5.5. Redosled sekvenci somatotopne reprezentacije u senzomotornom (Rolandovom) korteksu. Senzorna sekvenca može se uporediti sa motornom (80).

5.3.3.2.4.3. Odnosa lokalizacije epileptogene lezije u frontalnim, parijetalnim, okcipitalnim i insularnim režnjevima i semioloških znakova

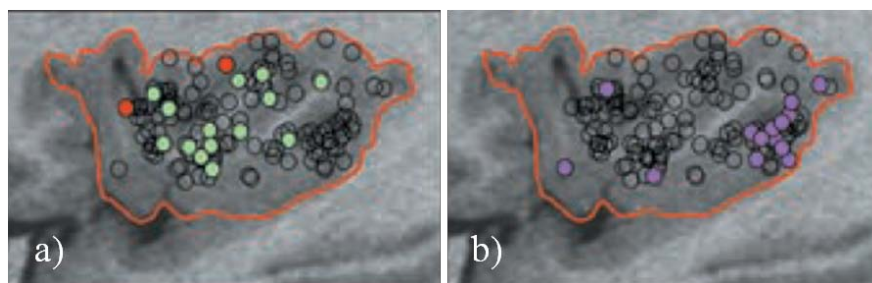
Sledeći semiološki znaci su u našoj analizi značajno povezani sa epileptogenom lezijom u insuli: strangulaciona aura, hipersalivacija, kontralateralna piloerekcija, iktalno pljuvanje i automatizmi čitavog tela. Vizuelna aura je povezana sa okcipitalnim i parijetalnim korteksom. U našoj analizi nisu detektovani znaci koji su striktno povezani sa frontalnim režnjem. Razlog za ovo verovatno leži u velikom broju frontalnih epilepsija koje su u ovoj analizi obuhvaćene u nelezionoj grupi, tj. relativno malom broju bolesnika sa epileptogenom lezijom u delovima frontalnih režnjeva. Pored toga, u analizama grupa bolesnika samo sa frontalnim epilepsijama, pokazano je da znaci

zavise od lokalizacije epileptičnog žarišta u samom režnju (213), koji je najveći po površini u odnosu na druge lobuse (150).

Strangulaciona aura („laringealni diskomfor“) viđena je kod 5 od 6 bolesnika koji su imali insularnu epilepsiju i koji su detaljno klinički obrađeni (168). Intenzitet ovih senzacija, slično kao i kod naših bolesnika, bio je varijabilan: od neprijatne senzacije konstrikcije u vratu, senzacije da su „pljuvačne žlezde pod pritiskom“ ili zastrašujuće senzacije davljenja i ugušenja. Ove senzacije su se dobijale i stimulacijom, praktično, svuda u insuli (Slika 5.6.). Da je strangulaciona aura zaista insularni fenomen govori i činjenica da se ista ne dobija kada se stimulišu frontalni ili parijetalni operkulum kod 50 bolesnika (tačnije, senzorna areja II – SII) (168).

Hipersalivacija, pilorerekcija i pljuvanje su autonomni znaci. Poznato je da je insula jedan od sastavnih delova centralne autonomne mreže zajedno sa medijalnim delovima temporalnog režnja, hipotalamusom i orbitofrontalnim korteksom/prednjim cingularnim girusom (Imad Najm, lična komunikacija). Iako je svaki od ovih delova u mogućnosti da generiše neki od ovih iktalnih semioloških znakova, za neke od njih se najviše veruje da ih generiše upravo insula. U analizi bolesnika sa insulom u registrovanoj semiologiji kod dva od 6 bolesnika pokazana je „impresivna“ hipersalivacija sa iktalnim pljuvanjem kod jednog. Vegetativni simptomi su se dobijali prilikom stimulacije posteriorne insule (Slika 5.6.). Nekada, međutim, insularni napadi mogu da imaju sasvim uobičajene kliničke karakteristike, kakve se vide kod temporalne ili frontalne epilepsije. Tako je prikazan slučaj insularne epilepsije gde je iktalni početak bio lokalizovan u prednjoj insuli, a gde je semiologija bila sastavljena od epigastrične aure i hipermotornog noćnog napada (245). U našoj analizi zabeležena je iktalna kontralateralna piloerekcija, što je u kontrastu sa objavljenim radovima. Naime, u jednoj studiji piloerekcije, pronađeno je 0,4% bolesnika od kojih je 12/14 imalo epilepsiju temporalnog režnja. Od 14 bolesnika, 10 je imalo bilateralnu pilorekciju, 4 je imalo unilateralnu piloerekciju, jedan je imao unilateralnu piloerekciju, praćenu bilateralnom i jedan unilateralnu praćenu kontralateralnom pilorekcijom. Detaljnijim pregledom ove studije zaključuje se da je 3 bolesnika imalo normalnu magnetnu rezonancu, jedan imao frontotemporalni gliom i jedan bolesnik je već imao resekciju temporalnog režnja uz multiple hamartome. Dakle, najmanje 5 bolesnika ima dubioznu lokalizaciju, pa čudi insistiranje na temporalnom režnju. Pored toga, postavlja se pitanje, kako je moguće da

se piloerekcija generiše kod bolesnika kod kojeg nedostaje temporalni režanj ujedno sa njegovim mezijalnim strukturama (246). Naši rezultati su u delimičnom podudaranju sa ovim radom. Kod tri naša bolesnika, dva su imala temporalnu leziju, a jedan insularnu. Ipak, stoprocentna kontralateralnost kod naših bolesnika nije u saglasnosti sa gore navedenom studijom, čak i ako se računa da kod 3 bolesnika, u gornjoj studiji, epileptogena zona nije jasno diferencirana. S druge strane, u nekih drugim studijama koje su izučavale piloerekciju pokazano je da ova aura nema lateralizacioni značaj, a da lokalizaciono pripada autonomnoj mreži (247). Na kraju, neki autori veruju u kontralateralni značaj piloerekcije (Philippe Kahane, lična komunikacija). Iako je značaj lateralizacije prema većini autora dubiozan, svi autori su saglasni da je u pitanju centralna autonomna mreža, koja uključuje insulu, medijalni prefrontalni korteks, centralni nukleus amigdale, preoptički region, hipotalamus, periakveduktalnu sivu masu mezencefalona, pontini parabrahijalni region, nucleus tractus solitarii i intermedijarna zona medule. Što se insule tiče, iktalna piloerekcija je pokazana i u na animalnim modelima (248). Naša analiza pokazala je da vegetativni znaci i strangulaciona aura pripadaju insularnoj epilepsiji, a imajući u vidu respektabilan broj u našoj seriji, ovi rezultati doprinose utvrđivanju do sada poznatih činjenica.



Slika 5.6. Rezultati stimulacije 144 kontakata kod 50 bolesnika na sagitalnom preseku insule prikazanom na magnetnoj rezonanci (168): a) stimulacija koja je proizvela osećaj laringealne konstrikcije (zeleno) od kojih su dve bile bolne, b) vegetativni odgovori (ljubičasto)

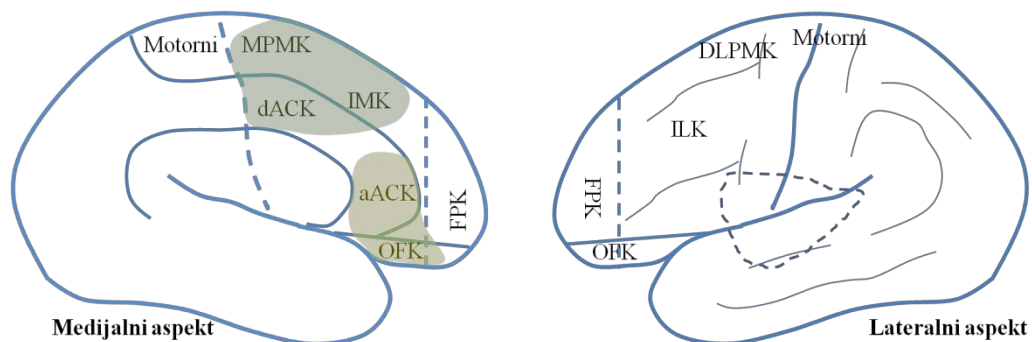
5.3.3.2.4.4. Odnosa lokalizacije epileptogene lezije u mezijalnim ili lateralnim delovima temporalnih režnjeva i semioloških znakova

Nekoliko semioloških znakova je češće kod neokortikalnih u odnosu na mezijalne temporalne epilepsije u našoj grupi: auditivna aura, automatski hod. S druge strane, gustativna aura i hipermotorni napad u ovoj dihotomiji značajnije su češći kod mezijalnih temporalnih epilepsija.

Hipermotorni napadi se karakterišu kompleksnim pokretima koji zahvataju proksimalne segmente udova i trup. Jedan rad koji je obuhvatio analizu 11 bolesnika sa

hipermotornim napadima, koji su posle operacije ušli u stabilnu remisiju napada dužu od dve godine, pokazala je vrlo zanimljiv rezultat. Naime, prikana su dva tipa hipermotornih napada, od kojih se prvi tip sastoji od izrazite agitacije koja uključuje bacanje, udaranje i udruženu ekspresiju lica koja odgovara strahu, a drugi tip se sastoji od blage agitacije koja obuhvata horizontalne pokrete rotacije trupa ili karlice u ležećem položaju, obično udružene sa toničkim ili distoničkim položajem udova. Za potrebe elektrokliničke korelacije, frontalni režanj je bio podeljen u devet regiona: motorni korteks, insuloperkularni region, dorzoletaralni premotorni korteks, intermedijarni dorzolateralni korteks, mezijalni premotorni korteks, intermedijarni mezijalni korteks, frontopolarni korteks, orbitofrontalni korteks i prednji cingularni korteks (koji je za potrebe ove studije bio podeljan na rostralni prednji cingularni korteks i dorzalni prednji cingularni korteks). Svi regioni su bili analizirani uz pomoć stereotaksično implantiranih elektroda. Bolesnici koji su imali prvi tip hipermotornog napada imali su početak u rostralnom prednjem cingulumu i/ili orbitofrontalnom korteksu, dok su bolesnici sa drugim tipom hipermotornog napada imali početak u dorzalnom delu prednjeg cingularnog girusa i mezijalnog premotornog korteksa ili mezijalnog intermedijarnog frontalnog korteksa (Slika 5.7) (249). Kakve, međutim, frontalni napadi (kao što je pokazano gore) imaju veze sa mezijalnim temporalnim regionom, kako je identifikovano u našoj studiji. Poznato je, da su napadi iz orbitofrontalnog korteksa udruženi sa nekim „temporalnim“ znacima, kao što su npr. epigastrična ili psihička aura, ipsilateralno neforsirano okretanje glave ili vegetativni znaci (249). Poznato je, takođe, i multidirekcionalno širenje u frontotemporalnoj mreži, naročito iz frontopolarnog korteksa ili temporalnog režnja (medijalnog aspekta), što je pokazano u noćnim napadima iz frontalnog režnja (250). Orbitofrontalni korteks ima recipročne veze sa amigdalom preko ventralnog amigdalofugalnog trakta i kroz *stria terminalis*. Takođe, orbitofrontalni korteks se projektuje i u entorinalni korteks (koji služi kao „ulazna kapija“ u hipokampus) (251). Kod našeg bolesnika koji je prema nalazu na magnetnoj rezonanci imao verovatnu displaziju u regionu amigdale i hipokampusa, zabeležena je psihička aura u vidu krajnje neprijatnih misli, koja je neposredno posle toga praćena snažnom agitacijom sa izrazom straha na licu i nasilnim pokretima proksimalnih regiona ruku i nogu i pokretima trupa. Ovo odgovara mreži mezijalnog

temporalnog regiona i orbitofrontalnog korteksa, ujedno sa dorzalnim prednjim cingularnim korteksom kako je opisano u studijama (249).

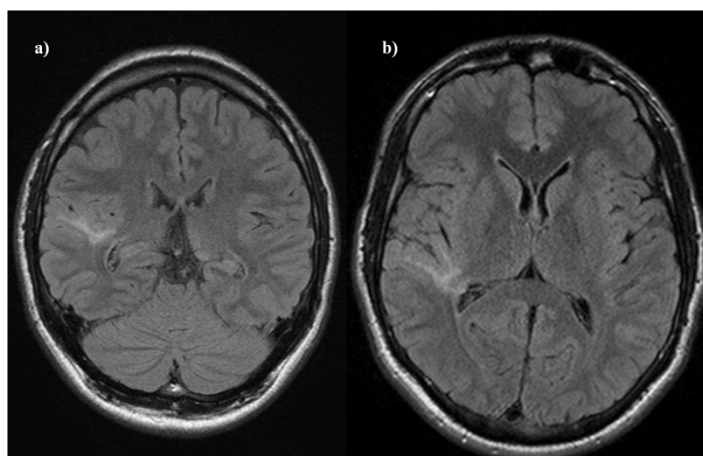


Slika 5.7. Šematska anatomska podela frontalnog režnja korišćena u analizi semiologije hiperomotornog napada (249). dACK – dorzalni prednji cingularni korteks, rACK – rostralni prednji cingularni korteks, DLPMK – dorzolateralni premotorni korteks, FPK – frontopolarni korteks, ILK – intermedijarni dorzolateralni frontalni korteks, IMK – intermedijarni mezijalni frontalni korteks, MPMK – mezijalni premotorni korteks, Motorni – motorni korteks, OFK – orbitofrontalni korteks. Žuto polje – početak hiperomotornog napada tip 1, zeleno polje – početak hiperomotornog napada tip 2.

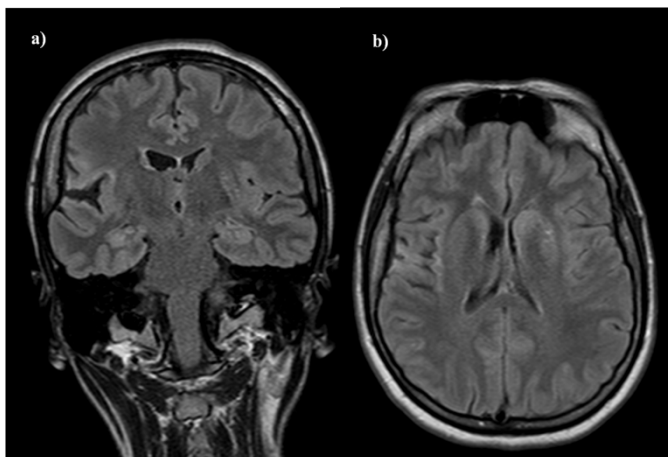
Automatski hod je u našoj studiji obeležen kao aktivnost hoda koja se nastavlja posle prethodno semiološkog znaka, a isključuje koračanje koje se nastavlja iz preiktalnog u iktalno stanje. Ovo može da odgovara bipedalnim automatizmima ukoliko je bolesnik u uspravnom položaju. U studiji koja je analizirala razlike između epilepsija frontalnog režnja i epilepsija mezijalnog temporalnog korteksa pokazano je da su abdominalna, psihička ili olfaktivna aura praćene bihevioralnim arestom, alimentarnim automatizmima, repetitivnim distalnim automatizmima ruku, potpunim gubitkom svesti, gledanjem uokolo i pokretima čitavog tela (okretanje u krevetu, ustajanje, automatski hod) (83). U statističkoj analizi semioloških znakova napada iz temporalnog režnja, pokreti čitavog tela (automatski hod, ustajanje, okretanje u krevetu) pokazani su u vrlo visokom procentu (93%) i u grupi mezijalnih i neokortikalnih epilepsija, s tim, što je u grupi neokortikalnih epilepsija ovaj znak viđen neizostavno (50). Nema nikakve sumnje da je kompleksnost hoda, takva, da ne zahvata samo jedan region, te naš nalaz, da je hod u iktalnom stanju u vezi sa lateralnim temporalnim regionom, treba uzeti sa oprezom.

Jasno je da auditivne aure ukazuju na aktivaciju gornjeg temporalnog girusa tj. primarne auditivne kore (21). U jednoj ranoj studiji značaja aura u epilepsijama temporalnog režnja pokazano je da je auditivna aura prilično retka (manja od 1%), a slična je i učestalost gustativne aure (252), što je u skladu sa našim rezultatima. U studiji patološkog supstrata aura, kod, inače retke, auditivne aure (svega 3 bolesnika),

dva su imala hipokampusnu sklerozu, a jedan neokortikalnu temporalnu leziju. S druge strane, gustativna aura je zabeležena kod 9 bolesnika, a od toga je 9 imalo hipokampusnu sklerozu, a 2 neokortikalnu temporalnu leziju. Ni auditivna ni gustativna aura nisu zabeležene van temporalnog režnja u ovoj studiji (231). Auditivne aure mogu se manifestovati kao elementarne halucinacije prostih zvukova (zvonjava, zujanje), kompleksnih halucinacija kao što su zvukovi ili melodije, ili auditivnih iluzija u formi distorzija zvukova iz sredine. Opisana je i iktalna gluvoća (172). Auditivni fenomeni mogu se dobiti stimulacijom primarne (Brodmannova areja 41) i asocijativne auditivne kore (Brodmannove areje 42 i 22) koje se nalaze u temporalnom režnju. Uglavnom, elementarne halucinacije se proizvode stimulacijom Heschlovog girusa, koja deli gornju površinu gornjeg temporalnog girusa na *planum polare* i *planum temporale*. Kada se stimulišu regioni oko Heschlovog girusa dobijaju se kompleksne halucinacije (80). Prema studijama evociranih potencijala, svaka hemisfera dobija input iz oba uva i, stoga je, auditivna aura nejasne lateralizacije, iako se, ponekada, može dobiti anamnestički podatak o jednostranoj auri (172). Zanimljiva, sa lateralizacionog aspekta, je auditivna aura sa opisom „zapušenosti jednog uva“. Prema studiji na populaciji dece, pokazano je da ova aura lateralizuje kontralateralno od uva za koje postoji osećaj zapušenosti (253). U našoj analizi dva su bolesnika imala auditivnu auru, a od toga jedan kao incijalni znak sa fokalnom kortikalnom displazijom u desnom gornjem temporalnom girusu (Slika 5.8.), a druga je imala somatosenzitivnu auru pre auditivne sa gliozom dominantno u rolandičkom operkulumu i insuli (kao posledica perinatalne traume) (Slika 5.9.).



Slika 5.8. Fokalna kortikalna displazija u regionu desnog Heschlovog girusa kod našeg bolesnika koji je imao auditivnu auru („zujanje u levom uvu“) kao prvi semiološki znak u epileptičnom napadu.



Slika 5.9. Gliozna u regionu desnog rolandičkog operkuluma i insule sa značajnom atrofijom u regionu desne Silvijeve fisure kod naše bolesnice koja ima somatosenzitivnu auru leve polovine lica i leve ruke iza koje sledi auditivna aura (čuje „zvukove iz okoline kao da su iz bunara“).

Gustativna aura se često opisuje kod bolesnika udruženo sa olfaktivnom, ali anatomski i fiziološki podaci ukazuju na drugačiju kortikalnu reprezentaciju ukusa. Prema današnjim shvatanjima, a na osnovu električnih stimulacija bolesnika u tercijalnim centrima gustativne halucinacije su produkovane stimulacijom uglavnom u dva regiona: parijetalnom operkulumu i prednjem meziobazalnom delu temporalnog režnja (172). Ipak, jedna od najekstenzivnijih studija, kod ukupno 20 bolesnika sa ovom aurom, pokazala je 6 regiona iz kojih je dobijena gustativna senzacija (uglavnom neprijatnog ukusa): desni rolandični operkulum, desni parijetalni operkulum, desna amigdala, desni hipokampus, medijalni aspekt gornjeg temporalnog girusa i prednji deo desnog srednjeg temporalnog girusa. Važno je napomenuti da je „čist“ gustativni doživljaj postignut samo aktivacijom u parijeto-rolandičnom operkulumu, a da su gustativne aure iz temporalnog režnja uvek bile pomešane sa još nekom senzacijom (254). Ipak, prema svim autorima gustativna aura nema lateralizujući značaj.

5.3.3.2.4.4. Odnos lokalizacije epileptogene lezije mezijalnom temporalnom režnju vs. lezije u ostalim regionima i semioloških znakova

Sledeći znaci su češći kod lezija mezijalnog temporalnog režnja u našoj studiji: epigastrična aura, psihička aura, oroalimentarni automatizmi, buljenje i unilateralno okretanje tela. S druge strane ovi semiološki znaci su češći kod lezija van mezijalnog temporalnog režnja: auditivna aura, vizuelna aura, somatosenzorna aura i tonička fleksija glave.

Bihevioralni arest i buljenje se, ponekada, opisuju kao jedan. Samo su dve grupe autora razlikovale ova dva znaka. U jednoj studiji koja je korišćena i kasnije, buljenje se definisalo kao „abruptni fiksirani pogled sa retrakcijom očnih kapada“ u kojoj je ovaj znak viđen kod 39% epilepsija temporalnog reznja (50). Mnogi autori opisuju buljenje kao jedan od formi facijalnih alteracija i uglavnom ga vezuju za epilepsiju temporalnog reznja, ali je patofiziološka osnova za ovaj znak nepoznata (Prakash Kotagal, lična komunikacija).

O drugim semiološkim znacima je diskutovano ekstenzivno na ranijim stranicama.

5.3.3.2.4. Analiza odnosa prisustva i lokalizacije epileptogene lezije i postiktalnih semioloških znakova

U našoj analizi sledeći postiktalni semiološki znaci češći su u grupi temporalnih epilepsija: oštećenje receptivnog govora, oštećenje verbalne memorije, oštećenje figuralne memorije, kašalj, unilateralno brisanje nosa, kontralateralno brisanje nosa, psihomotorna agitacija i bez očuvane reaktivnosti tokom napada. Kontralateralna slabost je češća kod ekstratemporalnih epilepsija.

U studiji koja je obuhvatila kliničke karakteristike 29 bolesnika sa fokalnom epilepsijom, kod kojih je registrovana Toddova pareza, samo je kod 4 to bila epilepsija iz temporalnog reznja, dok je kod ostalih epilepsija proisticala iz epileptogenih zona koje su bile situirane u ekstratemporalnim reznjevima (69).

U studiji koja je obuhvatila 30 bolesnika sa mezijalnom temporalnom epilepsijom, 17 bolesnika sa neokortikalnom temporalnom epilepsijom i 40 bolesnika sa ekstratemporalnom epilepsijom, i u kojoj je pregledano ukupno 319 epileptičnih napada, analizirana je učestalost postiktalnog brisanja nosa. Ovaj znak viđen je značajnije češće kod bolesnika sa temporalnom epilepsijom (kod 60%), i, ako se, odigrao unutar 60 sekundi od elektrografskog završetka napada. U ovoj studiji postiktalno brisanje nosa zabeleženo je daleko češće unilateralno, ali je registrovano i kod 20% bolesnika kod kojih je postiktalno brisanje nosa bilo obostrano i 5% kod kojih je ovaj znak lateralizovao isključivo kontralateralno. Zanimljivo je, da je i u slučaju unilateralnog odnosno kontralateralnog brisanja nosa, epilepsija registrovana u temporalnom reznju. Zaključak ovog rada je, da postiktalno brisanje nosa nosi siguran lokalizacioni značaj (temporalni reznj) i u sklopu toga lateralizacioni značaj (unilateralno temporalno), a

kada se ovaj znak, ipak, javi ekstratemporalno (33%) onda je lateralizacioni značaj dubiozan (72).

Postiktalna agitacija nije često registrovana u studijama. U jednoj studiji je pokazano da su bolesnici sa dokazanom „temporalnom plus“ epilepsijom češće bili postiktalno disforični nego bolesnici sa temporalnom epilepsijom (255). Ipak, postiktalna disforija ne znači u pravom smislu reči i postiktalnu agitaciju. Najpre, disforični bolesnici su u gore citiranoj studiji, pre svega, bili ili euforični ili depresivni, dok je agitacija pre svega označavala motorni nemir u postiktalnoj fazi. Sa druge strane, u grupi koja je analizirala statistički znakove samo kod temporalnih epilepsija, motorna agitacija, ali kao iktalni znak bila je vrlo česta (preko 80%) (50). U pokušaju da identifikuju prediktivne faktore postiktalne psihoze kod bolesnika sa fokalnom epilepsijom, autori su pokazali da je ista češća kod ekstratemporalnih u odnosu na temporalne epilepsije, kod bolesnika sa bilateralnim interiktalnim praženjenjima, čestim sekundarnim generalizovanim napadima i anamnezom encefalitisa (256). Dakle, malo je verovatno da postiktalna agitacija predstavlja neku vrstu minornog psihotičnog ispoljavanja, ukoliko su poređenja adekvatna. Verovatno je, s druge strane, da agitacija, a naročito imajući u vidu da je udružena sa oštećenjem receptivnog govora i verbalne memorije označava „odgovor“ na prisustvo ispitivača (u okolnostima dugotrajnog video EEG monitoringa – EEG tehničara), a u sklopu konfuznog stanja. Značaj postiktalne agitacije, nema nikakve sumnje, potrebno je utvrditi u detaljnijim istraživanjima.

5.4. KLASTER I FAKTORSKA ANALIZA SEMIOLOŠKIH ZNAKOVA

5.4.1. Klaster analiza semioloških znakova

5.4.1.1. Klaster analiza semioloških znakova kod mezijalne temporalne epilepsije

Klaster analiza se u statistici koristi za utvrđivanje povezanosti u velikoj grupi sa većim brojem varijabli za koje prethodno nije utvrđena asocijacija. Klaster analiza, stoga, predstavlja vrstu eksplorativne statističke analize. Tačnije, klaster analiza identifikuje sličnost između simptoma. Inicijalno, svaki simptom se podrazumeva kao klaster, a posledično, najbliži simptomi ujedinjuju se u podklaster, dok se ne formira klaster koji obuhvata sve simptome. U našoj analizi je primenjen klaster na najčešćim

znakovima (učestalost preko 10%) u našoj najvećoj grupi – epilepsijom sa lezijom u mezijalnom temporalnom regionu. Kako ova grupa ima reprezentativni uzorak smatramo da je klaster analiza u ovoj grupi verodostojna i komparabilna sa ranijim analizama.

U podgrupi bolesnika sa mezijalnom temporalnom epilepsijom identifikovano je ukupno 4 podklastera: prvi podklaster – epigastrična aura, oroalimentarni automatizmi i bihevioralni arest; drugi podklaster – tonički bilateralni napad, klonički bilateralni napad, kontralateralna verzija, asimetrični klonički napad i vokalizacija; treći podklaster – bihevioralni nemir, okretanje glave i tela unilateralno, kontralateralna distonija, imobilnost ruke kontralateralno, automatizmi ruke unilateralno i bilateralno; i četvrti podklaster koji sadrži tri manja klastera (prvi – cefalična aura, bilateralni automatizmi nogu, automatizmi ruke kontralateralno, asimetrični tonički napad i poslednji klonus bilateralno) (drugi – psihička aura, kontralateralno tonička kontrakcija ruke, crvenilo i verbalizacija) (treći – otvaranje očiju, buljenje, klonički lice i ruka kontralateralno, lice bilateralno klonički).

Zanimljivo je, da podklasteri koji su viđeni u drugim studijama nisu sasvim komparabilni sa našim rezultatima. Naime, u studiji 91 napada kod ukupno 31 bolesnika sa temporalnim epilepsijama pokazana su 4 podklastera (Slika 1.3.). U jednom podklasteru epigastrična aura je udružena sa oroalimentarnim automatizmima (što je identično kao i u našoj analizi), ali i sa iktalnim povraćanjem (nije zabeleženo u našoj analizi kao znak) i repetitivnim pokretima ruku (u našoj analizi ovo je klasifikovano kao bilateralni automatizmi ruku i pripada drugom podklasteru). Buljenje i bihevioralni arest su zabeleženi kao udruženi znaci, uz puni gubitak svesti i toničku kontrakciju lica bilateralno, što nije rezultat naše analize već se većina ovih znakova nalazi u trećem i prvom podklasteru (50). Drugi podklaster u našoj analizi konkretno okuplja sve semiološke znake u delu napada koji je sekundarno generalizovan. Indirektno, ovo potvrđuje dobar kvalitet naše klaster analize. Ovakav nalaz nije ni mogao da bude potvrđen u drugoj studiji jer su u njoj sekundarno generalizovani napadi isključeni (50).

U drugoj studiji u kojoj je klaster načinjen na osnovu znakova koje su u posebne forme upisivali za tu priliku obučeni očevidci uz epigastričnu auru su se udruženo javljali i bihevioralni arest, ali i automatizmi. Međutim, u istoj analizi pokazana je povezanost sa brzim oporavkom i gustatitnom i olfaktivnom aurom (86). Delimično drugačije u

odnosu na naše rezultate, u ovoj studiji je pokazana udruženost bihevioralnog aresta sa oralnim automatizmima (slično kao u našim rezultatima), ali i sa vokalizacijom i vegetativnim znacima (u našim rezultatima neki od ovih znakova su udruženi sa znacima sekundarne generalizacije). Psihična aura je u ovoj studiji povezana sa verzijom glave, bihevioralnim arestom i ređe sa ostalim znacima sekundarne generalizacije, što je drugačije u odnosu na naše rezultate.

U neuroetološkoj analizi, koja je učinjena na ukupno 7 bolesnika, pokazana je jedna sekvenca koja odgovara prvom podklasteru u našoj analizi: napad počinje aurom posle koje se nastavlja bihevioralni arest i oroalimentarni automatizmi (85) (Slika 1.4). Međutim, mora se imati na umu, da je ovakva analiza napravljena na malom broju bolesnika, a sekvenca koja je predstavljena označava amalgam 7 napada kod istog bolesnika.

Naša studija je u pravom smislu klaster analiza i direktno je komparabilna sa studijom sa Klivlendske klinike (50), kako po statističkoj metodologiji, tako i po istraživačkom metodu (video-EEG studija). Klaster analiza koristi dijagrame (dendograme), a druge studije (86,85) koriste drugačiju vizuelnu predstavu („*flowcharts*“) i baziraju se ne donekle drugačijim statističkim metodama. Ipak, kada se uporede tri postojeće studije analize sa našim rezultatima, dolazi se do zaključka da su svi rezultati, iako su uzorci vrlo pouzdani (bolesnici u posthirurškoj remisiji ili dokumenotvane epileptogene lezije) vrlo heterogeni. Tačnije, rezultati prevashodno zavise od varijabli koje se unose u analizu. Ako varijable nisu identične, (a korišćene varijable uglavnom oslikavaju kliničku praksu centara iz kojih dolaze autori), verovatnoća reproduktibilnosti je mala. Dodatni problem, koji se naročito tiče neuroetološke studije, je visoka interindividualna varijabilnost ekspresije ponašanja u epileptičnom napadu, a koja je minimizovana usrednjavanjem simptoma iz više napada u našoj studiji.

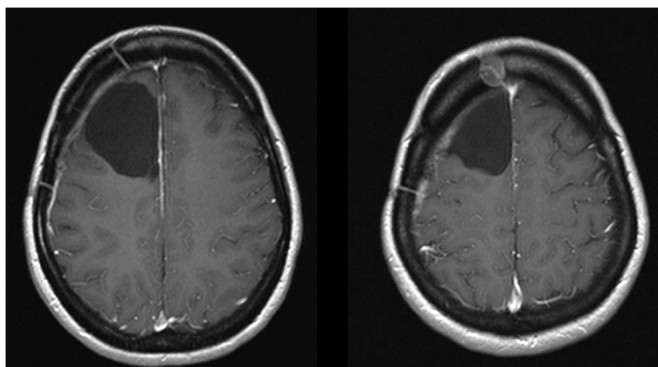
Ukoliko pretpostavimo da je simptomatologija fokalnih napada određena lokalizacijom iktalnog žarišta i obrascem širenja, analiza simptoma u prvoj trećini ili jednoj šestini napada bi trebala da nam kaže, koji su simptomi najbliže povezani i odredi najmanje režanj porekla, dok simptomi druge ili treće trećine najpre govore o širenju iktalnog pražnjenja. Tako npr. kod napada iz okcipitalnog režnja, vizuelna aura je obično prvi simptom, dok su klonički napad ili verzija glave znaci propagacije u

perirolandički region. Dakle, simptomi koji su udaljeni od početka napada manje su zavisni od režnja iz kojeg napad potiče (Grafikon 4.38.). Stoga je u svakom slučaju najvažnije se u analizi fokusirati na aure (ukoliko su prisutne) ili prve semiološke znake.

5.4.1.1. Klaster analiza semioloških znakova kod lateralne temporalne epilepsije

U grupi od 8 varijabli čija je učestalost premašivala 25% utvrđena su dva podklastera: prvi podklaster – cefalična aura, bihevioralni arrest, mimetički automatizmi i klonički napad ruke kontralateralno; drugi podklaster – epigastrična aura, oroalimentarni automatizmi, unilateralni automatizmi ruke i kontralateralno okretanje glave.

Ove podklasterne treba uzeti sa oprezom, s obzirom, da se radi o malom broju bolesnika i varijabli. Prema rasporedu simptoma, očigledno je da se radi o grupisanju na sličan način, kao i kod mezijalne temporalne epilepsije. U ranijem radu, koji se bavio klaster analizom kod temporalne epilepsije, populaciju je sačinjavao 31 bolesnik, koji su u remisiju ušli posle uspešne lobektomije temporalnog režnja. Međutim, u istoj studiji u preoperativnom periodu je pokazano da je iktalni početak invazivnim subduralnim elektrodama viđen kod 22 bolesnika mediobazalno, kod 6 simultano medijalno i lateralno i kod 3 samo lateralno. Dakle, ova studija je obuhvatala epilepsije medijalnog i lateralnog temporalnog režnja. Odatle, verovatno, i sličnost naših rezultata medijalnog i lateralnog regiona. Uzgred, to je, upravo, i problem studija koje se baziraju na populaciji koja u postoperativnom periodu ušla u stabilnu remisiju – zbog opsežnosti resekcije nekada (a naročito u odsustvu lezije) nije poznato iz kog dela su počinjali epileptični napadi (Slika 5.10.).



Slika 5.10. Stanje posle resekcije kod bolesnice sa nelezionom epilepsijom frontalnog režnja. Usled opsežnosti resekcije ne može se sa sigurnošću utvrditi da li je epilepsija kod konkretne bolesnice počinjala iz mezijalnog ili dorzolateralnog frontalnog korteksa (Ljubaznošću Dr Andreasa Alexopoulosa).

5.4.1.1. Klaster analiza semioloških znakova kod dorzolateralne frontalne epilepsije

U grupi od 10 varijabli čija je učestalost premašivala 25% utvrđena su dva podklastera: prvi podklaster – otvaranje očiju, somatosenzorna aura (čitavo telo), cefalična aura, bihejvioralni arest, okretanje glave unilateralno; drugi podklaster – tonički bilateralni napad, klonički bilateralni napad, klonički napad lice bilateralno, vokalizacija i asimetrični tonički bilateralni napad.

Delimično slične rezultate sa našim prvim podklasterom pokazala je klaster analiza napada iz frontalnih režnjeva, gde su u podklasteru identifikovani znakovi bihejvioralni arest i neforsirano okretanje glave, a u drugom podklasteru (od identifikovanih tri) su prikazani znaci sa asimetričnim toničnim bilateralnim napadom i bilateralnim kloničkim napadima lica. Inače, i u ovoj studiji, kao i u studiji temporalnih napada, isključeni su napadi sa sekundarnom generalizacijom (83).

U drugoj studiji pokazano je udruživanje simptoma somatosenzorne aure, vokalizacije, motornog Jacksonovog marša i verzije glave, posle kojih dolazi do sekundarne generalizacije. Takođe, u ovoj studiji je identifikovan još jedan podklaster, koji više odgovara frontalnom režnju, a počinje izraženom motornom agitacijom, koja je kasnije povezana sa toničkom verzijom glave ili brzim oporavkom (86). Nažalost, terminologija u ovoj studiji je ponekada nedovoljno jasna i samim tim je komparacija sa našim, ali i sa drugim studijama, nepoznata.

5.4.1.1. Klaster analiza semioloških znakova kod okcipitalne epilepsije

U grupi od 21 varijabli čija je učestalost premašivala 10% utvrđena su dva podklastera: prvi podklaster – otvaranje očiju, vizuelna aura, epigastrična aura, cefalična aura, bihejvioralni arest, okretanje glave unilateralno, ororalimentarni automatizmi, unilaterelni automatizmi ruke, kontralateralna distonija ruke, verbalizacija; drugi podklaster – tonički bilateralni napad, klonički bilateralni napad, klonički napad lice bilateralno, vokalizacija i asimetrični tonički bilateralni napad.

U ranijim delovima je ekstenzivno diskutovano o semiološkim znacima vezanim za okcipitalni režanj. U našoj klaster analizi, iako na malom broju slučajeva, jasno se demarkiraju početak napada u vidu aure, propagacija u temporalni režanj (bihejvioralni arest, unilateralni automatizmi ruke, kontralateralna distonija ruke, ororalimentarni

automatizmi) i propagacija u frontalni režanj (bilateralni asimetrični tonični napad, vokalizacija, verzija glave i znaci sekundarne generalizacije). Ovo je u apsolutnoj saglasnosti sa ranijim postulatima o okcipitalnoj epilepsiji (15).

5.4.2. Faktorska analiza semioloških znakova

5.4.2.1. Faktorska analiza iktalnih semioloških znakova kod bolesnika sa lezijom u mezijalnom temporalnom regionu

Faktorska analiza je učinjena na 30 varijabli koje su se javile u učestalosti većoj od 10% (od ukupno 76 varijabli). Na osnovu statističke metode, izabrana je četvorofaktorska analiza koja objašnjava 37% kumulativne varijanse.

Slično kao i kod klaster analize prvi faktor koji objedinjuje vokalizaciju, kontralateralnu verziju, bilateralni asimetrični tonički napad, bilateralni tonički i klonički napad, očigledno predstavlja faktor koji stoji u generisanju napada sa sekundarnom generalizacijom. Drugi po značaju izolovani faktor, međutim, teži je za razumevanje i sastoji se od kloničkog napada ruke i lica kontralateralno. Moguće je, da ovaj faktor označava intermedijarni deo između kompleksnog parcijalnog napada i sekundarno generalizovanog toničko-kloničkog napada. Treći izolovani faktor u analizi objedinjuje crvenilo lica, okretanje tela unilateralno i bihejvioralni arest. Crvenilo lica sa tumači kao autonomni znak, ali faktorska analiza nije izdvojila druge moguće znake slične provinijencije. Istini na volju, većina autonomnih znakova je incijalno izbačena iz klaster analize zbog nedovoljne učestalosti. Povezanost ovog autonomnog znaka sa bihejvioralnim arestom, za koji je specifična lokalizacija porekla nepoznata, kao i sa okretanjem tela unilateralno ostaje nejasna. Četvrti faktor stoji iza oroalientarnih automatizama i toničkog napada kontralateralne ruke. I ovo je, krajnje neočekivan nalaz. U „slobodnijoj“ interpretaciji četvrtog faktora potencijalno mogu biti uključeni i cefalična aura i verbalizacija, ali je epigastrična aura, daleko ispod mogućnost da bude udružena sa ovim faktorom.

U celini, rezultate faktorske analize nije moguće jednoznačno interpretirati, a najverovatniji razlog ovoga je arbitrarno uvođenje i isključenje pojedinih varijabli (faktorijabilnost je procenjena na varijablama koje su prešle 10% učestalosti).

5.5. SPECIFIČNA SEMIOLOGIJA

Tokom analize semioloških osobina kod svih analiziranih bolesnika kod jedne bolesnice je identifikovana specifična semiologija koja do sada nije opisana u literaturi.

5.4.1. Sindrom nalik Balintovom kao neobična prezentacija nekonvulzivnog statusa

Fokalni nekonvulzivni epileptični status (FKNES) koji potiče iz ekstratemporalnog režnja je opisan ranije, a frontalni režanj je verovatno načešća lokalizacija ovakvih epileptičnih statusa (257). Tačnije, FKNES poreklom iz frontalnog režnja je klinički i elektrofiziološki dobro dokumentovan (258). Iznenadujuće je da su opisi FNKES poreklom iz posteriornog korteksa vrlo retko iako je površina ovog dela moždane kore značajna (259). Najverovatniji razlog ovakve diskrepance su suptilni i pretežno nemotorni znaci koji potiču iz ovog moždanog regiona. Sindrom nalik Balintovom je u literaturi prvi opis ovakve kliničke manifestacije u sklopu nekonvulzivnog statusa (221).

Negativni iktalni fenomeni izuzev motorne inhibicije, kao što su slepilo ili afazija, su retki. Ovde je opisan slučaj unilateralne (leve) fenomenologije koja odgovara onoj kakva je opisana u Balintovom sindromom, uz levi hemineglekt, što je nastalo kao konsekvencija kontinuiranog epileptičnog pražnjenja u kontralateralnim (desnim) parijetalnim, okcipitalnim i posteriornim temporalnim regionima. Lezija ili disfunkcija u parijetalnom korteksu može se klinički prezentovati u širokom diverzitetu neuropsiholoških simptoma uljučujući i prostornu kogniciju. Najčešći i najteži deficit je sindrom hemineglekta koji se sastoji od neprepoznavanja prostorne prezentacije i pažnje, obično kontralateralno od hemisferne lezije. Ovakav deficit je češći i teži posle povrede desne hemisfere (260). Još jedna, nešto ređa manifestacija koja takođe ima relevantnu lokalizacionu vrednost je optička ataksija, koja se skoro uvek viđa u oštećenju gronjeg parijetalnog lobulusa (261). Optička ataksija (uz okulomotornu apraksiju i simultanagnoziju) sastavni je deo Balintovog sindroma koji je *sensu stricto* posledica bilateralnog oštećenja posteriornog korteksa. I hemineglektov sindrom je bila jedna od priminentnijih opisa samog mađarskog neurologa Balinta, koji je prvi opisao ovaj sindrom. Kritične lezije u Balintovom sindromu su bilateralno i nalaze se u nivou parijetookcipitalne spojnice, dok je u hemineglektu u pitanju lezija temporoparijtalne

spojnice. Ipak, ovakva anatomska distinkcija nije sasvim precizna i bihevioralna preklapanja ova dva sindroma su sasvim očigledna (262).

U dodatku, ovaj slučaj dodatno potvrđuje da fluorodeoksiglukoza (18F) pozitronska emisiona tomografija (PET) može biti vrlo korisna u boljem razumevanje međugre između suptilnih lezija mozga, kliničkih manifestacija FNKES i lokalizacije iktalnih pražnjenja. U ređim slučajevima, kada je iktalni EEG odsutan, hipermetabolizam viđen na PET-u može da ukaže na epileptičnu prirodu suptilnih kliničkih manifestacija (263).

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu sveobuhvatne analize podataka, dobijenih minucioznom obradom, daju se izvesti sledeći zaključci:

1. Period ispitivanja i populacija bolesnika: U periodu između 01.08.2009. godine i 30.04.2012. godine obrađeno je 180 bolesnika sa fokalnom epilepsijom, kod kojih su snimljeni napadi u Jedinici za dugotrajni video-EEG monitoring, Centra za epilepsije, Klinike za neurologiju Kliničkog Centra Srbije. Ovi bolesnici čine 58% svih bolesnika upućenih na ovu dijagnostičku proceduru.

2. Demografske karakteristike analizirane populacije: Prosečna starost bolesnika sa fokalnom epilepsijom, kod kojih su snimljeni napadi tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa, je 34 godine, bez razlike u polnoj distribuciji. Epilepsija u ovoj populaciji traje 20 godina, a kod 45% bolesnika epilepsija je počela pre 10. godine života. Epilepsija ranije počinje kod žena u analiziranoj populaciji. Osećaj lupanja srca i crvenilo lica su češći semiološki znaci kod muškaraca. Verzija glave kontralateralno se češće javlja u starijoj populaciji, a mlađi bolesnici češće imaju Toddovu parezu. Bolesnici koji imaju hipokampusnu sklerozu su stariji u odnosu bolesnike koji nemaju epileptogenu leziju i kod njih bolest traje duže nego kod bolesnika koji imaju fokalnu kortikalnu displaziju ili koji nemaju leziju, u trenutku obavljanja dugotrajnog video-EEG monitoringa.

3. Kliničke osobine bolesnika: Bolesnici sa fokalnom epilepsijom tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa najčešće imaju 5 epileptičnih napada u ukupnom trajanju procedure. Sekundarno generalizovani toničko-klonički napadi čine 10% svih napada snimljenih tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa, a kod 12% bolesnika sa fokalnom epilepsijom zabeleženi su isključivo sekundarno generalizovani toničko-klonički napadi. Bolesnici bez epileptogene lezije najčešće imaju isključivo sekundarno generalizovane toničko-kloničke napade. Bolesnici sa fokalnom epilepsijom imaju ispodprosečnu inteligenciju (IQ 90). Bolesnici sa perinatalnom traumom značajnije češće imaju nižu prosečnu inteligenciju u odnosu na grupa sa drugim faktorima rizika. Prosečno trajanje epileptičnog napada tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa je 1 minut i 30 sekundi, a trajanje sekundarno generalizovanog toničko-kloničkog napada je

1 minut i 20 sekundi. Febrilne konvulzije su najčešći faktor rizika i viđaju se kod skoro jedne četvrtine bolesnika. Febrilne konvulzije su značajnije češće udružene sa hipokampusnom sklerozom. Epigastrična aura i bihevioralni arest su češći u grupi bolesnika sa febrilnim konvulzijama kao faktorom rizika. Kod bolesnika sa traumom glave, praćenom gubitkom svesti, epilepsija počinje značajnije kasnije u odnosu na grupe sa drugim faktorima rizika. Oko 90% bolesnika sa fokalnom farmakorezistentom epilepsijom, kod kojih je učinjena resektivna procedura, nema napade 20 meseci posle operacije.

4. Epileptogena lezija: Ukupno 70% bolesnika sa fokalnom epilepsijom kod kojih su snimljeni epileptični napadi tokom dugotrajnog video-EEG monitoringa ima epileptogenu leziju viđenu na visoko-rezolutnoj magnetnoj rezonanci glave. Hipokampusna skleroza je najčešća pojedinačna lezija u grupi fokalnih epilepsija (46%), a praćena je fokalnom kortikalnom displazijom (22%). Kod 8% bolesnika sa hipokampusnom sklerozom, bolest je bilateralna. Region u mozgu, u kojem je epileptogena lezija smeštena najčešće, je mezijalni temporalni režanj (66%), praćen okcipitalnim režnjem (9%), lateralnim temporalnim režnjem (6%) i frontalnim dorzolateralnim režnjem (6%). Epileptogene lezije su češće u levoj hemisferi (56%) bez statističke značajnosti. Bolesnici sa lezijom u mezijalnom temporalnom regionu su stariji u odnosu na bolesnike sa lezijom u drugim delovima mozga ili bolesnike koji nemaju leziju. Kod bolesnika sa hipokampusnom sklerozom broj napada je veći u proseku u odnosu na druge podgrupe. U grupi bolesnika sa hipokampusnom sklerozom, epileptični napadi traju duže u odnosu na epileptične napade kod bolesnika sa fokalnom kortikalnom displazijom. Oštećenje receptivnog govora i oštećenje verbalne memorije su značajnije češći kada je epileptogena lezija locirana u levoj hemisferi. Iktalni semiološki znaci se javljaju podjednako često kod bolesnika sa lezijom u levoj i desnoj hemisferi.

5. Semiološki znaci (učestalost i korelacije): Bihevioralni arest i oroalimentarni automatizmi su najčešći semiološki znaci kod fokalnih epilepsija i ima ih skoro polovina ovih bolesnika. Bihevioralni arest je znak koji se javlja u prvoj polovini napada, a oroalimentarni automatizmi se javljaju u drugoj polovini napada. Epigastrična aura je najčešća pojedinačna aura, koja se viđa kod jedne četvrtine bolesnika sa fokalnom epilepsijom. Ovi semiološki znaci javljaju se udruženo sa 7 semioloških

znakova u epileptičnom napadu. Najčešći postiktalni znaci su oštećenje receptivnog govora, oštećenje verbalne memorije, oštećenje figuralne memorije, unilateralno brisanje nosa i odsustvo reaktivnosti tokom napada ($\geq 30\%$).

5a. Semiološki znaci (temporalna epilepsija – korelacije): U grupi bolesnika sa lezijom u mezijalnom temporalnom režnju od ukupno 76 semioloških znakova najčešće aure su epigastrična, psihička i cefalična aura, udruženo sa bihevioralnim arestom, bihevioralnim nemirom, automatizimima ruke unilateralno, okretanjem glave unilateralno, distonijom ruke kontralateralno, vokalizacijom i oroalimentarnim automatizmima ($\geq 30\%$). Bolesnici sa levom hipokampusnom sklerozom imaju značajnije slabija postignuća na testovima verbalne memorije i oštećenje receptivnog govora postiktalno. Bolesnici sa desnom hipokampusnom sklerozom imaju značajnije češće kašalj i pijenje vode postiktalno. Sledeći semiološki znaci su češći kod bolesnika sa hipokampusnom sklerozom: epigastrična aura, oroalimentarni automatizmi, bihevioralni nemir i unilateralno okretanje glave. U grupi sa lateralnom temporalnom epilepsijom je ukupno zabeleženo 32 semiološka znaka od kojih su cefalična aura, oroalimentarni automatizmi, bihevioralni arest i klonički napad ruke kontralateralno česti ($\geq 30\%$). Auditivna aura, hipermoorni napad i automatski hod su značajnije češći u ovoj grupi u odnosu na mezijalnu temporalnu epilepsiju. Češći znaci u temporalnim epilepsijama u odnosu na ekstratemporalne i nelezione su: epigastrična aura, psihička aura, oroalimentarni automatizmi, automatizmi ruke unilateralno i unilateralno okretanje glave i tela. Semiološki znaci koji su češći kod ekstratemporalnih epilepsija u odnosu na temporalne i nelezione su: somatosenzitivna aura i vizuelna aura. Sledeći postiktalni znaci su češći kod temporalnih epilepsija: oštećenje receptivnog govora, oštećenje verbalne memorije, oštećenje figuralne memorije, kašalj i unilateralno brisanje nosa. Kontralateralna slabost je češća kod ekstratemporalnih epilepsija.

5b. Semiološki znaci (insula – korelacije): U grupi bolesnika sa lezijom u insuli je zabeleženo 22 semiološka znaka, ali su strangulaciona aura, hipersalivacija, kontralateralna piloerekcija, iktalnog pljuvanje i automatizmi čitavog tela značajnije češći u ovoj grupi, u odnosu na druge ekstratemporalne lezije epilepsije.

5c. Semiološki znaci (okcipitalni reŝanj – korelacije): U grupi bolesnika sa lezijom u okcipitalnom reŝnju od 36 semioloških znakova najčešća aura je vizuelna, udružena sa bihejvioralnim arestom, verbalizacijom, okretanjem glave unilateralno, oroalimentarnim automatizmima, automatizmima ruke unilateralno, vokalizacijom, verzijom glave kontralateralno, asimetričnim toničkim napadom, toničkim i kloničkim bilateralnim napadom ($\geq 30\%$).

5d. Semiološki znaci (nelezioni epilepsije – korelacije): U grupi bolesnika bez epileptogene lezije napad najčešće počinje iz spavanja otvaranjem očiju, udruženo sa bihejvioralnim arestom, vokalizacijom, verzijom glave kontralateralno, asimetričnim toničkim napadom, toničkim i kloničkim bilateralnim napadom ($\geq 30\%$). Kod ovih bolesnika najčešće nema interiktalne epileptiformne abnormalnosti. Sledeći semiološki znaci se viđaju značajnije češće kod nelezionih epilepsija u odnosu na temporalne ili ekstratemporalne epilepsija: otvaranje očiju (napad iz spavanja), vokalizacija, tonički bilateralni napad i kontralateralno okretanje tela.

6. Klaster semioloških znakova prema epileptološkoj leziji raspoređenoj u pojedinim reŝnjevima: Kod bolesnika sa mezijalnom temporalnom epilepsijom izdvaja se 4 podklastera semioloških znakova od kojih je jedan sačinjen od epigastrične aure, bihejvioralnog aresta i oroalimentarnih automatizama, drugi od okretanja glave i tela unilateralno i kontralateralne imobilnosti ili distonije uz bihejvioralni nemir i unilateralne automatizme ruke, treći od psihičke aure, cefaličke aure, crvenila lica, verbalizacije, buljenja, bilateralnih automatizama nogu i asimetričnog toničkog napada i poslednji od semioloških znakova vezanih za sekundarnu generalizaciju. Kod bolesnika sa lateralnom temporalnom epilepsijom izdvajaju se dva podklastera: 1) epigastrična aura, oroalimentarni automatizmi, automatizmi ruke unilateralno i okretanja glave kontralateralno i 2) cefalična aura, bihejvioralni arest, mimetički automatizmi i klonički napad ruke kontralateralno. Kod bolesnika sa dorzolateralnom frontalnom epilepsijom izdvajaju se dva podklastera: 1) otvaranje očiju, cefalična aura, somatosenzorna aura (čitavo telo), bihejvioralni arest i okretanje glave unilateralno i 2) asimetrični bilateralno tonički napad uz semiološke znake sekundarne generalizacije. Kod bolesnika sa okcipitalnom epilepsijom izdvajaju se dva velika podklastera: 1) vizuelna aura, cefalična aura, kontralateralno okretanje glave, bihejvioralni nemir, koji u sebi sadrži

manji podklaster epigastrične aure, oroalimentarnih automatizmi, distonija ruke kontralateralno i automatizmi ruke unilateralno i 2) semiološki znaci koji sačinjavaju sekundarnu generalizaciju.

7. Iktalni EEG: Postoji visoko značajna korelacija lateralizacije epileptogene lezije i lateralizacije iktalnog EEG-a. Postoji 9 puta veća verovatnoća da je lezija situirana na istoj strani na kojoj je lateralizovan iktalni EEG. Iktalni EEG je vrlo retko nelateralizovan (3%) a najčešće je lokalizovan u frontalnom, frontotemporalnom ili temporalnom regionu (85%). Prestanak govora tokom epileptičnog napada je češći kada je iktalni EEG lateralizovan levo. Verbalizacija je češća kada je iktalni EEG lateralizovan desno. Oštećenje receptivnog govora, oštećenje ekspresivnog govora, oštećenje verbalne memorije, disleksija i stanje bez očuvane responzivnosti tokom napada su postiktalni semiološki znaci koji se javljaju češće kada je iktalni EEG lateralizovan levo. Kašalj je češći kada je iktalni EEG lateralizovan desno.

7. LITERATURA

1. Jasper H, Penfield W. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little: Brown & Co; 1954.
2. Panayiotopoulos C. *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. Oxfordshire: Blendon Medical Publishing; 2005.
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989; 30: p. 389-399.
4. Munari C, Quarato P, Kahane P. Gelastic and dacrystic seizures. In Luders H, Noachtar S, editors. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. Livingstone: Churchill; 2000. p. 458-467.
5. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42: p. 796-803.
6. Lado F, Moshe S. How do seizures stop? *Epilepsia*. 2008; 49(10): p. 1651-64.
7. Lothman E. Seizure circuits in the hippocampus and associated structures. *Hippocampus*. 1994; 4(3): p. 286-290.
8. Meldrum B. Anatomy, physiology, and pathology of epilepsy. *Lancet*. 1990; 336: p. 231-234.
9. Laut A, Chugani H. Molecular and diffusion tensor imaging of epileptic networks. *Epilepsia*. 2008; 49(Suppl. 3): p. 15-22.
10. Lothman E. Functional anatomy: a challenge for the decade of the brain.. *Epilepsia*. 1991; 32(Suppl. 5): p. S3-13.
11. Götz-Trabert K, Hauck C, Wagner K, Fauser S, Schulze-Bonhage A. Spread of ictal activity in focal epilepsy. *Epilepsia*. 2008; 49(9): p. 1594-1601.
12. Spencer S, Marks D, Katz A, Kim J, Spencer D. Anatomic correlates of interhippocampal seizure propagation time. *Epilepsia*. 1992; 33(5): p. 862-873.
13. Norden A, Blumefeld H. The role of subcortical structures in human epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2002; 3: p. 219-231.
14. Kotagal P, Luders H, Morris H, Dinner D, Wyllie E, Godoy J, et al. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology*. 1989; 39: p. 196-201.
15. Williamson P, Thadani V, Darcey T, Spencer D, Spencer S, Mattson R. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns, and results of surgery. *Ann Neurol*. 1992; 31(1): p. 3-13.
16. Browning R. Role of the brain stem reticular formation in tonic-clonic seizures: lesion and pharmacological studies. *FASEB*. 1985; 44: p. 2425-2431.
17. Wikipedia. [Online].; 2011 [cited 2011 June 02. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Semiotics>.
18. Jackson J. Convulsive spasm of the right hand and arm preceding epileptic seizures. *Med Times Gazette*. 1863; 3: p. 110-111.
19. Kellinghaus C, Luders H. The symptomatogenic zone - general principles. In Luders H, editor. *Textbook of epilepsy surgery*. London: Informa Healthcare; 2008. p. 423-431.

20. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001; 124: p. 1683-1700.
21. Loddenkemper T, Kotagal P. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2005; 7: p. 1-17.
22. Tuxhorn I, Kerdar M. Somatosensory auras. In Luders H, Noachtar S, editors. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 286-97.
23. Nair D, Najm I, Bulacio J, Luders H. Painful auras in focal epilepsy. *Neurology*. 2001; 57: p. 700-702.
24. Bernasconi A, Andermann F, Bernasconi N, Reutens D, Dubeau F. Lateralizing value of peri-ictal headache: A study of 100 patients with partial epilepsy. *Neurology*. 2001; 56: p. 130-132.
25. Foldvary N, Acharya V, Luders H. Auditory auras. In Luders H, Noachtar S, editors. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 304-312.
26. Clarke D, Otsubo H, Weiss S, Chitoku S, Chuang S, Logan W, et al. The significance of ear plugging in localiyation-related epilepsy. *Epilepsia*. 2003; 44(12): p. 1562-1567.
27. De Graaf J, Liegois-Chauvel C, Vignal jP, Chauvel P. Electrical stimulation of the auditorz cortex. In Luders H, Noachtar S, editors. *Epileptic seiyuers: pathophysiology and clinical semiology*. Philadelphia: Churchil Livingstone; 2000. p. 228-236.
28. Loddenkemper T, Kellinghaus C, Gandjour J, Nair D, Najm I, Bingaman W, et al. Localiaying and lateraliying value of ictal piloerection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: p. 879-883.
29. Lam E, Worrell G, Laughlin R. Semiologz of the rare seizure subtype piloerection. *Archives of Neurology*. 2010; 67(12): p. 1524-1527.
30. Baumgartner C, Groppe G, Lautmezer F, Aull-Watschinger S, Pataraiia E, Feucht M, et al. Ictal urinary urge indikcates seizure onset in the nondominant temporal lobe. *Neurology*. 2000; 55(3): p. 432-434.
31. Loddenkemper T, Foldvary N, Raja S, Neme S, Luders H. Ictal urinary urge: Further evidence for lateralization to the nondominant hemisphere. *Epilepsia*. 2003; 44(1): p. 124-126.
32. Blok B, Willemsen A, Holstege H. A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain*. 1997; 120: p. 111-121.
33. Janszky J, Szucs A, Halasz P, Borbely C, Hollo A, Barsi P, et al. Orgasmic aura originates from the right hemisphere. *Neurology*. 2002; 58: p. 302-304.
34. Tiihonen J, Kuikka J, Kupila J, Partenen K, Vainio P, Airaksinen J, et al. Increase in cerebral blood flow of right prefrontal cortex in man during orgasm. *Neurosci Lett*. 1994; 170(2): p. 241-143.
35. Strzelczyk A, Nowak M, Bauer S, Reif P, Oerter W, Knake S, et al. Localizing and lateralizing value of ictal flatulence. *Epilepsy Behav*. 2010; 17: p. 278-282.
36. Penfield W, Faulk M. The insula: further observation on its function. *Brain*. 1955; 78: p. 445-470.
37. Wyllie E, Luders H, Morris H, Lesser R, Dinner D. The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology*. 1986; 36: p. 606-611.
38. Chee M, Kotagal P, Van Ness P, Gragg L, Murphy D, Luders H. Lateralizing signs in intractable partial epilepsy: blinded multiple-observer analysis. *Neurology*. 1993; 43: p. 2519-2525.
39. Bravais L. *Recherche sur les symptomes et le traitement de l'Épilepsie Hémiplegique*. Paris:

Faculté de Médecine de Paris; 1827.

40. Gallmetzer P, Lautmezer F, Serles W, Assem-Hilger E, Spatt J, Baumgartner C. Postictal paresis in focal epilepsies: incidence, duration, and causes: a video-EEG monitoring study. *Neurology*. 2004; 60: p. 2160-2164.
41. Hamer H, Luders H, Knake S, Fritsch B, Oertel W, Rosenow F. Electrophysiology of focal clonic seizures in humans: a study using subdural and depth electrodes. *Brain*. 2003; 126: p. 547-555.
42. Lautmezer F, Woginger S, Antoni E, Seidl B, Baumgartner C. Asymmetric ending of secondarily generalized seizures: a lateralizing sign in TLE. *Neurology*. 2002; 59: p. 1252-1254.
43. Werhahn K, Noachtar S, Arnold S, Pfander M, Henkel A, Winkler P, et al. Tonic seizures: their significance for lateralization and frequency in different focal epileptic syndromes. *Epilepsia*. 2000; 41(9): p. 1153-1161.
44. Kotagal P, Bleasel A, Kankirawatana P, Moorijani B, Rubycki L. Lateralizing value of asymmetric tonic limb posturing observed in secondary generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*. 2000; 41: p. 457-462.
45. Ebner A, Dinner D, Noachtar S, Luders H. Automatism with preserved responsiveness: a lateralizing sign in psychomotor seizures. *Neurology*. 1995; 45: p. 61-65.
46. Remillard G, Andermann F, Rhi-Sausi A, Robbins N. Facial asymmetry in patients with temporal lobe epilepsy: a clinical sign useful in the lateralization of temporal epileptogenic foci. *Neurology*. 1977; 27: p. 109-114.
47. Cascino G, Luckstein R, Sharbrough F, Jack JC. Facial asymmetry, hippocampal pathology and remote symptomatic seizures: a temporal lobe epileptic seizures. *Neurology*. 1993; 43: p. 725-727.
48. Hopf H, Muller-Forrel W, Hpf N. Localization of emotional and volitional facial paresis. *Neurology*. 2003; 60: p. 426-431.
49. Voss N, Davies N, Boop F, Montouris G, Hermann B. Spitting automatism in complex partial seizures: a nondominant temporal localizing sign. *Epilepsia*. 1999; 40: p. 114/116.
50. Kotagal P, Luders H, Williams G, Nichols T, McPherson J. Psychomotor seizures of temporal lobe onset: Analysis of symptom clusters and sequences. *Epilepsy Res*. 1995; 20: p. 49-67.
51. Devinsky O, Frasca J, Pacia S, Luciano D, Paraiso J, Doyle W. Ictus emeticus: further evidence of nondominant temporal involvement. *Neurology*. 1995; 45: p. 1158-60.
52. Kramer R, Luders H, Goldstick L. Ictus emeticus: further evidence of nondominant temporal involvement. *Neurology*. 1988; 38: p. 1048-1052.
53. Schauble B, Britton J, Mullan B, Watson J, Sharbrough F, Marsch W. Ictal vomiting in association with temporal lobe seizures in a left hemisphere language-dominant patient. *Epilepsia*. 2002; 43: p. 1432-1435.
54. Pool J. The visceral brain of the man. *J Neurosurg*. 1954; 11: p. 45-63.
55. Benbadis S, Kotagal P, Klem G. Unilateral blinking: a lateralizing sign in partial seizures. *Neurology*. 1996; 46(1): p. 45-48.
56. Ongerboer D. Corneal reflex latency in lesions of the lower postcentral region. *Neurology*. 1981; 31: p. 701-707.
57. Kaplan P, Tusa R. Neurophysiologic and clinical correlations of epileptic nystagmus. *Neurology*. 1993; 43: p. 2508-2514.
58. Hecaen H, Gastaut H, Bancaud J, Rebutat-Deschamps M. Clinical and EEG aspects of the problem of cortical localization. In Schaltenbrand G, Woosley C, editors. *Cerebral*

- localization and organization. madison: University of Wisconsin Press; 1964. p. 67-93.
59. Komatsu H, Wurtz R. Modulation of pursuit eye movements by stimulation of cortical areas MT and MST. *J Neurophysiol.* 1989; 62: p. 31-47.
 60. Schiff D, Cohen B, Raphan T. Nystagmus induced by stimulation of the nucleus of the optic tract in the monkey. *Exp Brain Res.* 1988; 70: p. 1-14.
 61. Noachtar S, Luders H. Focal akinetic seizures as documented by electroencephalography and video recordings. *Neurology.* 1999; 53: p. 427-429.
 62. Serafetinides E, Falconer M. Speech disturbances in temporal lobe epilepsy: a study in 100 epileptic patients submitted to anterior temporal lobectomy. *Brain.* 1963; 86: p. 333-346.
 63. Koerner M, Laxer K. Ictal speech, postictal language dysfunction, and seizure lateralization. *Neurology.* 1988; 38: p. 634-638.
 64. Penfield W, Rasmussen T. Vocalization and arrest of speech. *Arch Neurol Psychiatry.* 1949; 61: p. 21-27.
 65. Schaffler L, Luders H, Beck G. Quantitative comparison of language deficit produced by extraoperative electrical stimulation of Broca's, Wernicke, and basal temporal language areas. *Epilepsia.* 1996; 37: p. 463-475.
 66. Janszky J, Fogarasi A, Jokeit H, Ebner A. Are ictal vocalizations related to the lateralization of frontal lobe epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 69: p. 244-247.
 67. Gabr M, Luders H, Dinner D, Morris H, Wyllie E. Speech manifestation in lateralization of temporal lobe seizures. *Ann Neurol.* 1989; 25: p. 82-87.
 68. Bancaud J, Talarach J. Clinical semiology of frontal lobe seizures. *Adv Neurol.* 1992; 57: p. 3-58.
 69. Kellinghaus C, Kotagal P. Lateralizing value of Todd's palsy in patients with epilepsy. *Neurology.* 2004; 62: p. 289-291.
 70. Yarnell P. Todd's paralysis: a cerebrovascular phenomenon? *Stroke.* 1975; 6: p. 301-303.
 71. Privitera M, Morris G, Gilliam F. Postictal language assessment and lateralization of complex partial seizures. *Ann Neurol.* 1991; 30: p. 391-396.
 72. Hirsch L, Lain A, Walczak T. Postictal nosewiping lateralizes and localizes to the ipsilateral temporal lobe. *Epilepsia.* 1998; 39(9): p. 991-997.
 73. Leutmezer F, Serles W, Lehrner J, Patariaia E, Zeiler K, Baumgartner C. Postictal nose wiping: a lateralizing sign in temporal lobe complex partial seizures. *Ann Neurol.* 1991; 30: p. 391-396.
 74. Wennberg R. Electroclinical analysis of postictal noserubbing. *Can J Neurol Sci.* 2000; 27: p. 131-136.
 75. Devinsky O, Kelley K, Yacubian E, Sato S, Kufta K, Theodore W, et al. Postictal behavior: A clinical and subdural electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1994; 51(3): p. 254-259.
 76. Benbadis S. Tongue biting as lateralizing sign in partial epilepsy. *Seizure.* 1996; 5: p. 175-176.
 77. Remillard G, Andermann F, Gloor P, Olivier A, Martin J. Water-drinking as ictal behavior in complex partial seizures. *Neurology.* 1981; 31: p. 117-124.
 78. Trinka E, Walser G, Unterberger I, Luef G, Benke T, Bartha L, et al. Peri-ictal water drinking lateralizes seizure onset to the nondominant temporal lobe. *Neurology.* 2003; 60: p. 873-876.
 79. Helmstadter C, Elger C, Lendt M. Postictal courses of cognitive deficits in focal epilepsies.

- Epilepsia. 1994; 35: p. 1073-1078.
80. Penfield W, Jasper H. Epilepsy and Functional Anatomy of the Brain Penfield W, Jasper H, editors. Boston: Little Brown; 1954.
 81. Schule S, McIntyre C, Luders H. General principles of cortical mapping and electrical stimulation. In Luders H, editor. Textbook of epilepsy surgery. London: Informa Healthcare; 2008. p. 963-977.
 82. Tao J, Ray A, Hawes-Ebersole S, Ebersole J. Intracranial EEG substrates of scalp EEG interictal spikes. *Epilepsia*. 2005; 46(5): p. 669-76.
 83. Kotagal P, Arunkumar G, Hammel J, Mascha E. Complex partial seizures of frontal lobe onset statistical analysis of ictal semiology. *Seizure*. 2003; 12: p. 268-281.
 84. Jehi L, Najm I, Bingaman W, Khandwala F, Widdess-Walsh P, Moriss H, et al. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 2006; 66(12): p. 1938-40.
 85. Dal-Col M, Terra-Bustamante V, Velasco T, Oliveira J, Sakamoto A, Garcia-Cairasco N. Neuroethology application for the study of human temporal lobe epilepsy: From basic to applied science. *Epilepsy Behav*. 2006; 8: p. 149-160.
 86. Manford M, Fish D, Shorvon S. An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain*. 1996; 119(1): p. 17-40.
 87. Blanke O. Out of body experiences and their neural basis. *BMJ*. 2004; 329(7480): p. 1414-5.
 88. Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, et al. Terminology and clasification of the cortical dysplasias. *Neurology*. 2004; 62: p. S2-S8.
 89. Chamberlain W, Cohen M, Gyure K, Kleinschmidt-DeMasters B, Perry A, Powell S, et al. Interobserver and intraobserver reproducibility in focal cortical dysplasia (malformation of cortical devolopment). *Epilepsia*. 2009; 50(12): p. 2593-2598.
 90. Hamer H, Knake S. The epileptogenic lesion: generali principles. In Luders H, editor. Textbook of epilepsy surgery. London: Informa UK Ltd; 2008. p. 711-716.
 91. Sammaritano M, de Lotbinière A, Andermann F, Olivier A, Gloor P, Quesney L. False lateralization by surface EEG of seizure onset in patients with temporal lobe epilepsy and gross focal cerebral lesions. *Ann Neurol*. 1987; 21(4): p. 361-9.
 92. Wyler A, Hermann B, Richey E. Results of reoperation for failed epilepsy surgery. *J Neurosurg*. 1989; 71(6): p. 815-9.
 93. Palmini A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: results of surgical treatment. *Ann Neurol*. 1991; 30(6): p. 750-7.
 94. Knake F, Rosenow F, Grant P. Post-processing of the magnetic resonance imaging to better define structural abnormalities. In Luders H, editor. Textbook of epilepsy surgery. London: Informa Healthcare; 2008. p. 764-770.
 95. Huppertz H, Grimm C, Fauser S. Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal crotical dysplasia by voxel based 3D MRi analysis. *Epilepsy Res*. 2005; 67: p. 35-50.
 96. Ristić A, Ostojić J, Kozić D, Vojvodić N, Popović L, Janković S, et al. Hippocampal metabolic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: 3D multivoxel spectroscopy study. *J Neurol Sci*. 2011; 305((1-2)): p. 139-142.
 97. Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, Beuvon F, Landre E, Devaux B, et al. 1FDG-PET imporves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical diysplasias. *Neurology*. 2010; 75: p. 2168-2179.

98. Luders H, Noachtar S. Atlas and Classification of Electroencefalography Philadelphia, London, Toronto, Sydney: W.B. Saunders Company; 2000.
99. Eccher M, Nair D. The irritative zone: general principles. In Luders H, editor. Textbook of epilepsy surgery. London: Informa Healthcare; 2008. p. 544-560.
100. Hamer H. Noninvasive electroencephalography evaluation of the irritative zone. In Luders H, editor. Textbook of epilepsy surgery. London: Informa Healthcare; 2008. p. 512-530.
101. Gregory R, Oates T, Merry R. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993; 86: p. 75-77.
102. Sam M, So E. Significance of epileptiform discharges in patients without epilepsy in community. *Epilepsia.* 2001; 42: p. 1273-1278.
103. Stuve O, Dodrill C, Homes M, Miller J. The absence of interictal spikes with documented seizures suggest extratemporal epilepsy. *Epilepsia.* 2001; 42(6): p. 778-771.
104. Ristic A, Alexopoulos A, Bingaman W, Najm I. Absence of interictal scalp EEG findings in central lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2010; 51(Suppl. 4): p. 25.
105. Ristic A, Alexopoulos A, So N, Wong C, Najm I. Parietal lobe epilepsy: the great imitator among focal epilepsies. *Epileptic Disord.* 2012; 14: p. 22-31.
106. Foldvary N, G K, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Luders H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology.* 2001; 57(11): p. 2022-2028.
107. Engel JJ, Van Ness P, Rasmussen T. Outcome in respect to epileptic seizures. In Engel Jj, editor. *Surgical treatment of epilepsies.* 2nd ed. New York: Raven Press; 1993. p. 609-621.
108. Berg A, Berkovic S, Brodie M, Buchhalter J, Cross H, Van Emde Boass W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia.* 2010; 51(4): p. 676-685.
109. Luders H, Noachtar S. Atlas and classification of electroencephalography Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2000.
110. Theodore W, Porter R, Albert P, Kelley K, Bromfield E, Devinsky O, et al. The secondary generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology.* 1994; 44: p. 1403-1407.
111. Rorden C. MRICro. [Online].; 2000 [cited 2012 January 14. Available from: <http://www.cabiatl.com/mricro/mricro/mricro.html#Introduction>.
112. Ashburner J, Friston K. Human Brain Function. [Online].; 2004 [cited 2012 Jan 15. Available from: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/books/hbf2/pdfs/Ch3.pdf>.
113. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage.* 2002; 15(1): p. 273-289.
114. Society AE. Guideline twelve: guidelines for long-term monitoring for epilepsy American Electroencephalographic Society. *J Clin Neurophysiol.* 1994; 11: p. 88-110.
115. Dohesberger J, Walser G, Unierberger I, Seppi K, Kuchukhidze G, Larch J, et al. Video-EEG monitoring: Safety and adverse events in 507 consecutive patients. *Epilepsia.* 2011; 52(3): p. 443-52.
116. Mohan K, Markan O, Salanova V. Diagnostic utility of video-EEG monitoring in paroxysmal events. *Acta Neurol Scand.* 1996; 94: p. 320-325.
117. Eisenman L, Attarian H, Fessler A, Vahle V, Gilliam F. Self reported seizure frequency and time to first event in the seizure monitoring unit. *Epilepsia.* 2005; 46(5): p. 664-668.
118. Robinson A, Pitivanuvath N, Abou-Khalil B, Wang L, Shi Z, Azar N. Predictors of nondiagnostic epilepsy monitoring study and yield of repeat study. *Epilepsy & Behavior.*

- 2011; 21: p. 76-79.
119. Ghougassian G, d'Souza W, Cook M, O'Brien T. Evaluating the utility of inpatient video-EEG monitoring. *Epilepsia*. 2004; 45(8): p. 928-32.
 120. Claus S, Velis D, van Emde Boas W. Antiepileptic drugs withdrawal in presurgical evaluation: advantages, disadvantages, and guidelines. In Luders H, editor. *The textbook of epilepsy surgery*. London: Informa Healthcare; 2008. p. 580-601.
 121. Zen D, Chen C, Shih Y, Guo Y, Liu L, Yu H, et al. Antiepileptic drug withdrawal in patients with temporal lobe epilepsy undergoing presurgical video-EEG monitoring. *Epilepsia*. 2001; 42(2): p. 251-55.
 122. Jenssen S, Gracely E, Sperling M. How do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia*. 2006; 47: p. 1499-1503.
 123. Gilliam F, Kuzniecky R, Meador K, Martin R, Sawrie S, Viikinsalo M, et al. Patient-oriented outcome assessment after temporal lobectomy for refractory epilepsy. *Neurology*. 1999; 53(4): p. 687-94.
 124. Wiebe S, Blume W, Girvin J, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001; 345: p. 311-318.
 125. Spencer S, Berg A, Vickrey B. Predicting long term outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology*. 2005; 65: p. 912-8.
 126. Hauser W, Kurland L. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia*. 1975; 16(1): p. 1-66.
 127. Engel JJ, McDermott M, Wiebe S, Langfitt J, Stern J, Dewar S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012; 307(9): p. 922-30.
 128. Kanno S, Unnikrishnan J, Kumar S, Sarma S, Radhakrishnan K. Risk factors for epilepsy: A population based case-control study in Kerala, southern India. *Epilepsy and Behaviour*. 2009; 16: p. 56-83.
 129. Rocca W, Sharbrough F, Hauser W, Annegers J, Shounberg B. Risk factors for complex partial seizures: a population based case control study. *Annals Neurology*. 1987; 21: p. 22-31.
 130. Ogunniyi A, Osuntokun B, Bademosi O, Adeuia A, Shounberg B. Risk factors for epilepsy: case control study in Nigerians. *Epilepsia*. 1987; 28: p. 280-285.
 131. Jackson G, Badawy R. Selecting patients for epilepsy surgery: Identifying a structural lesion. *Epilepsy and Behaviour*. 2011; 20: p. 182-189.
 132. Berg A, Vickrey B, Langfitt J, Sperling M, Waltzak T, Shinnar S, et al. The multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. *Epilepsia*. 2003; 44: p. 1425-1433.
 133. Siegel A, Jobst B, Thadani V, Rhodes C, Lewis P, Roberts D, et al. Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: presurgical evaluation and surgical outcome in 43 patients. *Epilepsia*. 2001; 42: p. 883-888.
 134. Scott C, Fish D, Smith S, Free S, Stevens J, Thompson D, et al. Presurgical evaluation of patients with epilepsy and normal MRI: role of scalp video-EEG telemetry. *JNNP*. 1999; 66: p. 69-71.
 135. Bien C, Synay M, Wagner J, Clusmann H, Becker A, Urbach H. Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory MRI negative epilepsy. *Archives of Neurology*. 2009; 66: p. 1491-1499.
 136. Munari C, Berta E, Francione S, Tassi L, Lo Russo G, Mai R, et al. Clinical ictal symptomatology and anatomical lesion: their relationship in severe partial epilepsy.

- Epilepsia. 2000; 41 (Suppl 5): p. S18-S36.
137. Lopez-Martinez M, Gonzales-Martinez J, Jehi L, Kotagal P, Warbel A, Bingaman W. Epilepsy surgery of the temporal lobe in pediatric population: a retrospective analysis. *Neurosurgery*. 2012; 70: p. 684-92.
 138. Eriksson S, Nordborg C, Rydenhag B, Malmgren K. Parenchymal lesions in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: dual and multiple pathology. *Acta Neurol Scand*. 2005; 112: p. 151-156.
 139. Kim D, Lee S, Nam H, Chu K, Chung C, Lee S, et al. Epilepsy with dual pathology: Surgical treatment of cortical dysplasia accompanied by hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2010; 51: p. 1429-35.
 140. Duncan J. Imaging and epilepsy. *Brain*. 1997; 120: p. 339-77.
 141. Risinger M. Is surgical treatment indicated in patients with bitemporal. In Lueders H, Comair Y, editors. *Epilepsy Surgery*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 959-969.
 142. Widdess-Walsh P, Diehl B, Najm I. Neuroimaging of focal cortical dysplasia. *J Neuroimag*. 2006; 16: p. 185-196.
 143. Wyllie E, Comair Y, Kotagal P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol*. 1998; 44: p. 740-48.
 144. Villani F, D Inceri L, Granata T, Battaglia T, Vitali P, Chiapparini L, et al. Epileptic and imaging findings in perinatal hypoxic ischemic encephalopathy with ulegyria. *Epilepsy Research*. 2003; 55: p. 235-243.
 145. Krsek P, Jahodova A, Maton B, Jayakar P, Dean P, Korman B, et al. Low grade focal cortical dysplasia is associated with prenatal and perinatal brain injury. *Epilepsia*. 2010; 51: p. 2440-8.
 146. Fay-McClymont T, Hrabok M, Sherman E, Hader W, Connolly M, Akdag S, et al. Systematic review and case series of neuropsychological functioning after epilepsy surgery in children with dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNET). *Epilepsy Beh*. 2012; 23: p. 481-6.
 147. Blumcke I, Hildebrandt M. Pathology of neurocutaneous abnormalities, vascular abnormalities: post-infectious and post-traumatic pathologies associated with epilepsy. In Lueders H, editor. *Textbook of epilepsy surgery*. London: Informa Healthcare; 2008. p. 1359-62.
 148. Telles-Zenteno J, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long term outcome in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*. 2007; 130: p. 334-45.
 149. Kral T, von Lehe M, Podlogar M, Bien C, Elger C. Focal cortical dysplasia: long term seizure outcome after surgical treatment. *JNNP*. 2007; 78: p. 853-6.
 150. Tramo M, Loftus W, Thomas C, Green R, Mot L, Gazzaniga M. Surface area of human cerebral cortex and its gross morphological subdivisions: in vivo measurements in monozygotic twins suggest differential hemisphere effect of genetic factors. *J Cognitive Neurosci*. 1995; 7: p. 292-302.
 151. Popovic L, Vojvodic N, Ristic A, Bascarevic V, Sokic D, Kostic V. Ictal Dystonia and Secondary Generalization in Temporal Lobe Seizures. *Epilepsy Beh*. in press.
 152. Stuve O, Dodrill C, Holmes M, Miller J. The absence of interictal spikes with documented seizures suggests extratemporal epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42: p. 778-81.
 153. Baumgartner C, Lindinger G, Ebner A, Aull S, Serles W, Olbrich A, et al. Propagation of interictal epileptic activity in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1995; 45: p. 118-22.

154. Elger C, Helmstaedter C, Kurthen M. Chornic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol.* 2004; 3: p. 663-70.
155. Janszky J, Jokeit H, Heminemann D, Schultz R, Woermann F, Ebner A. Epileptic acitivity influences the speech organization in the medial temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2003; 126: p. 2043-51.
156. Kwan P, Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000; 342: p. 314-9.
157. Kwan P, Aryimanoglou A, Berg A, Brodie M, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010; 51: p. 1069-77.
158. Salanova V, Markand O, Worth R. Longitudinal follow-up in 145 patients with medically refractory temporal lobe epilepsy treated surgically between 1984 and 1995. *Epilepsia.* 1999; 40: p. 1417-23.
159. Hoffmann J, Elger C, Kleefuss-Lie A. Lateralizing value of behavioral arrest in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Beh.* 2008; 13: p. 634-6.
160. Maillard L, Vignal J, Gavaret M, Guye M, Biraben A, McGonigal A, et al. Semiologic and electrophysiologic correlation in temporal lobe seizure suntypes. *Epilepsia.* 2004; 45: p. 1590-9.
161. Pacie C, Devinsky O, Perrine K. Clinical features of neocortical temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 1996; 40: p. 724-30.
162. Escueta A, Bascal V, TD. Complex partial seizures on closed circuit television and EEG: a study of 691 attacks in 79 patients. *Ann Neurol.* 1982; 11: p. 292-300.
163. Lux S, Kurthen M, Helmstaedter C, Hartje W, Reuber M, Elger C. The localiazing value of ictal consciousness and its contituent functions A video EEG study in patients with focal epilepsy. *Brain.* 2002; 125: p. 2691-8.
164. Bianchin M, Sakamoto A. Complex motor seizures: localiazing and lateralizing value. In Lueders H, editor. *Textbook of epilepsy surgery.* London: Informa; 2009. p. 462-485.
165. Henkel A, Noachtar S, Pfander M, Luders H. The localizing value of the abdominal aura and its evolution A study of focal epilepsies. *Neurology.* 2002; 58: p. 271-6.
166. Nakken K, Solaas M, Kjeldsen M, Friis M, Pelock J, Corey L. The occurence and characteristics of aura in a large epilepsy cohort. *Acta Neurol Scand.* 2008; 23: p. 209-13.
167. Nair D, Luders H. Cephalic and whole body auras. In Luders H, Noachtar S, editors. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 355-60.
168. Isnard J, Guent M, Sindou M, Maugueire F. Clinical manifestation od insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia.* 2004; 45: p. 1079-90.
169. Williamson P, ,Boon P, Thadani V, Darcey T, Spencer D, Spencer S, et al. Parietal lobe epilepsy: Diagnostic considerations and results of surgery. *Ann Neurol.* 1992; 31: p. 193-201.
170. Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, Olivier T, Quesney L. Parietal lobe epilepsy: Clinical manifestation and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain.* 1995; 118: p. 607-627.
171. Bancaud J, Talairach J, Bonis A. *la stereoencephalographic dans l-epilepsie* Paris: Masson; 1965.
172. Rona S. Auras: Localiazing and lateralizing value. In Luders H, editor. *Textbook of epilepsy surgery.* London: Informa; 2009. p. 430-47.
173. Usui N, Mihara T, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Umeoka S, et al. Early seizure

- propagation from the occipital lobe to medial temporal structures and its surgical implication. *Epileptic Disorders*. 2008; 10: p. 260-5.
174. Ajmone-Marsan C, Ralston B. *The epileptic seizure. Its functional morphology and diagnostic significance* Springfield: Charles C Thomas; 1957.
 175. Takeda A, Bancaud J, Talairach J, Bonis A, Bordas-Ferrer M. A propos des acces epileptiques d origine occipitale. *Revue Neurologique*. 1969; 12: p. 123-34.
 176. Wetjen N, March W, Meyer F, Cascino G, So E, Britton J, et al. Intracranial electroencephalography seizure onset patterns and surgical outcomes in nonlesional extratemporal epilepsy. *J Neurosurg*. 2009; 110: p. 1147-1152.
 177. Delacour J. Neurobiology of consciousness: an overview. *Behav Brain Res*. 1997; 85: p. 127-41.
 178. Blum D, Eskola J, Bortz J, Fisher R. Patient awareness of seizures. *Neurology*. 1996; 47: p. 260-4.
 179. Milner B. Intellectual functions of the temporal lobes. *Psychol Bull*. 1954; 51: p. 42-62.
 180. Leutmezer F, Baumgartner C. Postictal signs of lateralizing and localizing significance. *Epileptic Disord*. 2002; 4: p. 43-8.
 181. Fakhoury T, Abou-Khallil B, Peguero E. Differentiating clinical features of right and left temporal seizures. *Epilepsia*. 1994; 35: p. 1038-44.
 182. Gilliam F, Albertson B. Identifying epilepsy surgery candidates in the outpatient clinic. *Epilepsy Behav*. 2011; 20: p. 156-59.
 183. Choi H, Carlino R, Heiman G, Hauser W, Gilliam F. Evaluation of duration of epilepsy prior to temporal lobe epilepsy surgery during the past two decades. *Epilepsy Res*. 2009; 86: p. 224-7.
 184. Holmes M, Dodrill C, Wilkus R, Ojemann L, Ojemann G. Is partial epilepsy progressive? Ten year follow-up of EEG and neuropsychological changes in adults with partial seizures. *Epilepsia*. 1998; 39: p. 1189-93.
 185. Ostrom K, Smeets-Schouten A, Kruitwagen L, Boudewyn Peters A, Jennekens-Schinkel A. Not only a matter of epilepsy: early problems of cognition and behaviour in children with epilepsy only. A prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. *Pediatrics*. 2003; 112: p. 1338-1344.
 186. Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2052922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet*. 1998; 352: p. 1970-73.
 187. Hesdorffer D, Logroscino G, Benn E, Katri N, Cascino G, Hauser W. Estimating risk for developing epilepsy A population based study in Rochester, Minnesota. *Neurology*. 2011; 76: p. 23-27.
 188. Scott C, Fish D, Smith S, Free S, Stevens J, Thompson P, et al. Presurgical evaluation of patients with epilepsy and normal MRI: role of scalp video-EEG telemetry. *J Neurol Neurosurg Psy*. 1999; 66: p. 69-71.
 189. McGonigal A, Bartolomei F, Regis J, Guye M, Gavaret M, Trebuchon-De Fonseca A, et al. SEEG in presurgical assessment of MRI-negative epilepsy. *Brain*. 2007; 130: p. 3169-3181.
 190. Lee S, Lee S, Kim K, Hong K, Lee D, Ching C. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol*. 2005; 58: p. 525-32.
 191. Afra P, Jouny C, Bergey G. Duration of complex partial seizures: an intracranial EEG study. *Epilepsia*. 2007; 65: p. 1-8.
 192. Ademolekun B, Jouny C, Franaszczuk P, Bergey G. Does antiepileptic drug withdrawal affect partial seizure duration. *Epilepsia*. 2004; 45(Suppl 7): p. 58.

193. Yen D, Chen C, Shih Y. Antiepileptic drug withdrawal in patients with temporal lobe epilepsy undergoing presurgical video-EEG monitoring. *Epilepsia*. 2001; 42: p. 251-5.
194. Rasmussen T. Characteristics of a pure culture of frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1983; 24: p. 482-93.
195. Laskowitz D, Sperling M, French J, O Connor M. The syndrome of frontal lobe epilepsy: characteristics and surgical management. *Neurology*. 1995; 45: p. 780-7.
196. Harvey A, Hopkins I, Bowe J, Cook D, Sheild L, Berkovic S. Frontal lobe epilepsy: clinical seizure characteristics and localization with ictal 99m TcHMPAO SPECT. *Neurology*. 1993; 43: p. 1966-80.
197. Walczak T, Scheuer M, Resor S. Prevalence and features of epilepsy without interictal epileptiform discharges. *Neurology*. 1993; 43: p. 287.8.
198. Padley T. Interictal epileptiform discharges: discrimination characteristics and clinical correlations. *Am J EEG Technol*. 1980; 20: p. 101-19.
199. Pillai J, Sperling M. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47 (Suppl 1): p. 14-22.
200. Cooper R, Winter A, HJ C. Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1965; 18: p. 217-28.
201. Tao J, Ray A, Hawes-Ebersole S, Ebersole J. Intercranial EEG substrates of scalp EEG interictal spikes. *Epilepsia*. 2005; 46: p. 669-76.
202. Pillai J, Sperling M. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47(Suppl 1): p. 14-22.
203. Jokeit H, Daamen M, Zang H, Janszky J, Ebner A. Seizures accelerate forgetting in patients with left-sided temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001; 57: p. 125-6.
204. Gloor P. *The temporal lobe and the limbic system* New York: Oxford University Press; 1997.
205. Mogeson G, Stevanson J. Drinking induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus. *Exp neurol*. 1967; 17: p. 119-27.
206. Benarroch E. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc*. 1993; 68: p. 988-1001.
207. Van Ness P, Marotta J, Kucera A, Klem G, Chee M. Postictal cough is a sign of temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1993; 43: p. A273-274.
208. Wennberg R. Postictal coughing and noserubbing coexist in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001; 56: p. 133-4.
209. Fauser S, Wuvver Y, Gierschner C, Schulze-Bonhage A. The localizing and lateralizing value of ictal/postictal coughing in patients with focal epilepsies. *Seizure*. 2004; 13: p. 403-10.
210. Annegers J, Hauser W, Coan S, Rocca W. A population-based study of seizures after traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 1998; 338: p. 20-4.
211. Christensen J, Pedersen M, Pedersen C, Sidenius P, Olsen J, Vestergaard M. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults. *Lancet*. 2009; 373: p. 1105-10.
212. Luders H. Mesial temporal sclerosis. In Luders H, editor. *Textbook of epilepsy surgery*. London: Informa; 2009. p. 249-52.
213. Bonelli S, Lurger S, Zimprich F, Stogmann E, Assem-Hilger E, Baumgartner C. Clinical seizure lateralization in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48: p. 517-23.

214. Holopainen I, Valtonen M, Komu M. Proton spectroscopy in children with epilepsy and febrile convulsions. *Pediatr Neurol.* 1998; 19: p. 93-9.
215. Kellinghaus C, Loddenkemper T, Dinner D, Lachhwani D, Luders H. Seizure semiology in the elderly: a video analysis. *Epilepsia.* 2004; 45: p. 263-7.
216. Fogarasi A, Tuxhorn I, Janszki J, Janszki I, Rasonyi G, Kelemen A, et al. Age dependent seizure semiology in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2007; 48: p. 1697-702.
217. Benbadis S. Special seizures: localizing and lateralizing value. In Luders H, editor. *Textbook of epilepsy surgery.* London: Informa; 2009. p. 488-493.
218. Luders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia.* 1998; 39: p. 1006-13.
219. So E. Value and limitation of seizure semiology in localizing seizure onset. *J Clin Neurophysiol.* 2006; 23: p. 353-7.
220. O Dwyer R, Silva Cunha J, Vollmar C, Luders H. Lateralizing significance of quantitative analysis of head movements before secondary generalization of seizures of patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2007; 48: p. 524-30.
221. Ristic A, Marjanovic I, Brajkovic L, Wolgamuth B, Odalovic S, Lavrnica S, et al. Balint like syndrome as an unusual representation of non-convulsive status epilepticus. *Epileptic Disorders.* 2012; 14(1): p. 80-84.
222. Joo E, Hong S, Han H, Tae W, Kim J, Han S, et al. Postoperative alteration of cerebral glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2005; 128: p. 1802-10.
223. Bouilleret V, Dupont S, Spelle L. Insular cortex involvement in mesiotemporal lobe epilepsy: a PET study. *Ann Neurol.* 2002; 51: p. 202-8.
224. LoGalbo A, Sawrie S, Roth D, Kuzniecky R, Knowlton R, Faught E, et al. Verbal memory outcome in patients with normal preoperative verbal memory and left mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Behav.* 2005; 6: p. 337-41.
225. Puce A, Allison T, Asgari M, Gore J, McCarthy G. Differential sensitivity of human visual cortex to faces, letter strings, and textures: A functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci.* 1996; 16: p. 5205-15.
226. Petersen S, Fox P, Posner M, Mintun M, Raichle M. Positron emission tomography studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature.* 1988; 331: p. 585-9.
227. Eccles J. The brain and the unity of conscious experience. In Eccles J, editor. *The 19th Arthur Stanley Eddington Memorial Lecture; 1965; Cambridge: Cambridge University Press.*
228. Bauer S, Hamer H, Rosenow F. Premotor and central lobe epilepsy. In Luders H, editor. *Textbook of epilepsy surgery.* London: Informa; 2009. p. 263-76.
229. Jobst B, Williamson P, Neuschwander T. Secondarily generalized seizures in mesial temporal lobe epilepsy: clinical characteristics, lateralizing signs, and associations with sleep-awake cycle. *Epilepsia.* 2001; 42: p. 1279-81.
230. Unnwongse K, Lachhwani D, Tang-Wai R, Matley K, O Connor T, Nair D, et al. Oral automatisms induced by stimulation of the mesial frontal cortex. *Epilepsia.* 2009; 50: p. 1620-3.
231. Fried I, Spencer D, Spencer S. The anatomy of epileptic auras: focal pathology and surgical outcome. *J Neurosurg.* 1995; 83: p. 60-6.
232. Chee M, Kotagal P, Van Ness P, Gragg L, Murphy D, Luders H. Lateralizing signs in intractable partial epilepsy: blinded multiple-observer analysis. *Neurology.* 1993; 43: p. 2519-25.
233. Kernan J, Devinsky O, Luciano D, Vazques B, Perrine B. Lateralizing significance of the

- pattern of head movement. *Neurology*. 1993; 43: p. 1308-10.
234. Bleasel A, Kotagal P, Kankirawatana P, Rybicki L. Lateralizing value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *Epilepsia*. 1997; 38: p. 186-74.
 235. Jayakar P, Duchowny M, Resnick T, Alvarez L. Ictal head deviation: lateralizing significance of the pattern of head movements. *Neurology*. 1992; 42: p. 1989-92.
 236. Fish D, Gloor P, Quesney F, Olivier A. Clinical responses to electrical brain stimulation of the temporal and frontal lobes in patients with epilepsy. *Brain*. 1993; 116: p. 397-414.
 237. Bartolomei F, Barbeau E, Gavaret M, Chauvel P. Cortical stimulation study of the role of rhinal cortex in déjà vu and reminiscence of memories. *Neurology*. 2004; 63: p. 858-64.
 238. Dupont S, Semah F, Boon P. Association of ipsilateral motor automatisms and contralateral dystonic posturing: a clinical features differentiating medial from neocortical temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 1999; 56: p. 927-32.
 239. Talarach J, Bancaud J. The cingulate gyrus and human behaviour. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1973; 34: p. 45-52.
 240. Dupont S, Semah F, Baulac M, Samson Y. The underlying pathophysiology of ictal dystonia in temporal lobe epilepsy: and FDG-PET study. *Neurology*. 1998; 51: p. 1289-92.
 241. Marks WJ, Laxer K. Semiology of temporal lobe seizures: value in lateralizing the seizure focus. *Epilepsia*. 1998; 39: p. 721-6.
 242. Janszky J, Pannek H, Fogarasi A. Prognostic factors for surgery of neocortical temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2006; 15: p. 125-32.
 243. Bien C, Benninger F, Urbach H, Elger C. Localizing value of epileptic visual auras. *Brain*. 2000; 128: p. 1209-25.
 244. Luders H, Lesser R, Dinner D. The second sensory area in humans: evoked potential and electrical stimulation studies. *Ann Neurol*. 1985; 2: p. 177-84.
 245. Döbesberger J, Ortler M, Unterberger I, Walser G, Falkenstetter T, Bodner T, et al. Successful surgical treatment of insular epilepsy with nocturnal hypermotor seizures. *Epilepsia*. 2008; 49: p. 159-62.
 246. Loddenkemper T, Kellinghaus C, Gandjour J, Nair D, Najm I, Bingaman W, et al. Localizing and lateralizing value of ictal piloerection. *J Neurol Neurosurg Psych*. 2004; 75: p. 879-83.
 247. Stefan H, Pauli E, Kerling F. Autonomic auras: left hemispheric predominance of epileptic generators of cold shivers and goose bumps. *Epilepsia*. 2002; 43: p. 41-5.
 248. Freeman R, Schachter S. Autonomic epilepsy. *Semin Neurol*. 1995; 15: p. 158-66.
 249. Rheimes S, Ryvlin P, Scherer C, Minotti L, Hoffmann D, Guenet M, et al. Analysis of clinical patterns and underlying epileptogenic zones of hypermotor seizures. *Epilepsia*. 2008; 49: p. 2030-40.
 250. Nobili L, Francione S, Mai R, Tassi L, Cardinale F, Castana L, et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy: intracerebral recordings of paroxysmal motor attacks with increasing complexity. *Sleep*. 2003; 26: p. 883-6.
 251. Alexopoulos A, Tandon N. basal frontal lobe epilepsy. In Luders H, editor. *Textbook of epilepsy surgery*. London: Informa; 2009. p. 285-312.
 252. Gupta A, Jeavons P, Hughes R, Covanis A. Aura in temporal lobe epilepsy: clinical and electroencephalographic correlation. *JNNP*. 1983; 46: p. 1079-83.
 253. Clarke D, Otsubo H, Weiss S, Chitoku S, Chuang S, Logan W, et al. The significance of ear plugging in localization related epilepsy. *Epilepsia*. 2003; 44: p. 1562-67.

254. Hausser-Hauw C, Bancaud J. Gustatory hallucinations in epileptic seizures. Electrophysiological, clinical and anatomical correlates. *Brain*. 1987; 110: p. 339-59.
255. Barba C, Barbati G, Minotti L, Hoffmann D, Kahane P. Ictal clinical and scalp-EEG findings differentiating temporal lobe epilepsies from temporal "plus" epilepsies. *Brain*. 2007; 130: p. 1957-67.
256. Alper K, Kuzniecky R, Carlson C, Barr W, Vorkas C, Petel J, et al. Postictal psychosis in partial epilepsy: a case-control study. *Ann Neurol*. 2008; 63: p. 602-10.
257. Williamson P, Spencer D, Spencer S, Novelly R, Mattson R. Complex partial status epilepticus: a depth electrode study. *Ann Neurol*. 1985; 18: p. 647-654.
258. Thomas P, Zifkin B, Migneco O, Lebrun C, Darcourt J, Andermann F. Nonconvulsive status epilepticus of frontal origin. *Neurology*. 1999; 52: p. 1174-83.
259. Yilmaz A, Uluc K, Oguz K, Saygi S. Epilepticus nystagmus in a patient with nonconvulsive status epilepticus. *Seizure*. 2004; 13: p. 183-6.
260. Cicek M, Gitelman D, Hurley R, Nobre A, Mesulam M. Anatomical physiology of spatial extinction. *Cereb Cortex*. 2007; 17: p. 2892-8.
261. Auerbach S, Alexander M. Pure agraphia and unilateral optic ataxia associated with a left superior parietal lobule lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981; 44: p. 430-2.
262. Rizzo M, Vecera S. Nosological entities? Psychoanatomical substrate of Balint's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72: p. 162-78.
263. Stayman A, Abou-Khalil B. FDG-PET in the diagnosis of complex partial status epilepticus originating from the frontal lobe. *Epilepsy Behav*. 2011; p. 721-4.
264. Wieser H. *Electroclinical Features of the Psychomotor Seizures* Stuttgart, London: Fischer G, Butterworths & Co; 1983.
265. Salanova V, Andermann F, Olivier A, Rasmussen T, Quesney L. Occipital lobe epilepsy: electroclinical manifestation, electrocorticography, cortical stimulation and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991. *Surgery of occipital lobe epilepsy*. *Brain*. 1992; 115(6): p. 1655-1680.
266. Damasio H, Damasio A. *Lesion Analysis in Neuropsychology* New York: Oxford; 1989.

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Aleksandar J. Ristić zaposlen je na poziciji lekara specijaliste u Centru za epilepsije i poremećaje spavanja Klinike za neurologiju. Na Klinici za neurologiju radi od 2005. godine. Specijalistički staž iz neurologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu obavio je od 2000. do 2005. godine kada je položio specijalistički ispit. Od 1999. do 2005. godine obavljao je poslove asistenta na predmetu neurologija na Medicinskom fakultetu u Prištini. Na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2004. godine odbranio je magistarsku tezu pod nazivom "Kliničko-morfološke karakteristike bolesnika sa hemibalizmom" pod mentorstvom akademika Vladimira S. Kostića. Medicinski fakultet u Prištini završio je 1998. godine sa prosečnom ocenom 9,67. Bio je saradnik je na projektima osnovnih istraživanja pod rukovodstvom akademika Vladimira S. Kostića od 2000. do 2006. godine (br projekta 101988) i od 2006. do 2010. godine (br projekta 145057) Ministarstva za nauku i životnu sredinu Republike Srbije. Usavršavanja: Research Fellowship – Cleveland Clinic (Mentorstvo: Dr Imad Najm) – Epilepsija; hirurgija epilepsije; EEG; invazivni EEG; neuroimage postprocessing (Cleveland, OH USA), 2009-2010; Observership – Univeristätssklinik für Neurologie (Mentorstvo: Prof. Eugen Trinka) – Epilepsija; hirurgija epilepsije; EEG (Innsbruck, Austrija), 2008; Observership – Universitätsklinik für Epileptologie (Mentorstvo: Prof. Christian Bien) – Epilepsija; hirurgija epilepsije (Bonn, Nemačka), 2006. Nagrade: Stipendija Republičke fondacije za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka; nagrada Srpskog lekarskog društva za najboljeg studenta (1998. godina); nagrada za najbolji poster na 35. Internacionalnom dunavskom simpozijumu (2003. godina), druga godišnja nagrada Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije (2005. godina); nagrada za poster (top 10%) Američke akademije epileptologa (2010. godina). Član je Izvršnog odbora Društva za Neuronauke Srbije. Obavlja funkciju člana Predsedništva i blagajnika Društva Neurologa Srbije. Govori engleski i nemački jezik Oženjen je i otac dve kćerke.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Aleksandar J. Ristić

broj upisa _____

Izjavljujem

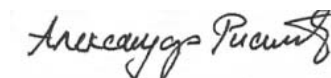
da je doktorska disertacija pod naslovom

“Korelacija obrazaca ponašanja fokalnih epileptičnih napada i lokalizacije epileptogene lezije”

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 10.10.2012.

Potpis doktoranda



Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora: Aleksandar J. Ristić

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada: “Korelacija obrazaca ponašanja fokalnih epileptičnih napada i lokalizacije
epileptogene lezije”

Mentor: Prof. Dr Dragoslav Sokić

Potpisani Aleksandar J. Ristić

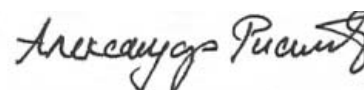
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam
predao za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora
nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom
katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 10.10.2012.

Potpis doktoranda



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Korelacija obrazaca ponašanja fokalnih epileptičnih napada i lokalizacije epileptogene lezije”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

- ① Autorstvo
2. Autorstvo -nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

U Beogradu, 10.10.2012.

Potpis doktoranda

