Izostanak epileptičkih napadaja nakon selektivne amigdalohipokampektomije

Njirić, Niko

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:620800

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Niko Njirić

Izostanak epileptičkih napadaja nakon selektivne amigdalohipokampektomije

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Niko Njirić

Izostanak epileptičkih napadaja nakon selektivne amigdalohipokampektomije

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurokirurgiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Gorana Mraka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Kratice

CA – Cornu ammonis (*Ammonov rog*)
DALY – Disability-adjusted life year (*godina života prilagođena na onesposobljenost*)
EEG – Elektroencefalogram
ERSET – Early Randomized Surgical Epilepsy Trial
FAS – Focal aware seizure (*fokalni napadaj s održanom svjesnosti*)
FBTCS – Focal to bilateral tonic-clonic seizure (*fokalni napadaj s prijelazom u bilateralni toničko-klonički*)
FIAS – Focal impaired awareness seizure (*fokalni napadaj s gubitkom svijesti*)
GBD – Global burden of disease (*globalno opterećenje bolešću*)
HIA – Hippocampal internal architecture (*unutrašnja hipokampalna arhitektura*)
HS – Hipokampalna skleroza
ILAE – International League Against Epilepsy (*Međunarodna liga protiv epilepsije*)
MAP – Morphometric analysis program (*program za morfometrijsku analizu*)
MCA – Middle cerebral artery (*arteria cerebri media*)
MRI – Magnetic resonance imaging (*magnetna rezonanca*)
mTLE – Mesial temporal lobe epilepsy (*mezijalna temporalna epilepsija*)
MTS – Mesial temporal sclerosis (*mezijalna temporalna skleroza*)
NNT – Number needed to treat (*broj osoba koje treba liječiti da bi se ostvario promatrani ishod)*
nTLE – Neocortical temporal lobe epilepsy (*neokortikalna temporalna epilepsija*)
OETA – Opća endotrahealna anestezija
PET – Positron emission tomography (*pozitronska emisijska tomografija*)
PHD – Patohistološka dijagnostika
QOLIE – Quality of life in epilepsy (kvaliteta života oboljelih od epilepsije)
RCT – Randomized controlled trial (*Randomizirani kontrolirani klinički pokus*)
SA – Selektivna amigdalohipokampektomija
SNP – Single nucleotide polymorphism (*polimorfizam jednog nukleotida*)
SPECT – Single-photon emission tomography (*jednofotonska emisijska tomografija*)
SUDEP – Sudden unexpected death in epilepsy (*iznenadna neočekivana smrt u epilepsiji*)
T - Tesla
TLE – Temporal lobe epilepsy (*epilepsija temporalnog režnja*)
WHO – World health organization (*Svjetska zdravstvena organizacija*)

Sadržaj

1. Sažetak ..... **v**

2. Summary ..... **vi**

3. Zahvale ..... **vii**

4. Uvod **1**

4.1 Epilepsija **1**

4.1.1 Definicija epileptičkog napadaja i epilepsije 1

4.1.2 Klinička klasifikacija epilepsije 1

4.1.3 Etiologija epilepsije 3

4.1.4 Epidemiologija epilepsije 3

4.1.5 Indikacija za razmatranje kirurškog liječenja 4

4.2 Mezijalna temporalna skleroza **5**

4.2.1 Epidemiologija 5

4.2.2 Etiologija hipokampalne skleroze 5

4.2.3 Patofiziologija epilepsije kod MTS 5

4.2.4 Histološki nalaz 6

4.2.5 Slikovni nalaz 9

4.2.6 Klinička slika 11

5. Metode **12**

5.1 Cilj rada **12**

5.2 Bolesnici **12**

5.3 Preoperativna dijagnostička obrada **12**

5.4 Podaci o kirurškom zahvatu **13**

5.5 Opis kirurške tehnike selektivne amigdalohipokampektomije **13**

5.6 Klasifikacija ishoda prema Engelu i ILAE **14**

5.7 Rukovođenje prikupljenim podacima i metode statističke analize **15**

6. Rezultati **16**

6.1 Deskriptivna statistika **16**

6.2 Analiza korelacija **20**

7. Rasprava **21**

7.1 Usporedba rezultata s podacima iz literature **21**

7.2 Nedostaci istraživanja **23**

8. Zaključak **23**

9. Literatura **24**

10. Životopis **29**

Izostanak epileptičkih napadaja nakon selektivne amigdalohipokampektomije

Niko Njirić

1. Sažetak

Epilepsija je česta neurološka bolest koja pogađa oko 0.6-1% svjetske populacije. Otprilike jedna trećina oboljelih ne uspijeva postići izostanak epileptičkih napadaja korištenjem antiepileptičkih lijekova. U takvih je bolesnika nužno provesti dijagnostičku obradu kako bi se ustanovio mogući strukturni uzrok epilepsije i farmakorezistencije. Najčešći uzrok ovakvog oblika bolesti jest mezijalna temporalna skleroza, stanje karakterizirano gubitkom piramidalnih neurona u hipokampusu. Kliničku sliku epilepsije s mezijalnim temporalnim ishodištem karakterizira pojava viscerosenzornih auri, njušnih fenomena i oroalimentarnih automatizama. Kirurške tehnike liječenja ovog stanja su mnoge, a jedna od poštednijih je selektivna amigdalohipokampektomija, kod koje se odstranjuju hipokampus, amigdala i parahipokampalni girus. U ovom radu obrađeni su podaci 76 bolesnika operiranih ovom kirurškom tehnikom putem transsilvijskog pristupa te je analiziran ishod operacijskog liječenja. U 51(67.1%) bolesnika je postignut ishod potpunog izostanka napadaja, a smanjenje broja lijekova je postignuto u 33 (43.4%) bolesnika nakon operacije. Ovi podaci ukazuju na to da je selektivna amigdalohipokampektomija djelotvorna tehnika kirurškog liječenja epilepsije. U bolesnika s farmakorezistentnim oblikom epilepsije je nužno ovaj modalitet liječenja primijeniti što ranije, budući da se u velikom postotku slučajeva postiže izostanak epileptičkih napadaja, a samim time i bitno poboljšanje zdravstvenog stanja bolesnika te sprječavanje daljnjeg propadanja kognitivnih funkcija.

Ključne riječi: epilepsija, ishodi izostanka napadaja, kirurgija epilepsije, mezijalna temporalna skleroza, selektivna amigdalohipokampektomija

Seizure-free outcome after selective amygdalohippocampectomy

Niko Njirić

2. Summary

Epilepsy is a common neurological disease, affecting approximately 0.6-1% of the global population. About one-third of epilepsy patients do not achieve seizure freedom with the use of antiepileptic drugs. It is necessary to perform a diagnostic work-up in these patients, in order to determine the existence of a potential structural cause of epilepsy and pharmacoresistancy. The most common cause of this condition is mesial temporal sclerosis, characterized by a loss of piramidal cells in the hippocampus. Signs and symptoms of epilepsy with a mesial temporal lobe focus include: viscerosensory auras, olfactory phenomena and oroalimentary automatisms. There are multiple surgical techniques available for treatment of this disease. Selective amygdalohippocampectomy is one of the most sparing among them. It involves the removal of the hippocampus, amygdala and the parahippocampal gyrus. This study analyses the outcomes of 76 patients who were surgically treated with the aforementioned technique, via a transsylvian approach. Seizure freedom was achieved in 51(67.1%) patients. A decrease in the number of antiepileptic drugs was achieved in 33 (43.4%) patients. This data suggests selective amygdalohippocampectomy is an efficient technique of surgical epilepsy treatment. It is imperative to evaluate patients with pharmacoresistant epilepsy as soon as possible, since surgery provides seizure freedom in a large percentage of cases, thereby enhancing the health of these individuals and halting further deterioration of cognitive functions.

Key words: epilepsy, epilepsy surgery, mesial temporal sclerosis, selective amygdalohippocampectomy, seizure outcome

3. Zahvale

Zahvaljujem se doc. dr. sc. Goranu Mraku na mentorskom radu i na korisnim savjetima tokom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se dr. Vlatku Šulentiću na podacima o bolesnicima, korištenim u ovom radu.

Zahvaljujem se dr.sc. Antoniji Jakovčević na slikama histološkog preparata hipokampusa.

Zahvaljujem se prijatelju Filipu Lončariću na pomoći prilikom statističke obrade podataka.

Zahvaljujem se svima koji su me podržavali tokom studija na Medicinskom fakultetu.

4. Uvod

4.1 Epilepsija

4.1.1 Definicija epileptičkog napadaja i epilepsije

Epileptički napadaj je prolazna pojava znakova ili simptoma uzrokovanih abnormalnom neuronalnom aktivnošću. Epilepsija (od grčke riječi επιλαμβάνειν (*epilambanein*) što znači osvojiti, preuzeti kontrolu nad nečime/nekime) je bolest karakterizirana sklonošću mozga ponavljanju takvih napadaja, te njihovim neurobiološkim, kognitivnim, psihološkim i socijalnim posljedicama. (Fisher, 2005)

U kliničkoj praksi se epilepsija dijagnosticira kad osoba doživi barem 2 epileptička napadaja u vremenskom razmaku duljem od 24 sata, bez prisutnosti nekog privremenog provocirajućeg čimbenika koji bi smanjivao prag za nastanak napadaja (vrućica, sindrom sustezanja od alkohola, potres mozga). U tih osoba postoji šansa od 60 do 90% za ponavljanje napadaja u sljedećih 10 godina. Stoga se prema novijoj definiciji Međunarodne lige protiv epilepsije (International League Against Epilepsy – ILAE) iz 2014. godine epilepsija dijagnosticira i kod osoba koje dožive 1 epileptički napadaj, uz čiji uzrok se iz literature zna da je vjerojatnost ponavljanja jednaka kao i u osoba s 2 doživljena napadaja, dakle minimalno 60%. Epilepsija se također dijagnosticira i kod osoba kojima je ustanovljeno da boluju od epileptičkog sindroma usprkos tome što ne moraju doživjeti napadaj. Primjer toga je Landau-Kleffnerov sindrom kojeg, unatoč izostanku epileptičkog napadaja kod nekih bolesnika, karakterizira tipičan epileptiformni šiljak-val obrazac izbijanja za vrijeme sna.

Ako osoba oboljela od epilepsije preraste dob karakterističnu za vrstu epilepsije od koje boluje (npr. epilepsija sa centrotemporalnim šiljcima nakon 16. godine), ili 10 godina ne doživi epileptički napadaj, a od toga zadnjih 5 ne uzima antiepileptike, njena epilepsija se smatra razriješenom (eng. *resolved*). Razlog zbog kojeg se ne rabi izraz 'izlječenje' jest taj da je rizik nastanka ponovnog epileptičkog napadaja u osoba koje su jednom bolovale od epilepsije uvijek veći od onog u općoj populaciji. (Fisher, 2014)

4.1.2 Klinička klasifikacija epilepsije

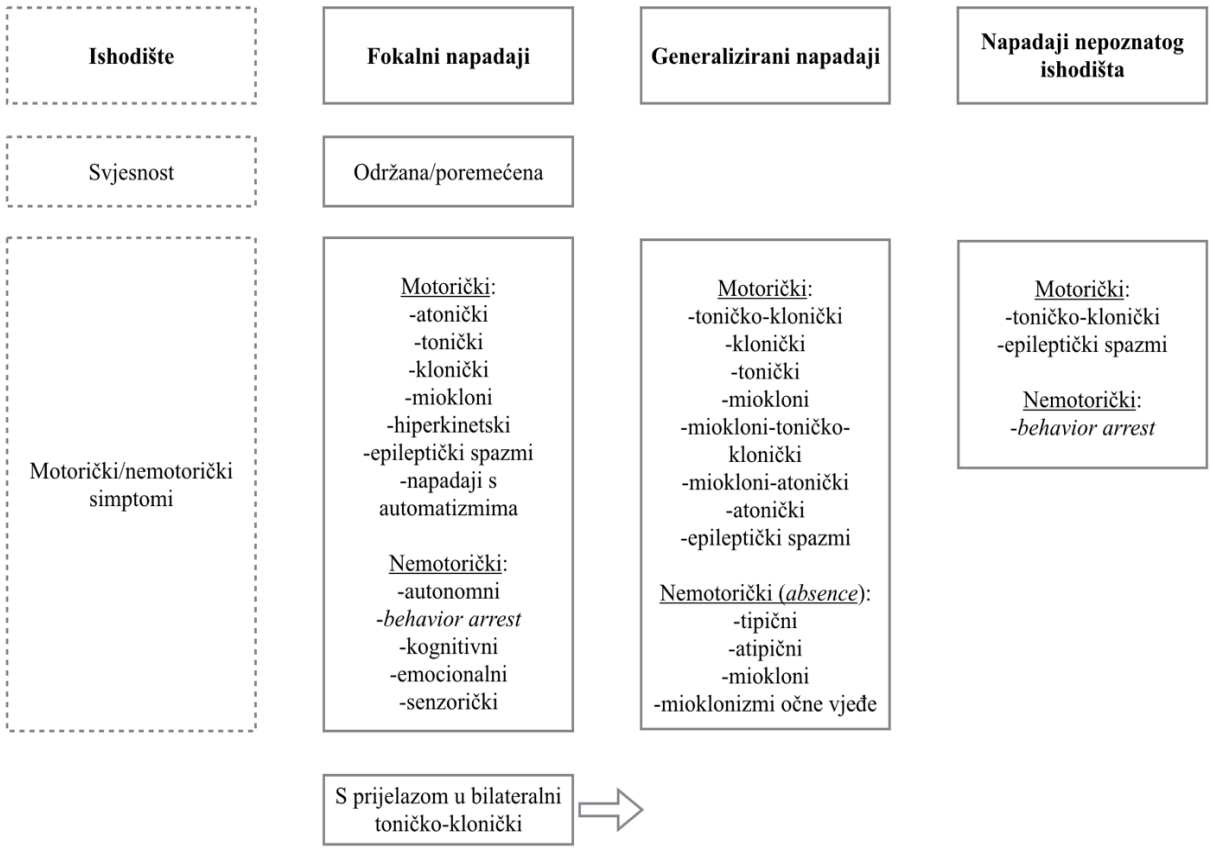
Precizna, a istovremeno lako razumljiva podjela epilepsije je nužna kako bi bila razumljiva svim osobama koje se susreću s ovom bolešću, od bolesnika i njihovih obitelji do liječnika i znanstvenika koji se bave liječenjem, odnosno istraživanjem epilepsije. Stoga je 2017. godine stvorena nova klasifikacija epilepsije, prilagođena jednostavnijem razumijevanju u odnosu na prijašnje podjele. (Scheffer, 2017.) Temeljni kriterij za klasifikaciju epilepsije je ishodište napadaja, te se prema njemu epilepsije dijele na fokalne, generalizirane ili nepoznatog ishodišta, u slučaju da ne postoji EEG ili MRI nalaz koji bi potvrdio ishodište. Fokalni napadaji su oni čije je ishodište ograničeno na jednu hemisferu, a generalizirani oni čije izbijanje potječe iz obje hemisfere. Oblik napadaja koji prelazi iz fokalnog u generalizirani, što se nekoć nazivalo parcijalnim napadajem sa sekundarnom generalizacijom, prema novoj klasifikaciji ima naziv 'fokalni s prijelazom u bilateralni toničko-klonički napadaj' (FBTCS – *focal to bilateral tonic-clonic seizure*). (Fisher, 2017a)

Kod fokalnih napadaja je nadalje nužno, ukoliko je moguće, odrediti je li osoba bila svjesna sebe i događaja u okolini tokom napadaja, pa se stoga ti napadaji dalje dijele na fokalne s održanom svjesnosti (FAS – *focal aware* seizure, nekadašnja elementarna parcijalna ataka) i fokalne s poremećenom svjesnosti (FIAS – *focal impaired awareness* seizure, nekadašnja kompleksna parcijalna ataka). Sljedeći atribut fokalnih napadaja se

odnosi na prisutnost motoričkih simptoma. Ukoliko postoje adekvatni podaci, fokalni napadaji s prisutnim motoričkim simptomima se mogu dalje dijeliti u atoničke, toničke, kloničke, mioklone, hiperkinetske, epileptičke spazme i napadaje s automatizmima, a oni bez motoričkih simptoma mogu biti autonomni, kognitivni, emocionalni, senzorički i s naglim prekidom dotadašnjih radnji (*behavior arrest*). (Fisher, 2017b)

Generalizirani napadaji se ne dijele prema svjesnosti s obzirom da je ona u bolesnika uglavnom poremećena. Podjela prema prisutnosti motoričkih simptoma, ukoliko je moguća, je prisutna kao i kod fokalnih napadaja. Prema tom kriteriju razlikuju se motorički generalizirani napadaji: toničko-klonički, tonički, klonički, miokloni, miokloni-toničko-klonički, miokloni-atonički, atonički i epileptički spazmi, od nemotoričkih (*absence*): tipični, atipični, miokloni i napadaji s mioklonizmima očne vjeđe. (Slika 1)

Napadaji s nepoznatim ishodištem se također mogu dijeliti u motoričke (toničko-klonički i epileptički spazmi) i nemotoričke (*behavior arrest* napadaji). (Fisher, 2017b) (Slika 1)



Slika 1: Modificirano prema: Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE i sur. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia, 58(4):522–530, 2017. doi: 10.1111/epi.13670

Sljedeći korak u dijagnostici epilepsije je prepoznati radi li se o nekom epileptičkom sindromu. U slučaju karakterističnog slikovnog i EEG nalaza udruženog sa kliničkim znakovima svojstvenim nekom sindromu, nužno ga je prepoznati jer pravilna dijagnoza ima potencijalnu važnost u prognozi tijeka bolesti te u odlučivanju o terapiji. (Scheffer, 2017.)

4.1.3 Etiologija epilepsije

Osnovni uzroci nastanka epilepsije se mogu podijeliti na strukturne, genetske, infektivne, metaboličke, imunološke te na skupinu nepoznatih uzroka kojoj pripada najveći broj oboljelih. (Fiest, 2017.)

U skupinu strukturnih uzroka pripadaju promjene koje je moguće kirurški liječiti: tumori, traumatske promjene, akutne infekcije, cerebrovaskularni inzult, malformacije kortikalnog razvoja, neurokutani sindromi te hipokampalna skleroza. (Berg, 2010.) Ovi radiološki verificirani uzroci označavaju epileptogenu leziju tj. strukturnu promjenu mozga za koju se pretpostavlja da je uzrok epilepsiji, i čiji je odnos s nastankom epilepsije potrebno utvrditi daljnjim elektrofiziološkim pretragama. (Rosenow, 2001.)

Razlikovanje između pojedinih strukturnih etiologija epilepsije ima prognostičku vrijednost za odgovor na antiepileptičku terapiju. U opažajnoj studiji koju su vodili Semah i suradnici, bolesnici s hipokampalnom sklerozom su u 11% slučajeva imali pozitivan odgovor na antiepileptike, oni s kortikalnom displazijom u 24% slučajeva, a bolesnici s obje promjene svega u 3% slučajeva. (Semah, 1998.)

Skupina genetskih uzroka epilepsije je heterogena i djelomično se preklapa sa strukturnim uzrocima, primjerice kod tuberozne skleroze gdje postoji genetski uzrok strukturnih promjena koje uzrokuju epilepsiju. (Scheffer, 2017.)

Infektivni uzroci imaju potencijal na više načina uzrokovati epilepsiju, a većina njih je još nepoznata. Akutnom reakcijom na infekciju i djelovanjem čimbenika upale nastaje epileptički napadaj u neposrednoj blizini mjesta infekcije, što se može smatrati i strukturnim uzrokom epilepsije. Djelujući dugoročno, proupalni čimbenici nastali zbog kronične upale ili radi samih epileptičkih napadaja uzrokuju oštećenje krvno-moždane barijere, smrt neurona i perzistentnu neuronalnu hiperekscitabilnost, te na taj način doprinose epileptogenezi. (Vezzani, 2016.)

4.1.4 Epidemiologija epilepsije

Sustavnim pregledom i meta-analizom nacionalnih i međunarodnih studija incidencije i prevalencije epilepsije iz 2017. godine procijenjena je trenutna prevalencija epilepsije u svijetu koja iznosi 6.4/1000 osoba, odnosno 0.64% svjetskog stanovništva boluje od epilepsije. Godišnja kumulativna incidencija epilepsije je 68/100,000 osoba. (Fiest, 2017.) Pitanje epidemiologije epilepsije je kompleksno zbog nestandardiziranog načina objavljivanja studija na razini pojedinih država i razlika u pokrivenosti stanovništva zdravstvenom zaštitom. U Sjedinjenim Američkim Državama je prevalencija epilepsije procijenjena na oko 10/1000, odnosno 1% populacije. (Kobau, 2012.) Podaci iz 2011. godine za Europu pokazuju prevalenciju od 8.2/1000, odnosno oko 6 milijuna osoba u Europi boluje od epilepsije, a 33,000 osoba godišnje umire od epilepsije, s tim da se 13,000 tih smrti može spriječiti adekvatnom primjenom saznanja o suvremenom liječenju epilepsije. (Cross, 2011.) Za Republiku Hrvatsku postoje podaci iz 2007. godine, prevalencija je tada iznosila 4,8/1000 stanovnika. (Bielen, 2007.)

Prema publikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO – *World Health*

Organization) o globalnom opterećenju bolešću (GBD – Global burden of disease), skupina neuroloških bolesti zauzima 3% ukupnog morbiditeta u svijetu, odnosno godina života prilagođenih na onesposobljenost (DALY – *disability adjusted life-years*). Migrena je neurološka bolest s najvećim udjelom u morbiditetu od oko 33% svih neuroloških bolesti, dok je epilepsija druga sa 25%. Troškovi liječenja epilepsije u Europi su 2010. godine iznosili 13,8 milijardi eura. (Olesen, 2012.) U Sjedinjenim Američkim Državama je godišnji iznos troškova liječenja u kirurški liječenih osoba oboljelih od epilepsije prosječno 6,484$ niži u odnosu na one koji se liječe isključivo antiepilepticima. (Schiltz, 2016.)

4.1.5 Indikacija za razmatranje kirurškog liječenja

Što se tiče tiče načina liječenja, 68% oboljelih uspijeva biti slobodno od napadaja korištenjem antiepileptičkih lijekova. (Brodie, 2012.) Izostanak epileptičkih napadaja (*seizure freedom*) se definira kao potpuni izostanak napadaja u razdoblju od 12 mjeseci ili u razdoblju tri puta većem od najduljeg intervala između napadaja prije početka liječenja, pritom se uzima veća od ove dvije vrijednosti. (Kwan, 2010.) Ostalih 32% oboljelih pati od farmakorezistentnog oblika epilepsije, što ovu skupinu čini potencijalnim kandidatima za neurokirurško liječenje.

S obzirom da je duljina trajanja bolesti povezana s većim stupnjem kognitivnih deficita i raznih drugih simptoma, kao i iznenadne, neočekivane smrti od epilepsije (SUDEP - *sudden unexpected death in epilepsy*), bilo je nužno oštrije definirati farmakorezistenciju, kako bi se bolesnicima što prije dala mogućnost kirurškog liječenja i time spriječilo mijenjanje velikog broja antiepileptika bez terapijskog uspjeha. (Tellez-Zenteno 2007., Ryvlin 2003., Engel 2012.) Stoga je 2010. godine ILAE donijela novu definiciju farmakorezistentne epilepsije koja se proglašava kod svakog bolesnika nakon neuspjeha u postizanju izostanka napadaja nakon 2 adekvatno izabrana, dobro podnošljiva i redovito uzimana antiepileptika korištena zajedno ili zasebno. (Kwan, 2010.) Razlog zbog kojeg je izabran broj od 2 antiepileptika jest taj da je u opažajnoj studiji Brodieja i suradnika koja je trajala od 1982. do 2008. primjećen *seizure-free* ishod kod 49.5% oboljelih nakon prvog antiepileptika, 13.3% nakon drugog, a tek 3.7% nakon trećeg i 1% nakon četvrtog. Stoga je proizvoljno određena granica farmakorezistentne epilepsije nakon neuspjeha drugog antiepileptika.

4.2 Mezijalna temporalna skleroza

4.2.1 Epidemiologija

Hipokampalna skleroza (HS) je prvi put dovedena u vezu s epilepsijom 1825. godine, a prvu veću seriju postmortalnih nalaza hipokampalne skleroze je objavio Sommer 1880. godine. (Bouchet 1825, Sommer 1880, Thom 2014.) HS predstavlja najčešći uzrok farmakorezistentne epilepsije temporalnog režnja (TLE – *temporal lobe epilepsy*). Prevalencija TLE varira ovisno o metodologiji prikupljanja podataka od 9% u općoj populaciji osoba s epilepsijom, do 50-73% oboljelih koji su obrađivani u neurokirurškim centrima. (Tellez-Zenteno 2012.) Prema istraživanju koje su proveli Blümcke i Spreafico na uzorku od 5392 mozga iz Europske banke moždanog tkiva osoba operiranih zbog epilepsije (*European Epilepsy Brain Bank*), u 33.7% slučajeva je pronađena hipokampalna skleroza kao uzrok epilepsije, što je čini najčešćim uzrokom farmakorezistentne epilepsije. (Blumcke&Spreafico 2012.) Pojam koji se često koristi kao sinonim za hipokampalnu sklerozu jest mezijalna temporalna skleroza (MTS), a uz sklerozu hipokampusa podrazumijeva sklerozu amigdale i parahipokamapalnog girusa. Riječ mezijalno označava smjer prema središnjoj liniji, čime ovaj pojam ocrtava položaj prethodno navedenih struktura unutar temporalnog režnja. Epilepsija koja potječe od mezijalnih struktura temporalnog režnja se još označava kao mTLE, odnosno *mesial temporal lobe epilepsy*, za razliku od lateralne, neokortikalne (nTLE, *neocortical temporal lobe epilepsy*).

4.2.2 Etiologija hipokampalne skleroze

Istraživanje etiologije hipokampalne skleroze je složeno, te je najvjerojatnije uzrokovana višestrukim čimbenicima. Neki od predloženih uzroka su: postojanje inicijalne precipitirajuće nokse, primjerice febrilnog epileptičkog statusa u djetinjstvu, čija je povezanost s HS potvrđena u FEBSTAT studiji (Lewis, 2014.) ili tumora niskog gradusa/malformacije kortikalnog razvoja koji uzrokovanjem ponavljanih napadaja dovode do gubitka neurona u hipokampusu (Thom, 2014.); genetska podložnost, pokazana kod osoba s ApoEε4 genotipom (Busch, 2011.) i s polimorfizmom jednog nukleotida (SNP – *single nucleotide polymorphism*) u genu *SCN1A* (Kasperaviciute, 2013.); prisutnost nekontrolirane upale (Yang, 2010.); izloženost oksidacijskom stresu (Ristic, 2015) i vjerojatno mnogi drugi. Volumetrijska studija provedena na rođacima u prvom koljenu osoba oboljelih od mTLE, uparenih s kontrolama usklađenima prema dobi i spolu, je utvrdila manje i asimetričnije hipokampuse u skupini rodbine u odnosu na kontrolnu skupinu. To ukazuje na potencijalnu ulogu urođeno smanjenog i asimetričnog hipokampusa kao čimbenika podložnosti za razvoj hipokampalne skleroze. (Tsai, 2013.)

4.2.3 Patofiziologija epilepsije kod MTS

Utjecaj hipokampalne skleroze na stvaranje epileptičkih napadaja (epileptogeneza) je vjerojatno višestruk, no najznačajnija hipoteza je povezana s nastankom neuronalne smrti. Posljedično tomu dolazi do sinaptičke reorganizacije preživjelih stanica i do stvaranja aberantnih ekscitatornih i inhibitornih veza koje uzrokuju epileptiformnu hipersinkronizaciju. (Spencer, 2002.) Suprotno uvriježenom mišljenju, epileptogeneza se ne svodi samo na jačanje ekscitatornih i slabljenje inhibitornih signala. Inhibitorne sinapse su se pokazale nužnima u stvaranju hipersinkronizacije neuronalnog izbijanja, koja dovodi do epileptičkih napadaja. (Engel, 2008.) Osim promjena umreženosti u hipokampusu, ovakvi obrasci su pronađeni i u drugim regijama i to u: entorinalnom i peririnalnom korteksu, talamusu, prednjem cingulumu i kortikalnim asocijacijskim areama. Traktografskom analizom su ove povezanosti limbičkog sustava potvrđene, što je daljnji dokaz da je epilepsija

‘mrežna bolest’ a ne samo bolest jednog ishodišta. (Bonilha, 2012.)

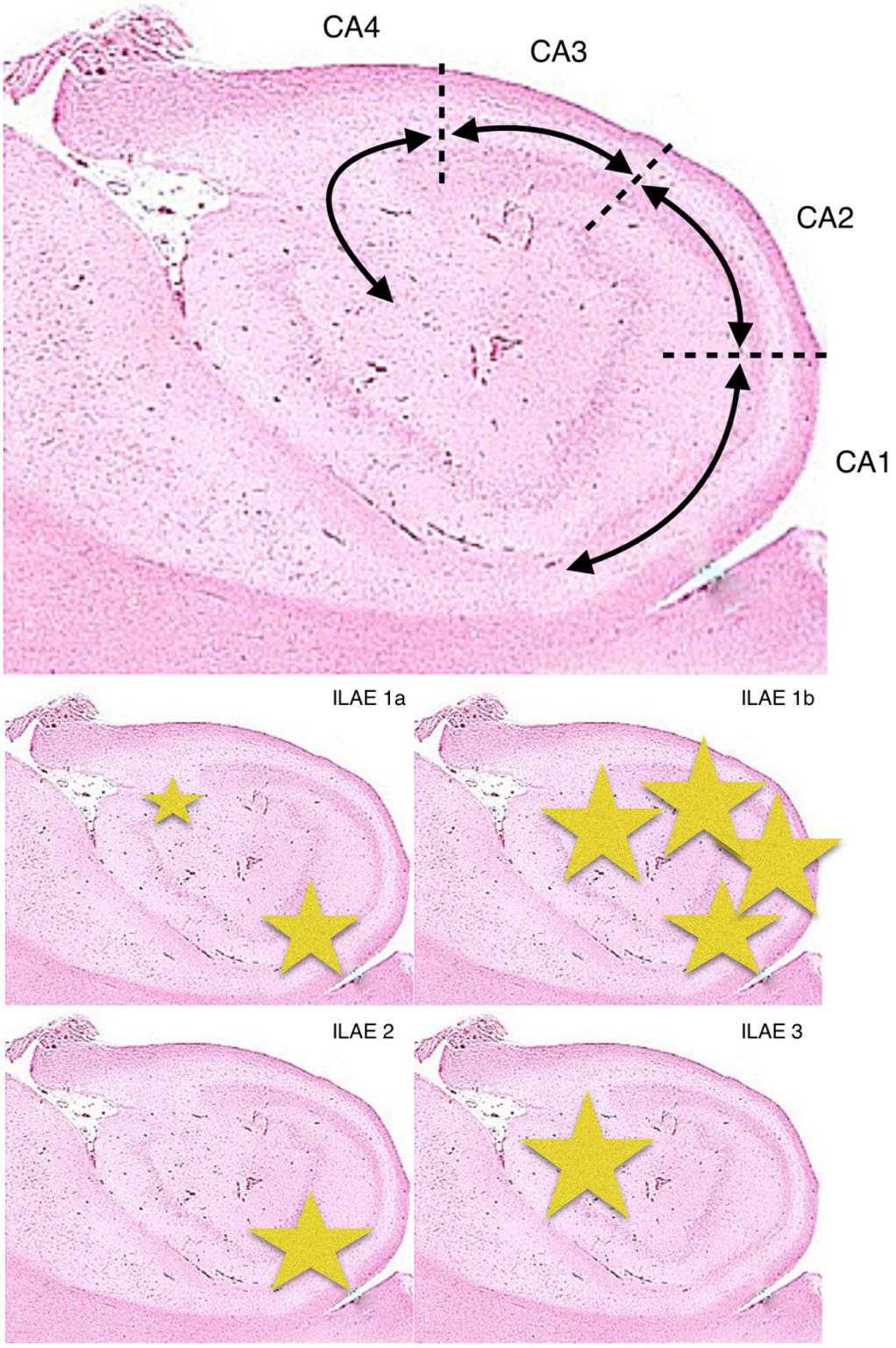
4.2.4 Histološki nalaz

Glavni histološki nalaz u hipokampalnoj sklerozi je gubitak piramidalnih neurona Ammonovog roga (*cornu ammonis* – CA) i girus dentatusa, udružen s teškim astroglijalnim promjenama. Posljedična tvrđa konzistencija je navela Sommera da nađenu pojavu opiše kao sklerozu hipokampusa. (Sommer 1880, Blumcke 2013.) ILAE je 2013. predložila klasifikacijski sustav koji HS dijeli u 3 kategorije: ILAE tip 1, koji je najčešći i u kojem su promjene rasprostranjene cijelim Ammonovim rogom (CA1-CA4) i girusom dentatusom, a najnaglašenije u CA1 i CA4 sektoru, ILAE tip 2, u kojem su promjene većinom smještene u CA1 sektoru te ILAE tip 3, koji karakteriziraju najveće promjene u CA4 i girus dentatusu. (Blumcke, 2013.) Starija klasifikacija još dijeli tip 1 na 1a, u kojem se najteže promjene nalaze u CA1 sektoru, a CA3 je relativno pošteđen promjena i 1b, gdje su promjene jednako teške u svim sektorima. (Blumcke, 2007.)

ILAE tip 1 hipokampalne skleroze je najčešći tip, javlja se u 60-80% slučajeva kirurški liječene HS, zbog čega je i nazvan ‘klasičnim’ tipom, za razliku od tipova 2 i 3 koji su nazvani ‘atipičnima’. Tip 1 ima najbolje postoperativne rezultate što se tiče izostanka napadaja, sa 70-85% uspješnosti nakon 2 godine, i oko 50% nakon 10 godina. U 50-76% slučajeva povezan s anamnezom febrilnih konvulzija u djetinjstvu. (Thom, 2014.)

ILAE tip 2 je prisutan u 5-10% slučajeva kirurški liječene HS. Neki autori ga povezuju sa početkom bolesti u starijoj dobi i slabijim postoperativnim rezultatima. (Thom, 2014.)

ILAE tip 3 se javlja u 3-7.4% kirurški liječenih slučajeva HS. Također se javlja u starijoj dobi i ima lošije postoperativne rezultate od tipa 1. Najčešće je od svih tipova nađen u slučajevima dualne patologije, odnosno nalaza hipokampalne skleroze uz prisutstvo tumora, malformacije kortikalnog razvoja, vaskularne malformacije, encefalitisa ili glijalnog ožiljka. (Blumcke, 2013; Thom, 2014.)



Slika 2: Shematski prikazani sektori Ammonovog roga na histološkoj slici hipokampusa, uz shematski prikaz tipičnih mjesta sklerotičnih lezija po ILAE klasifikaciji. (Slika iz arhive, dr. Antonia Jakovčević, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb)

Imunohistokemijski se mogu naći karakteristične promjene: disperzija zrnatih stanica, pupanje mahovinastih vlakana (aksona zrnatih stanica), promjene raspodjele i sinaptičke povezanosti interneurona, promjene u razinama sinteze neuropeptida (uz primjećen antiepileptogeni učinak neuropeptida Y i proepileptogeni učinak tvari P), promjene na razini neurotransmitera (u sintezi, oslobađanju, raspodjeli receptora te daljnjim signalnim kaskadama), astroglijalne promjene i slabljenje funkcije krvno-moždane barijere. (Thom, 2014.)

U 10-50% bolesnika s hipokampalnom sklerozom mogu se naći mikroskopske displastične kortikalne promjene, odnosno fokalna kortikalna displazija (FCD – *focal cortical dysplasia*). (Fauser, 2006.) Te promjene se najčešće nalaze u temporalnom neokorteksu. ILAE je 2011. donijela klasifikaciju FCD u 3 skupine, prema karakteristikama stanica ili istovremenoj pojavi dualne patologije. (Tablica 1) Skupinu I čine izolirane lezije radijalne (Ia), tangencijalne (Ib) ili radijalne i tangencijalne (Ic) dislaminacije neokorteksa. U skupinu II također spadaju izolirane lezije koje karakteriziraju kortikalna dislaminacija i dismorfični neuroni, bez (tip IIa) ili uz (IIb) prisutnost baloniranih stanica. Skupina III se sastoji od nalaza kortikalne displazije u prisutnosti drugih lezija – tip IIIa uz hipokampalnu sklerozu, IIIb uz tumore povezane s nastankom epilepsije, tip IIIc uz vaskularne malformacije i tip IIId uz epileptogene pojave stečene u mlađoj dobi (posljedice traume, ishemijske ozljede ili encefalitisa). (Blumcke, 2011.)

Tablica 1: Klasifikacija fokalnih kortikalnih displazija, ILAE 2011.

	a	b	c	d
FCD tip I (dislaminacija neokorteksa)	Ia: radijalna dislaminacija	Ib: tangencijalna dislaminacija	Ic: radijalna i tangencijalna dislaminacija	/
FCD tip II (dislaminacija neokorteksa+dismorfija neurona)	IIa: nema baloniranih stanica	IIb: prisutne balonirane stanice	/	/
FCD tip III (uz prisutnost dualne patologije)	IIIa: uz hipokampalnu sklerozu	IIIb: uz tumore vezane uz nastanak epilepsije	IIIc: uz vaskularne lezije	IIId: uz posljedice traume, ishemije, encefalitisa

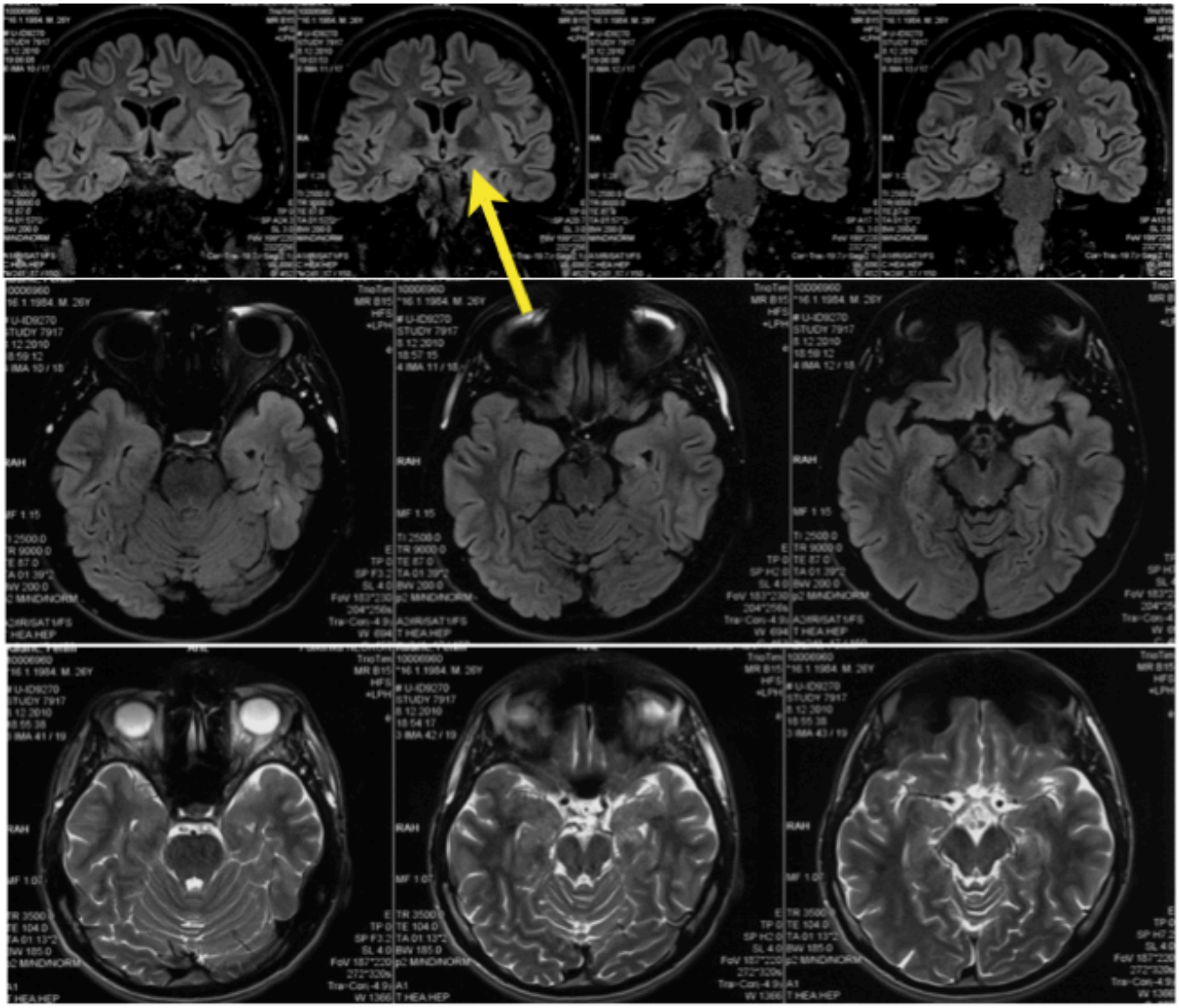
4.2.5 Slikovni nalaz

Magnetna rezonanca je osnovna metoda slikovnog osnimavanja hipokampalne skleroze. Tipični nalaz prikazuje smanjenje volumena hipokampusa na koronarnim T1 snimkama, proširenje temporalnog roga lateralne komore, pojačan signal na T2 snimkama, poremećaj unutarnje arhitekture hipokampusa (HIA – *hippocampal internal architecture*), zamućenje granice sive i bijele tvari te atrofiju temporalnog režnja, parahipokampalnog girusa i forniksa. (Jackson, 1990., Malmgren, 2012.) Hiperintenzivan signal na T2 snimkama je izraženiji korištenjem FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery pulse sequence*) sekvence. Atrofija hipokampusa na MRI odražava gubitak neurona i gliozu na staničnoj razini. Kako bi se odredila veličina hipokampusa koriste se manualne i automatske volumetrijske metode na T1 snimkama, po mogućnosti na MR jačine 3T (Tesla). (Jeukens, 2009.) Mjerenje T2 relaksacijskog vremena omogućava razlikovanje normalnog od sklerotičnog hipokampusa. (Bartlett, 2007.) Prethodno navedene metode omogućavaju neuroradiolozima donošenje točne dijagnoze u 80-90% bolesnika. (Likeman, 2013.)

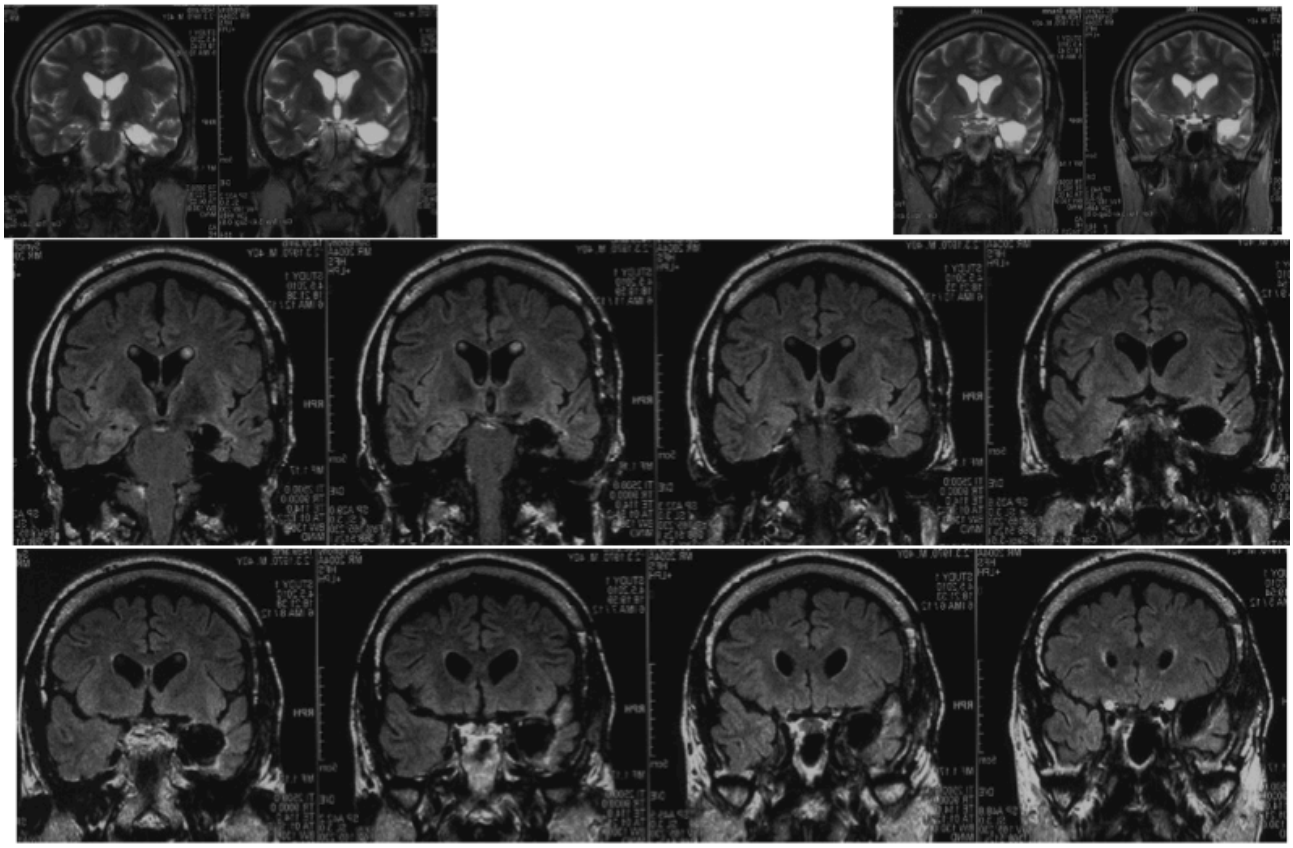
U slučajevima kad se pregledavanjem MRI snimaka ne uspije donijeti zaključak o dijagnozi, može se koristiti metoda kompjuterskog postprocesuiranja snimki pomoću programa za morfometrijsku analizu (MAP – *morphometric analysis program*), konkretno MAP07 procedura. (House, 2015.)

Metode nuklearne medicine su komplementarne radiološkima u preoperativnoj evaluaciji. Jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija (SPECT – *single photon emission computerized tomography*) ima osjetljivost nalaza hipometabolizma u iktalnoj i postiktalnoj fazi od 89% u bolesnika s epilepsijom temporalnog režnja, dok u interiktalnoj fazi može poslužiti pozitronska emisijska tomografija (PET – *positron emission tomography*), sa osjetljivošću od 63%. (Ho, 1995.)

Uz nalaz hipokampalne skleroze se u 8-22% slučajeva može naći dodatna, dualna patologija, a najčešće se radi o fokalnoj kortikalnoj displaziji. (Likeman, 2013.)



Slika 3: Hipokampalna skleroza lijevo. Gornji red prikazuje FLAIR tehniku osnimavanja u koronarnom prikazu, srednji red prikazuje FLAIR u transverzalnom prikazu, donji red je transverzalna T2 MRI snimka. Vidljiv je hiperintenzivan signal u sklerotičnom hipokampusu, uz njegovu atrofiju i proširenje ipsilateralnog temporalnog roga lateralne moždane komore. (Slika iz arhive, doc. dr. sc. Goran Mrak, Klinika za neurokirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb)



Slika 4: Postoperativni kontrolni MR u istog bolesnika kao i na slici 2. Gornji red na koronarnoj T2 snimci prikazuje proširenje temporalnog roga lateralne moždane komore nastalo odstranjenjem hipokampusa. Na FLAIR snimkama u donja dva reda je vidljiv postoperativan nalaz, uz zaostao hiperintenzivan signal u gornjem temporalnom girusu. (Slika iz arhive, doc. dr. sc. Goran Mrak, Klinika za neurokirurgiju, Kliničkibolnički centar Zagreb)

4.2.6 Klinička slika

Kliničku sliku mezijalne temporalne epilepsije karakteriziraju sljedeći znakovi i simptomi: pojava aure s viscerosenzornim senzacijama (pogotovo epigastričkim), njušni fenomeni, strah, anksioznost, sanjivo stanje, nagli prekid dotadašnjih radnji, sporo progresivno slabljenje svijesti, nepomično zagledavanje, oroalimentarni automatizmi (mljackanje, žvakanje) i automatizmi gornjih udova. (Jackson, 1889., Malmgren, 2012.)

Prema simptomatologiji epileptičkog napada moguće je posumnjati na konkretniji smještaj ishodišta epilepsije unutar temporalnog režnja. Bolesnici s mezijalnim ishodištem imaju čestu pojavu aure (epigastrične senzacije, strah, naviranje sjećanja) čestu pojavu automatizama (oroalimentarni, gestikulatorni) i karakteristično dulje trajanje napadaja. Temporopolarno ishodište obilježava kratki vremenski odmak do pojave prvog znaka i do gubitka svijesti. Meziolateralno temporalno ishodište karakteriziraju inicijalni gubitak kontakta i rani oralni i verbalni automatizmi. Lateralno temporalno ishodište je povezano sa slušnim, vizualnim i vestibularnim aurama, rjeđom pojavom automatizama, kraćim trajanjem napadaja, i češćim prijelazom u bilateralni toničko-klonički napadaj. Temporalno ishodište napadaja obilježavaju slušne, gustatorne i vestibularne aure, piloerekcija, ipsilateralni motorički tonički spazmi i postiktalna disforija. (Doan, 2015.)

5. Metode

5.1 Cilj rada

Cilj ovog rada je analizirati ishode kirurškog liječenja metodom selektivne amigdalohipokampektomije u osoba oboljelih od epilepsije uzrokovane mezijalnom temporalnom sklerozom. Analizirani ishod je izostanak epileptičkih napadaja klasificiran prema Engelu. Dodatno su analizirane sljedeće varijable bolesnika: dob bolesnika, dob početka napadaja i trajanje bolesti, vrsta napadaja, MR nalaz preoprativno i postoperativno, učestalost napadaja prije i poslije operacije, ishod izostanka napadaja prema ILAE, te broj lijekova u antiepileptičkoj terapiji prije i poslije operacije.

5.2 Bolesnici

U razdoblju od 2004. do 2016. godine ukupno je operirano 76 bolesnika, 41 (54%) ženskog i 35 (46%) muškog spola. Prosječna dob bolesnika je bila 40.3 ± 11.7 godina. Svi bolesnici su patili od fokalnog tipa epilepsije, 73 (96%) ih je pritom gubilo svjesnost (nekadašanja kompleksna parcijalna ataka), 2 (2.9%) bolesnika nisu gubila svjesnost (nekadašnja elementarna parcijalna ataka), a 1 (1.3%) bolesnik je imao oba tipa napadaja. Prelazak u bilateralni toničko-klonički tip (nekadašnja sekundarna generalizacija) je zabilježen u 51 bolesnika (67.1%). Desnostrani hipokampus je operiran u 29 (38.2%), a ljevostrani u 47 (61.8%) bolesnika. Dualna patologija (FCD, kortikalna atrofija, vaskularne lezije) na preoperativnom MR je nađena u 17 (22.4%) bolesnika. Medijan mjesečnog broja napadaja prije operacije je iznosio 5. Trajanje bolesti je u prosjeku iznosilo 26.9 ± 13.1 godinu. Medijan broja antiepileptika u terapiji preoperativno je iznosio 3. Medijan dobi u kojoj je bolest počela je iznosio 11.5, s interkvartilnim rasponom od 5.0-18.5. (Tablica 2)

Tablica 2: Karakteristike operiranih bolesnika

Varijable	**Bolesnici *(N=76)***
Dob - godine	40.3 ± 11.7
Ženski spol (*%*)	41 (*54%*)
Vrsta napadaja (*%*)	
FIAS+FBTCS	49(*64.5*)
FAS+FIAS	1 (*1.3*)
FIAS	24 (*31.6*)
FAS+FBTCS	2 (*2.9*)
Strana lezije na preoperativnom MR (*%*)	
Lijevo	47 (*61.8*)
Desno	29 (*38.2*)
Dualna patologija prisutna na MR (*%*)	17(*22.4*)
Preoperativna frekvencija napadaja/mjesec, medijan (interkvartilni raspon)	5 (2.5, 9.3)
Trajanje bolesti - godine	26.9 ± 13.1
Broj AET preoperativno, medijan (interkvartilni raspon)	3 (3, 4)
Dob početka bolesti - godine, medijan, (interkvartilni raspon)	11.5 (5.0, 18.5)

FIAS=focal impaired awareness seizure/fokalni napadaj s gubitkom svjesnosti; FBTCS=focal to bilateral tonic-clonic seizure/fokalni s prijelazom u bilateralni toničko-klonički; FAS=focal aware seizure/fokalni napadaj bez gubitka svjesnosti

5.3 Preoperativna dijagnostička obrada

Nakon što je u bolesnika utvrđen farmakorezistentni tip epilepsije, obrađeni su MR slikovnim osnimavanjem, a epileptički napadaji su zabilježeni video-EEG snimkama. Uz radiološku i neurološku obradu, obavljeno je i neuropsihološko testiranje, a u nekih bolesnika i testiranje vidnog polja.

Hipokampalna skleroza je nađena u lijevom hipokampusu u 47, a u desnom u 28 bolesnika. U jedne bolesnice je MR nalaz pokazivao hiperintenzivan signal u oba hipokampusa, stoga je na temelju nalaza EEG-a utvrđeno da se epileptogena lezija nalazi s desne strane.

U 14 slučajeva ljevostrane i 3 slučaja desnostrane HS na MR je nađena dualna patologija, odnosno u 22.3% svih bolesnika (18.4% s lijevom HS i 3.9% s desnom). Fokalna kortikalna displazija je nađena u četiri slučaja (5.3%), kortikalna atrofija u četiri slučaja (5.3%), kronična vaskularna lezija u 3 slučaja (3.9%), polimikrogirija u 2 slučaja (2.6%), u jednom slučaju zajedno s heterotopijom, atipično oblikovan girus cinguli u 1 slučaju (1.3%), demijelinizacija u 1 slučaju (1.3%), kortikalna malacija u 1 (1.3%) i hiperintenzivan signal gornjeg temporalnog girusa i kontralateralnog hipokampusa u 1 slučaju (1.3%).

5.4 Podaci o kirurškom zahvatu

Sve bolesnike je operirao isti operater u Klinici za neurokirurgiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Kod svih bolesnika je korištena kirurška tehnika selektivne amigdalohipokampektomije (SA).

5.5 Opis kirurške tehnike selektivne amigdalohipokampektomije

Selektivnu amigdalohipokampektomiju je prvi opisao Niemeyer 1958. godine. (Niemeyer, 1958.) Cilj ove operacije je odstraniti hipokampus, amigdalu, parahipokampalni girus i unkus hipokampusa, uz poštedu lateralnih neokortikalnih struktura temporalnog režnja. Moguće je koristiti tri pristupa: transsilvijski, subtemporalni i transkortikalni. (Yasargil, 2010., Kovanda, 2014.) U svih bolesnika obrađivanih u ovom radu korišten je transsilvijski pristup.

Operacija se izvodi u općoj endotrahealnoj anesteziji (OETA), u supinacijskom položaju. Glava se fiksira u Mayfieldovom držaču u položaj za pterionalnu kraniotomiju: rotirana 30 stupnjeva u stranu suprotnu od one na kojoj je planirana kraniotomija i ekstendirana tako da je zigomatični nastavak najviša točka. Ovaj položaj omogućava retrakciju frontalnog režnja djelovanjem sile teže i time širi operativni koridor kroz fisuru Sylvii. Nakon pripreme i pranja operacijskog polja slijedi sterilno prekrivanje.

Incizija kože i potkožja je oblika upitnika i proteže se od korijena zigomatičnog nastavka ispred tragusa, supero-posteriorno iznad uške, iznad gornje temporalne linije i prema naprijed do ruba vlasišta, pored središnje linije. Epikranijski *flap* se preparira, zatim se incidira i skeletira temporalni mišić, te se oboje suspendiraju udicama i podlože gazom kako bi se spriječila ishemija tokom operacije.

Nakon deperiostacije kosti i prikazivanja pteriona postave se dva trepanacijska navrtaja koji se zatim spoje u osteoplastičnu pterionalnu kraniotomiju. Po odizanju koštanog poklopca koagulira se srednja meningealna arterija te se pobruse malo i veliko krilo sfenoidne kosti do razine gornje orbitalne fisure. Taj korak minimizira retrakciju operkula i osigurava fleksibilniji pristup na prednji dio fisure Sylvii.

Dura mater se incidira lučno sa bazom prema lubanjskoj osnovici, te se suspendira dvama šavovima. Operacijsko polje se obloži za intraduralnu operaciju. Zatim se incidira arahnoideja nad fisurom Sylvii te se fisura

otvori do baze. Postave se dvije špatule, na frontalni i temporalni operkulum, nastavi se preparacija uz očuvanje vena fisure te se prikaže područje temporalnog stema s anteriorno smještenom liminalnom venom. Transkortikalno, kroz donji inzularni sulkus se pristupi u temporalni rog lateralne komore te se odstrani amigdala. Linija koja spaja bifurkaciju srednje cerebralne arterije (MCA – *middle cerebral artery*) i donju koroidalnu točku (mjesto gdje prednja koroidalna arterija ulazi u koroidalni pleksus temporalnog roga lateralne moždane komore), služi pritom kao orijentir budući da se iznad te linije globus palidus, a ispod amigdala. (Kovanda, 2014.) Disekcija se nastavi prema bazi temporalno te se prikaže arahnoideja baze. Hipokampalna formacija se disektorom ukloni distalno, a prema frontalno se prikaže koroidalna fisura koja se isprati uz prednji rub glave hipokampusa. Po uklanjanju glave hipokampusa, ukloni se i tijelo i dio repa hipokampusa zajedno s parahipokampalnim girusom.

Nakon što se postigne egzaktna hemostaza, resekcijska se šupljina obloži hemostatskim materijalom. Dura se zatvori produžnim šavovima i postave se obodne suspenzije. Operkulum kosti se reponira uz fiksaciju titanskim pločicama i vijcima. Temporalni mišić se zašije te se postavi drenaža na zaseban otvor. Potkožje i koža se zatim zašiju i drenaža se fiksira šavom.

5.6 Klasifikacija ishoda prema Engelu i ILAE

Najčešće korištena klasifikacija ishoda je ona prema Engelu, objavljena 1993. godine. (Tablica 3) Klasifikacija dijeli bolesnike u 4 klase, te svaka klasa ima nekoliko pod-kategorija. Unatoč postojanju pod-kategorija, o ishodima se najčešće izvješćuje samo pomoću klasa (1-4). (Engel, 1993.)

Tablica 3: Klasifikacija ishoda nakon kirurškog liječenja epilepsije prema Engelu

Ishod	**Pod-kategorije**			
Klasa 1: Izostanak onesposobljavajućih napadaja	**1A**: Potpun izostanak napadaja nakon operacije	**1B**: Blaži fokalni napadaji bez gubitka svijesti	**1C**: Pojedini onesposobljavajući napadaji nakon operacije, ni jedan unazad 2 godine	**1D**: Pojava generaliziranih napadaja isključivo nakon prestanka uzimanja antiepileptika
Klasa 2: Rijetki onesposobljavajući napadaji	**2A**: Inicijalno bez onesposobljavajućih napadaja, sad ponekad napadaji	**2B**: Rijetki onesposobljavajući napadaji nakon operacije	**2C**: Relativno česti onesposobljavajući napadaji nakon operacije, rijetki unazad 2 godine	**2D**: Isključivo noćni napadaji
Klasa 3: Svrhovito poboljšanje stanja	**3A**: Svrhovito smanjenje učestalosti napadaja	**3B**: Produljeni periodi izostanka napadaja, u trajanju duljem od polovice *follow-up* perioda, ali kraćem od 2 godine	/	/
Klasa 4: Bez svrhovitog poboljšanja	**4A**: Primjetno smanjenje učestalosti napadaja	**4B**: Bez primjetne promjene	**4C**: Pogoršanje napadaja	/

Zbog kritika na račun pojedinih nejasnih parametara u Engelovoj klasifikaciji, ILAE je razvila svoju, jednostavniju i precizniju klasifikaciju ishoda. (Wieser, 2001.) (Tablica 4)

Tablica 4: Klasifikacija ishoda nakon kirurškog liječenja epilepsije prema ILAE

Ishod	Definicija
1	Potpun izostanak napadaja, bez pojava aure
2	Isključivo pojava aure, bez napadaja
3	1-3 dana s napadajima u 1 godini, sa ili bez pojava aure
4	Od 4 dana s napadajima u godini do 50% smanjenja broja dana u godini s napadajima prije operacije, sa ili bez pojava aure
5	Manje od 50% smanjenja broja dana u godini s napadajima do 100% povećanja broja dana u godini s napadajima, sa ili bez pojava aure
6	Više od 100% povećanje broja dana u godini s napadajima, sa ili bez pojava aure

5.7 Rukovođenje prikupljenim podacima i metode statističke analize

Obrada je rađena u programu *'IBM SPSS Statistics* 21'. Svaka varijabla definirana je kao kategorička ili brojčana te je svim brojčanim varijablama određen tip distribucije.

Analiza podataka izvedena je grupiranjem bolesnika po određenim promatranim svojstvima u dvije ili više skupina. Za usporedbu dvije skupine u slučaju kategoričkih varijabla korištene su 8x8 i 4x8 kontingencijske tablice i Hi-kvadrat test odnosno Fisherov egzaktni test u slučaju da je očekivana vrijednost u barem jednom polju bila manja od 5. U izračunu korelacija ordinalnih i intervalnih varijabli korišten je Spearmanov koeficijent korelacije. Prikaz rezultata usporedbe kategoričkih varijabli u daljnjem tekstu je oblika: *'broj bolesnika (postotak unutar grupe)*'. Za usporedbu brojčanih varijabli normalne distribucije korišten je t-test za neovisne uzorke.

Prikaz rezultata usporedbe ovih varijabli je oblika: *'aritmetička sredina ± standardna derivacija'*. Za usporedbu brojčanih varijabli koje nemaju normalnu distribuciju korištena je neparametrijska metoda po Mann-Whitneyu. Prikaz rezultata je oblika: *'medijan (interkvartilni raspon)*'. Svi rezultati usporedbi organizirani su u obliku tablica u kojima su označene odgovarajuće p-vrijednosti te naglašeni statistički značajni nalazi.

6. Rezultati

6.1 Deskriptivna statistika

Uzorak obuhvaća 76 bolesnika operiranih kirurškom tehnikom selektivne amigdalohipokampektomije.

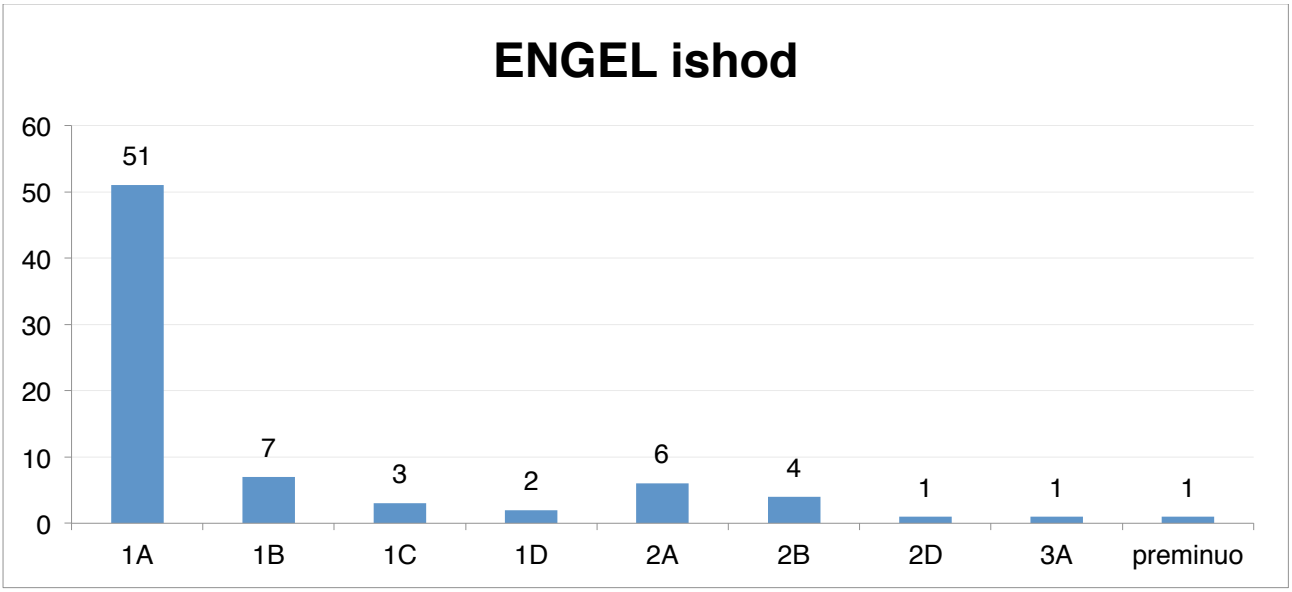
Prosječna dob bolesnika je iznosila 40.3 godine. Muškog spola je bilo 46% bolesnika.

Tablica 5: Podatci o bolesnicima razvrstani prema ishodu na one s potpunim (1A) izostankom i ostale (Non-1A)

	Engel ishod		
	1A (n=51)	**Non-1A (n=25)**	***p* vrijednost**
Dob - godine	41.0 ± 11.9	38.9 ± 11.3	0.471
Dob početka bolesti, medijan (interkvartilni raspon)	13.0 (5.0, 21.0)	9.0 (4.5, 17.5)	0.293
Spol – muški (%)	26 (51.0)	9 (36.0)	
Vrsta napadaja			
FIAS+FBTCS (%)	31 (60.8)	18 (72)	0.659
FAS+FIAS (%)	1 (2)	0 (0)	
FIAS (%)	18 (35.3)	6 (24)	
FAS+FBTC (%)	1 (2)	1 (4)	
Strana lezije na preoperativnom MR			
Lijevo (%)	32 (62.7)	15 (60.0)	0.817
Desno (%)	19 (37.3)	10 (40.0)	
Dualna patologija prisutna preoperativno (%)	9 (17.6)	8 (32.0)	0.158
Frekvencija napadaja preoperativno	5 (2, 10)	5.0 (3.0, 9.0)	0.714
Frekvencija napadaja postoperativno	0 (0, 0)	0.20 (0.02, 2.00)	**<0.0001**
Postoperativni MR			
Uredan	35 (68.6)	15 (60.0)	0.456
Nije uredan	9 (17.6)	3 (12.0)	0.740
Rezidua MTS	7 (13.7)	7 (28.0)	0.206
Trajanje bolesti - godine	26.6 ± 13.7	27.7 ± 12.3	0.732
Broj AET preoperativno	3 (3, 4)	3 (3, 4)	0.732
Broja AET postoperativno	3 (2, 3)	3.0 (2.5, 3.5)	**0.051**
Postoperativno praćenje - godine	3.0 (2.0, 4.5)	4.0 (1.8, 6.0)	0.221
PHD			
MTS 1	33(64.7)	19(76.0)	0.694
MTS 1+FCDIIIa	4(7.8)	2(8.0)	
MTS 2	5(9.8)	2(8.0)	
MTS 2+FCDIIIa	5(9.8)	0(0.0)	
MTS 3	3(5.9)	1(4.0)	
MTS 3+FCDIIIA	1(2.0)	1(4.0)	
FCD prisutan	10(19.6)	3(12.0)	0.526

Potpuni izostanak napadaja, Engel 1A ishod, postignut je u 67.1% (n=51) bolesnika. (Slika 5) Ishod bez onesposobljavajućih napadaja, odnosno Engel 1 je postignut u 63 (82.9%) bolesnika.

Medijan postoperativnog praćenja svih bolesnika iznosi 3 godine, uz interkvartilni raspon 2-4.6 godina.

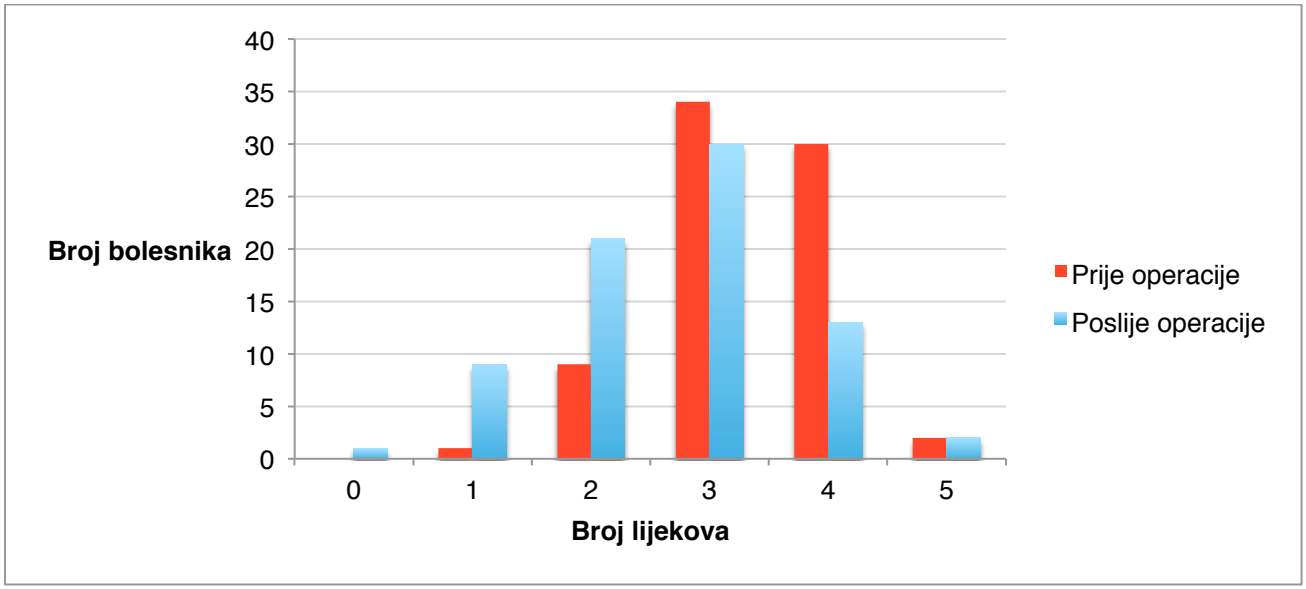


Slika 5: Raspodjela bolesnika nakon operacije prema ishodu po Engelu

Nije uočena statistički značajna razlika u ishodu s obzirom na dob (p=0.471), dob početka bolesti (p=0.293), spol, vrstu napadaja (p=0.659), stranu lezije (p=0.817) ili prisutnost dualne patologije (FCD, vaskularne lezije, kortikalna atrofija) na preoperativnom MR (0.158). Nije dobivena statistički značajna razlika s obzirom na broj napadaja preoperativno (p=0.714). Trajanje bolesti nije imalo utjecaja na uspješnost operacije (p=0.732), kao ni broj korištenih antiepileptika (p=0.732).

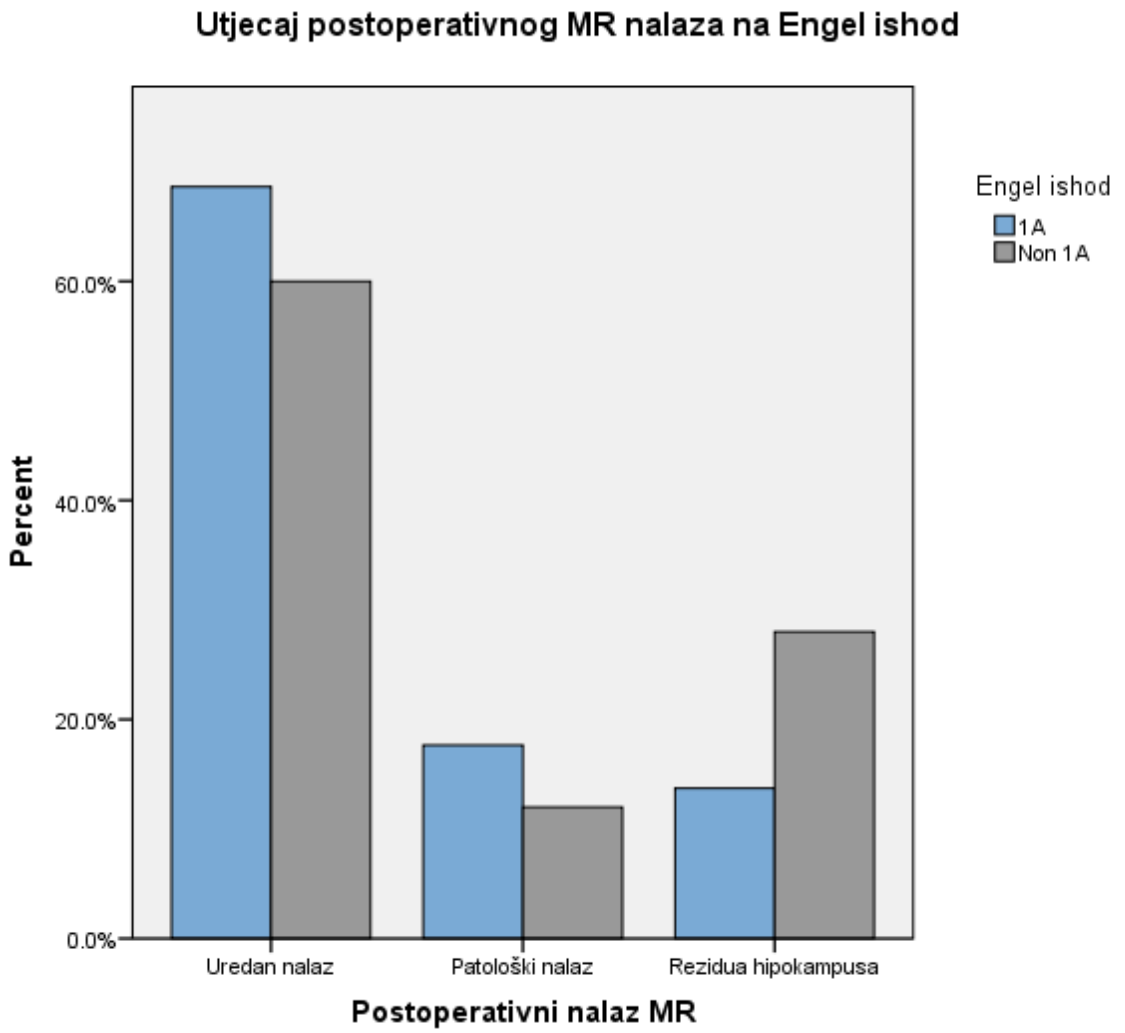
Razliku u broju korištenih antiepileptika prije i poslije operacije prikazuje slika 6. Vidljiv je trend pomaka ulijevo, odnosno prema manjem broju lijekova. Jedan bolesnik (1.3%) je postigao izostanak napadaja uz potpun prestanak korištenja antiepileptika. U skupini operiranih bolesnika, prije operacije je samo jedan koristio monoterapiju, odnosno jedan antiepileptik, a nakon operacije ih je 9 (11.8%) bilo na monoterapiji.

U ukupno 33 (43.4%) bolesnika je postignuto smanjenje broja lijekova, 40 (52.6%) ih je nakon operacije koristilo jednak broj lijekova, a u 3 (4%) bolesnika je bilo potrebno povećati broj antiepileptika u terapiji.



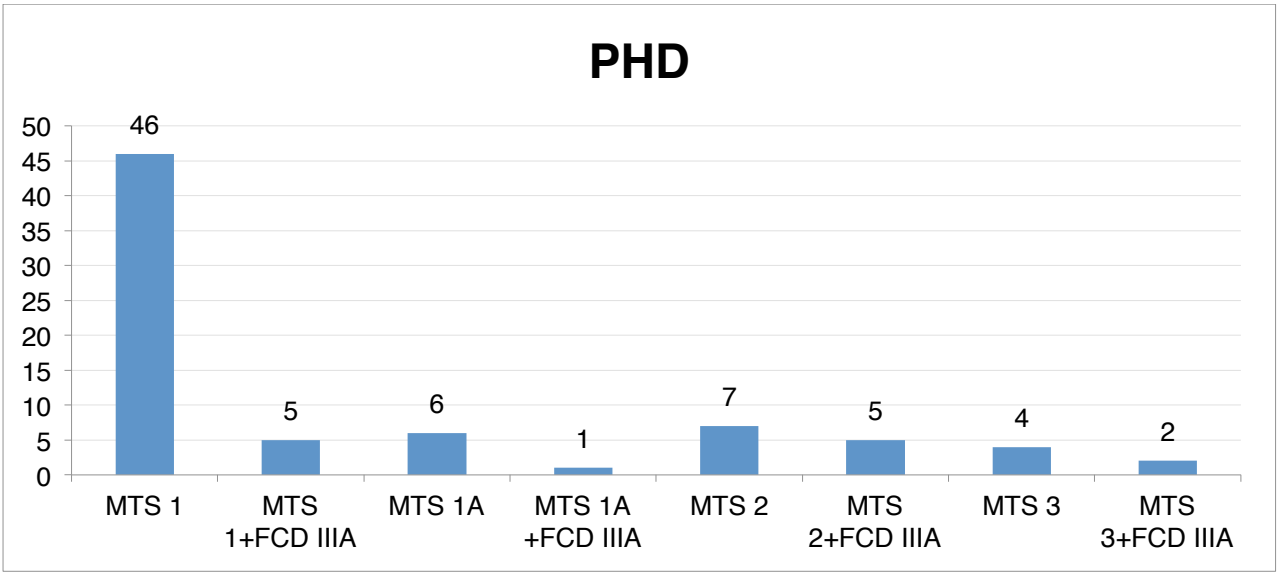
Slika 6: Razlika u broju korištenih antiepileptika prije (crveno) i poslije (plavo) operacije

Primjećen je trend u kojem je rezidua mezijalne temporalne skleroze na postoperativnom MR češće uzrokovala lošiji ishod (Non-1A), no taj rezultat se nije ispostavio statistički značajnim (p=0.206). (slika 7) Ni uredan nalaz (p=0.456) ni drugi patološki nalazi (subduralni hematom, higrom, postishemijske promjene; p=0.740) nisu utjecali na rezultat.



Slika 7: Prikaz utjecaja postoperativnog MR nalaza na izostanak napadaja poslije operacije. Patološki nalaz podrazumijeva sve nalaze osim urednog i ostatnih dijelova hipokampusa (subduralni hematom, higrom, postishemijske lezije)

Izostanak epilepsije je bio neovisan i o patohistološkom (PHD – patohistološka dijagnostika) nalazu (p=0.694). (Slika 8)



Slika 8: Broj bolesnika s pojedinim PHD nalazom. MTS=mezijalna temporalna skleroza, FCD=fokalna kortikalna displazija

6.2 Analiza korelacija

Istražena je potencijalna statistička značajnost korelacije strane hipokampalne skleroze sa sljedećim parametrima: prisutstvom dualne patologije, frekvencijom napadaja preoperativno, brojem lijekova u antiepileptičkoj terapiji preoperativno i brojem lijekova postoperativno. (Tablica 6) U slučaju ovisnosti prisutnosti dualne patologije o strani hipokampalne skleroze je dobivena statistički značajna korelacija češće pojave dualne patologije s ljevostranom hipokampalnom sklerozom (p=0.048)

Tablica 6:

	Strana hipokampalne skleroze		
	Lijeva (n=47)	**Desna (n=29)**	**P vrijednost**
Dualna patologija (%)	14 (29.8)	3 (10.3)	**0.048**
Frekvencija napadaja preoperativno	5.5 (3.5, 9.0)	3 (1, 10)	0.714
Broj AET preoperativno	4 (3, 4)	3 (2.5, 3.0)	0.732
Broj AET postoperativno	3 (2, 4)	2.0 (1.5, 3.0)	**0.051**

Analizom korelacije ishoda po Engelu sa PHD nalazom, dobivena je vrijednost od 69.851. S obzirom da se rezultat nije pokazao statistički značajnim, zaključak je da ne postoji ovisnost ishoda o PHD nalazu. Istražena je ovisnost Engel ishoda o tipu epileptičkih napadaja, a dobiveni rezultat od 13.155, nije bio statistički značajan, govoreći u prilog tomu da je postoperativni ishod neovisan o tipu napadaja. Izračun ovisnosti broja lijekova u antiepileptičkoj terapiji nakon operacije i ishoda po Engelu je pokazao blagu pozitivnu korelaciju, ali nije bio statistički značajan (ρ=0.186, p=0.108). Rezultat pokazuje da broj lijekova u terapiji i Engel ishod ne ovise međusobno. Utjecaj trajanja bolesti na postoperativni ishod po Engelu je analiziran i utvrđeno je nepostojanje korelacije ovih dvaju parametara, bez statističke značajnosti (ρ=0.018, p=0.877). Iz ovoga proizlazi zaključak da ishod operacije ne ovisi o trajanju bolesti. Analizom dobi bolesnika i ishoda po Engelu je utvrđena blaga negativna korelacija, ali bez statističke značajnosti (ρ= -0.174, p=0.133). Ovaj rezultat pokazuje da ishod operacije nije ovisan o dobi bolesnika.

7. Rasprava

7.1 Usporedba rezultata s podacima iz literature

Prvi randomizirani kontrolirani klinički pokus (RCT – *randomozed controlled trial*) kirurškog liječenja epilepsije iz 2001. godine je nedvojbeno utvrdio korisnost tog modaliteta naspram medikamentozne terapije. Broj osoba koje treba liječiti (NNT – *number needed to treat*) da bi se ostvario jedan ishod bez napadaja s gubitkom svjesnosti je pritom iznosio 2, a za potpuno izostanak napadaja je taj broj iznosio 3, što je iznimno snažan pokazatelj kliničke djelotvornosti kirurgije epilepsije. (Wiebe, 2001.) S ciljem da se istraži korist kirurškog liječenja u ranijoj fazi bolesti, Engel i suradnici su 2012. pokrenuli ERSET (*Early Randomized Surgical Epilepsy Trial*) studiju, no zbog poteškoća u prikupljanju i randomiziranju bolesnika, studija je prekinuta prijevremeno. Rezultati dobiveni prije prekida studije su potvrdili korist ranijeg odlučivanja za kirurško liječenje, no njihovu vrijednost je teško interpretirati s obzirom na prekid studije.

Sustavni pregled i meta-analiza iz 2013. godine su pokazali uspješnost postizanja Engel 1 ishoda u 68.4% bolesnika operiranih tehnikom selektivne amigdalohipokampektomije radi hipokampalne skleroze, nakon godinu dana praćenja. (Josephson, 2013.) U skupini bolesnika istraživanih u ovom radu, 82.9% bolesnika je ostvarilo takav ishod, a 67.1% je imalo potpun izostanak napadaja (Engel 1A). Retrospektivno istraživanje iz 2017. na uzorku od 162 bolesnika operirana tehnikom SA putem transsilvijskog pristupa, korištenog i u svih 76 bolesnika iz ovog rada, je pokazalo slične rezultate, odnosno ishod 1A u 63.4%.(Schmeiser, 2017.) Potrebno je napomenuti da podaci o bolesnicima korišteni u ovom diplomskom radu nisu uzimani u standardnim vremenima postoperativnog praćenja (nakon jedne, odnosno pet godina), stoga je nemoguće vršiti izravne usporedbe prema drugim studijama. Također je važno naglasiti prisutnost heterogenost načina izvještavanja o ishodu u literaturi, budući da neki autori ne dijele ishod prema Engelu na pod-kategorije, neki smatraju čak i raspon od 1A do 2A izvrsnim ishodom, a neki u potpunosti izbjegavaju stupnjevanje prema uvriježenim klasifikacijama te izvještavaju o 'kontroli napadaja' kao pozitivnom ishodu. (Noe, 2013., Kuang, 2014.) Stoga je nužno donijeti konsenzus o standardiziranom izvještavanju o ishodima kirurškog liječenja epilepsije u svrhu bolje mogućnosti usporedbe podataka raznih autora.

Čimbenici koji se u literaturi spominju kao korisni u predviđanju uspješnosti kirurškog liječenja epilepsije su dob početka napadaja prije 5. godine, što korelira s većom vjerojatnošću da je hipokampalna skleroza uzrok epilepsije, te izostanak pojave prijelaza fokalnih napadaja u bilateralno toničko-kloničke (nekadašnje sekundarne generalizacije). Dob bolesnika i duljina napadaja nisu se pokazali korisnima u toj namjeni. (Jehi, 2017.) Nalaz postoperativne glioze ili zaostalog dijela MTS na MR također ne koristi u predviđanju ishoda. (Schmeiser, 2017.) U bolesnika analiziranih u ovom radu ni jedan se od ovih čimbenika nije pokazao korisnom prediktorskom varijablom. Predviđanja uspjeha zahvata se mogu vršiti prema raznim ocjenskim ljestvicama i nomogramima izrađenim u tu svrhu. Metode koje se pritom rabe variraju od jednostavnog zbrajanja kliničkih parametara kao što su broj i vrsta napadaja, trajanje bolesti, nalaz na MR, korištenost invazivne dijagnostike i mjesto lezije (Garcia, 2015.), do složenijih, kompjuterskih modela (Sinha, 2017.)

Smanjenje broja lijekova je također važan ishod za bolesnika, s obzirom na nuspojave koje uzrokuju i nastanak potencijalnih interakcija. Načelno vrijedi pravilo da se promjena antiepileptičke terapije može razmatrati nakon razdoblja od godinu dana poslije operacije. Dvije godine nakon operacije je najraniji

trenutak u kojem ukidanje terapije dolazi u obzir. (Becker, 2017.) Pokazano je da u bolesnika operiranih metodom SA koji su postigli Engel 1A ishod i u kojih je pokušano smanjivanje terapije nakon godinu dana, jedna trećina ponovno razvije napadaje. Vraćanjem na režim terapije korišten prije pojave napadaja ponovno se postiže njihov izostanak. (Pimentel, 2012.) Meta-analiza dugoročnih ishoda kirurškog liječenja epilepsije, među kojima je bio i broj lijekova korištenih postoperativno, je uočila lošiji učinak u epilepsija s temporalnim ishodištem u odnosu na ostala. U skupini s temporalnim ishodištem je nakon operacije bez napadaja i lijekova bilo 14% bolesnika, dok ih je u drugoj skupini bilo čak 36%. Jedan lijek u terapiji je nakon operacije imalo 50% bolesnika s temporalnim ishodištem epilepsije i bez napadaja postoperativno, a 33% ih je imalo više lijekova. (Tellez-Zenteno, 2007.) U bolesnika obrađivanih u ovom radu, 1 (2.0%) je bio bez lijekova u terapiji i bez napadaja, a 8 bolesnika (15.7%) je imalo jedan lijek u terapiji i bilo bez napadaja.

Komplikacije kirurškog liječenja hipokampalne skleroze se javljaju u 5.5-17.9% slučajeva. Retrospektivna analiza provedena na 389 bolesnika ustanovila je da se najčešće javljaju komplikacije vidnog sustava (homonimna kvadrantopsija, homonimna hemianopsija) i to u 9.5% slučajeva, zatim neurološke posljedice u 3.9% slučajeva (prolazna hemipareza, prolazna afazija, trajna hemipareza, trajna afazija, tromboza venskih sinusa i prolazna pareza okulomotornog živca), kirurške posljedice se javljaju u 1.8% slučajeva (meningitis, subduralni empijem, intracerebralno krvarenje, hidrocefalus), infekcija urinarnog trakta u 1% slučajeva i duboka venska tromboza u 0.5% slučajeva. (Mathon, 2017.) Postoperativne komplikacije bolesnika obrađivanih u ovom radu su bile sljedeće: infekcija rane u 2 slučaja (2.6%), kronični subduralni hematom u 2 slučaja (2.6%), prolazna hemipareza u 2 slučaja (2.6%), pojava anksioznosti ili depresije u 2 slučaja (2.6%), nastanak područja manjeg inzularnog infarkta u 1 slučaju (1.3%) i cerebelarno krvarenje u 1 slučaju (1.3%). Ukupno se pojavilo 10 komplikacija (13.2%) S obzirom da bolesnicima nije vršena analiza vidnog polja postoperativno, nema podataka o toj, najčešćoj komplikaciji.

7.2 Nedostaci istraživanja

Ovo istraživanje ishoda kirurškog liječenja epilepsije metodom selektivne amigdalohipokampektomije razmatra velik broj čimbenika, analiziranih prije i poslije operacije. Unatoč tomu, postoje neki nedostaci koji onemogućuju daljnju usporedbu s podacima iz literature.

Čest način prikaza djelotvornosti kirurgije epilepsije u je u obliku Kaplan-Meierove krivulje. Budući da baza podataka o bolesnicima iz ovog istraživanja ne sadrži podatak o točnom trenutku ponovne pojave napadaja nakon operacije, nije moguće provesti Cox regresiju pomoću koje bi se izradila krivulja održivosti učinka kroz vrijeme.

Dijagnostičke metode uključene u obradu bolesnika zbog kirurškog liječenja epilepsije su brojne. Razlika u razlučivosti uređaja magnetne rezonancije jačine 1.5 naspram 3T je značajna, pogotovo u dijagnostici dodatnih patoloških nalaza, npr. fokalne kortikalne displazije. Stoga bi podatak o konkretnom modalitetu radiološkog osnimavanja bio koristan za analizu ishoda operacije. Korištenje pomoćnih metoda poput nuklearnomedicinskih tehnika ili invazivne dijagnostike pruža daljnje mogućnosti u grupiranju bolesnika prilikom analize ishoda liječenja.

Analiza vidnog polja je koristan pokazatelj oštećenja Meyerove petlje, dijela optičke radijacije koji je anatomski u neposrednoj blizini prilikom izvođenja kirurškog zahvata. Budući da je to ujedno i najčešće zapažena postoperativna komplikacija, nužno je u izvještaj o postoperativnom ishodu uključiti i podatak o očuvanosti vidnog polja kako bi se prikazao vjerodostojan profil nuspojava ovog modaliteta liječenja.

Parametri kao što su izostanak ili broj napadaja, broj lijekova u terapiji nakon operacije, neuropsihološki ishod i pojava komplikacija promatrani zajedno pružaju vrlo dobar uvid u korisnost i rezultate kirurškog liječenja epilepsije. Pokazatelj koji bi upotpunio sliku djelotvornosti ovog modaliteta liječenja jest onaj o kvaliteti života. Postoji niz upitnika o kvaliteti života oboljelih od epilepsije nazvanih QOLIE (*quality of life in epilepsy*) koji služe toj svrsi.

8. Zaključak

Epilepsija je česta neurološka bolest koja uzrokuje teške posljedice za oboljelog i za društvo, stoga je nužno kontinuirano raditi na poboljšanju metoda liječenja. Sve je više podataka koji govore u prilog kirurškom liječenju epilepsije kao najboljoj metodi liječenja bolesnika kod kojih terapija antiepilepticima nije učinkovita. Rezultati kirurškog liječenja epilepsije tehnikom selektivne amigdalohipokampektomije dobiveni u ovom radu pokazuju da je ova metoda uspješna i sigurna u postizanju izostanka napadaja u velikog broja bolesnika. Potrebno je na razini primarne zdravstvene zaštite dizati svijest o dobrobitima koje za bolesnika donosi kirurgija epilepsije, kako bi svaka oboljela osoba bila liječena na najbolji mogući način.

9. Literatura

Bartlett PA, Symms MR, Free SL i sur. T2 relaxometry of the hippocampus at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(6):1095-1098.

Becker DA, Pacia SV. Antiepileptic Medications: Principles of Clinical Use. U: Winn, HR. Youmans&Winn Neurological Surgery, 7th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. str.:396-402.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Boas WVE i sur. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Epilepsia, 51(4):676–685, 2010. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x

Bielen I, Cvitanovic-Sojat L, Bergman-Markovic B, Kosicek M, Planjar-Prvan M, Vuksic L. Prevalence of epilepsy in Croatia: a population-based survey. Acta Neurol Scand 2007: 116: 361–367 DOI: 10.1111/j.1600-0404.2007.00881.x

Blumcke I, Pauli E, Clusmann H, Schramm J, Becker A, Elger C i sur. A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. Acta Neuropathol. 2007 Mar; 113(3): 235–244. doi: 10.1007/s00401-006-0187-0

Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia, 52(1):158–174, 2011 doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.

Blumcke I, Spreafico R. Cause matters: a neuropathological challenge to human epilepsies. Brain Pathol 22:347–349, 2012.

Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. Epilepsia, 54(7):1315–1329, 2013. doi:10.1111/epi.12220.

Bonilha L, Nesland T, Martz GU, Joseph JE, Spampinato MV, Edwards JC. Medial temporal lobe epilepsy is associated with neuronal fibre loss and paradoxical increase in structural connectivity of limbic structures. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:903e909. doi:10.1136/jnnp-2012-302476.

Bouchet C, Cazauvieilh CA. De l'épilepsie considerée dans ses rapports avec l'aliénation mentale. Recherche sur la nature et le siège de ces deux maladies. Arch Gen Med 1825; 510–42.

Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology 2012;78;1548. DOI 10.1212/WNL.0b013e3182563b19

Busch RM, Floden D, Lineweaver TT, Chapin JS, Unnwongse K, Wehner T i sur. Effect of apolipoprotein epsilon4 allele on hippocampal and brain volume in intractable temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav 2011; 21: 88–90.

Cross JH. Fostering epilepsy care in Europe. Epilepsia, 52(1):187–188, 2011.

Doan TP, Mrak G, Jakovcevic A. Hippocampal Sclerosis: Histological Picture and Surgical Outcome. Int J Neurorehabilitation Eng 2015, 2:1 doi: 10.4172/2376-0281.1000142.

Engel J, Cascino GD, Ness PCV, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J, editor. Surgical treatment of the epilepsies. NY: Raven Press; 1993.

Engel J Jr, Dichter MA, Schwartzkroin PA (2008) Basic mechanisms of human epilepsy. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds) Epilepsy: a comprehensive textbook, 2nd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia

Engel JJ, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S i sur. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. JAMA. 2012 Mar 7;307(9):922-30. doi: 10.1001/jama.2012.220.

Fauser S, Schulze-Bonhage A. Epileptogenicity of cortical dysplasia in temporal lobe dual pathology: an electrophysiological study with invasive recordings. Brain (2006), 129, 82–95. doi:10.1093/brain/awh687.

Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J i sur. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology, 2017;88:1–8. DOI 10.1212/WNL.0000000000003509

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P i sur. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).Epilepsia 2005;46:470–472.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Elger CE, Cross H i sur. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 2014;55:475–482. doi: 10.1111/epi.12550

Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE i sur. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia, 58(4):522–530, 2017a. doi: 10.1111/epi.13670

Fisher RS, Cross H, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N i sur. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia, 58(4):531–542, 2017b. doi: 10.1111/epi.13671

Garcia CG, Yardi R, Kattan MW, Nair D, Gupta A, Najm I. Seizure freedom score: A new simple method to predict success of epilepsy surgery. Epilepsia, 56(3):359–365, 2015. doi: 10.1111/epi.12892

Ho SS, Berkovic SF, Berlangieri SU, Newton MR, Egan GF, Tochon-Danguy HJ i sur. Comparison of ictal SPECT and interictal PET in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. Ann Neurol 1995;37:738-45.

House PM, Holst B, Lindenau M, Voges B, Kohl B, Martens T. Morphometric MRI analysis enhances visualization of cortical tubers in tuberous sclerosis. Epilepsy Res. 2015 Nov;117:29-34. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.08.002.

Jackson GD, Berkovic SF, Tress BM, Kalnins RM, Fabinyi GC, Bladin PF. (1990) Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. Neurology 40:1869–1875.

Jackson H, Beevor CE. (1889) Case of tumour of the right temporosphenoidal lobe bearing on the localisation of the sense of smell and on the interpretation of a particular variety of epilepsy. Brain 34:6–357.

Jehi L, Pilcher WH. Epilepsy surgery: Outcome and complications. U: Winn, HR. Youmans&Winn Neurological Surgery, 7th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. str.:546-560.

Jeukens CR, Vlooswijk MC, Majoie HJ, De Krom MC, Aldenkamp AP, Hofman PA i sur. (2009)

Hippocampal MRI volumetry
at 3 Tesla: reliability and practical guidance. Invest Radiol 44:509–517.

Josephson CB, Dykeman J, Fiest KM i sur. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. Neurology 2013;80;1669-1676
Kasperaviciute D, Catarino CB, Matarin M, Leu C, Novy J, Tostevin A, Leal B. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. Brain 2013; 136: 3140–50.

Kobau R, Luo Y-H, Zack MM i sur. Epilepsy in adults and access to care—United States, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61(45):909-913.

Kovanda TJ, Tubbs RS, Cohen-Gadol AA. Transsylvian selective amygdalohippocampectomy for treatment of medial temporal lobe epilepsy: Surgical technique and operative nuances to avoid complications. Surg Neurol Int. 2014; 5: 133. doi: 10.4103/2152-7806.140651

Kuang YK, Yang T, Gu J, Kong B, Cheng L. Comparison of therapeutic eff ects between selective amygdalohippocampectomy and anterior temporal lobectomy for the treatment of temporal lobe epilepsy: A meta-analysis. British Journal of Neurosurgery, June 2014; 28(3): 374–377

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT i sur. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010;50:1069 – 1077.

Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S i sur. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. Ann Neurol 2014; 75: 178–85.

Likeman M. Imaging in epilepsy. *Pract Neurol*. 2013;13(4): 210-218.

Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis—Origins and imaging. Epilepsia, 53(Suppl. 4):19–33, 2012. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03610.x

Mathon B, Navarro V, Bielle F, Nguyen-Michel V-H, Carpentier A, Baulac Mi sur. Complications after surgery for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis, World Neurosurgery (2017), doi: 10.1016/j.wneu.2017.03.128.

Murray CJ, Vos T, Lozano R i sur. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2197–2223.

Niemeyer P. The transventricular amygdala-hippocampectomy in temporal lobe epilepsy. In: Baldwin M , Bailey P, eds. Temporal Lobe Epilepsy . Springfield, IL: Charles C Thomas, 1958 : 461 – 482.

Noe K, Sulc V, Wong-Kisiel L, Wirrell E, Van Gompel JJ, Wetjen N. Long-term Outcomes After Nonlesional Extratemporal Lobe Epilepsy Surgery. *JAMA Neurol*. 2013 August ; 70(8): 1003–1008. doi:10.1001/jamaneurol.2013.209.

Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jonsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. European Journal of Neurology 2012, 19: 155–162. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x

Pimentel J, Peralta AR, Campos A i sur. Antiepileptic drugs management and long-term seizure outcome in post surgical mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res*. 2012; 100(1-2):55-58

Ristic AJ, Savic D, Sokic D, Bogdanovic Pristov J, Nestorov J, Bascarevic V. Hippocampal

antioxidative system in mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 56(5):789–799, 2015. doi: 10.1111/epi.12981.

Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001;124(Pt 9):1683-1700.

Ryvlin P, Kahane P. Does epilepsy surgery lower the mortality of drug-resistant epilepsy? Epilepsy Research 56 (2003) 105–120. doi:10.1016/j.eplepsyres.2003.10.001
Scheffer IE; Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L i sur. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia, 58(4):512–521, 2017. doi: 10.1111/epi.13709

Schiltz NK, Kaiboriboon K, Koroukian SM, Singer ME, Love TE. Long-term reduction of health care costs and utilization after epilepsy surgery. Epilepsia, 57(2):316–324, 2016. doi: 10.1111/epi.13280

Schmeiser B, Wagner K, Schulze-Bonhage A, Elger CE, Steinhoff BJ, Wendling AS. Transsylvian Selective Amygdalohippocampectomy for Mesiotemporal Epilepsy: Experience with 162 Procedures. Neurosurgery (2017) 80 (3): 454-464. doi: 10.1093/neuros/nyw089

Semah F, Picot MC, Adam C i sur. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Neurology 1998;51:1256-62.

Sinha N, Dauwels J, Kaiser M, Cash SS, Westover MB, Wang Z, Taylor PN. Predicting neurosurgical outcomes in focal epilepsy patients using computational modelling. doi:10.1093/brain/aww299

Sommer W. Erkrankung des Ammonshornes als aetiologisches Moment der Epilepsie. Arch Psychiatr Nervenkr 1880; 361–75.

Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. Epilepsia 2002;43:219e27.

Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. Brain (2007), 130, 334–345. doi:10.1093/brain/awl316

Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L. A Review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. Volume 2012, Article ID 630853, 5 pages. doi:10.1155/2012/630853.

Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. Neuropathology and Applied Neurobiology (2014), 40, 520–543 doi: 10.1111/nan.12150.

Tsai MH, Pardoe HR, Perchyonok Y, Fitt GJ, Scheffer IE, Jackson GD. Etiology of hippocampal sclerosis: Evidence for a predisposing familial morphologic anomaly. Neurology 2013;81:144–149.

Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW i sur. Infections, inflammation and epilepsy. Acta Neuropathol. 2016 February;131(2):221–234. doi:10.1007/s00401-015-1481-5.

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP i sur. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345:311-318.

Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D i sur. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. Epilepsia 2001;42:282–6.

Yang T, Zhou D, Stefan H. Why mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is

progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression? J Neurol Sci 2010; 296: 1–6.

Yasargil MG, Krayenbuhl N, Roth P, Hsu SP, Yasargil DC. The selective amygdalohippocampectomy for intractable temporal limbic seizures. J Neurosurg. 2010 Jan;112(1):168-85. doi:10.3171/2008.12.JNS081112.

10. Životopis

Niko Njirić rođen je 31.12.1992. u Zagrebu, gdje je završio Osnovnu školu Vladimira Nazora i XV. gimnaziju (MIOC). U akademskoj godini 2011./2012. upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tokom studija radi kao demonstrator iz kolegija 'Temelji neuroznanosti' u sklopu neuroanatomskih vježbi. Od 2015. godine radi kao student-istraživač u Laboratoriju za neuroonkologiju, Hrvatskog instituta za istraživanje mozga, pod mentorstvom prof. Nives Pećine-Šlaus. Zbog interesa na području neuroznanosti i neurokirurgije, priključuje se Studentskoj sekciji za neuroznanost u kojoj na posljednje dvije godine studija vodi ogranak 'Neurokirurgija'. Zbog aktivnosti u tom području, biva nagrađen Rektorovom nagradom za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici u akademskoj godini 2016./2017. Sudjeluje i kao pridruženi urednik u studentskom stručnom neuroznanstvenom časopisu 'Gyrus', u kojem je autor 5 članaka. Studentski je član Hrvatskog društva za neuroznanost i Hrvatskog društva za istraživanje raka, u sklopu kojih prisustvuje na mnogobrojnim simpozijima. Godine 2016. je pohađao i završio kirurški studentski tečaj 'Surgical skills for students' na Royal College of Surgeons u Londonu, Ujedinjeno Kraljevstvo. Kao koautor objavio je 2 članka u međunarodno indeksiranim časopisima te nekoliko kongresnih sažetaka. U slobodno vrijeme interes mu je košarka.