

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nikola M. Vojvodić

**ANALIZA KARAKTERISTIKA
PERIIKTALNIH VEGETATIVNIH
ZNAKOVA ZA LOKALIZACIJU
EPILEPTOGENE ZONE KOD EPILEPSIJA
TEMPORALNOG REŽNJA**

doktorska disertacija

Beograd, 2012.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE**

Nikola M. Vojvodić

**ANALYSIS OF PERIICTAL VEGETATIVE
SIGNS CHARACTERISTICS FOR
LOCALIZATION OF THE
EPILEPTOGENIC ZONE IN TEMPORAL
LOBE EPILEPSIES**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012.

MENTOR:

Prof. dr Dragoslav Sokić, vanredni profesor na katedri neurologije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

ČLANOVI KOMISIJE:

1. _____
2. _____
3. _____

DATUM ODBRANE: _____

ANALIZA KARAKTERISTIKA PERIIKTALNIH VEGETATIVNIH ZNAKOVA ZA LOKALIZACIJU EPILEPTOGENE ZONE KOD EPILEPSIJA TEMPORALNOG REŽNJA

Nikola M. Vojvodić

REZIME

Cilj: Vegetativni znaci tokom epileptičkih napada (periiktalni vegetativni znaci, PIVZ), predstavljaju prirodni eksperiment koji pruža jedinstven uvid u funkcionisanje ljudskog autonomnog nervnog sistema. Iako vegetativni znaci kod epilepsija nisu retki i mogu čak dominirati kliničkom slikom napada, ove manifestacije se često previde. Glavni cilj našeg istraživanja bio je da se analizira značaj PIVZ za lokalizaciju i lateralizaciju epileptogene zone kod pacijenata sa fokalnom farmakorezistentnom epilepsijom koji su podvrgnuti prehirurškom ispitivanju.

Metodologija: Analizirali smo video-EEG zapise kod 170 bolesnika (82 muškarca i 88 žena), starosti 13-66 godina ($34,67 \pm 11,10$; Med=35,00) sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom. Svi pacijenti su prošli kompletno prehirurško ispitivanje u Centru za epilepsije u Beogradu, koje se sastojalo od višednevne neinvazivne video-EEG telemetrije, snimanja nuklearnom magnetnom rezonancom, interiktalne pozitronske emisije tomografije fluorodeoksiglukozom i interiktalne i/ili iktalne HMPAO jednofotonske emisije kompjuterizovane tomografije. Dijagnoza fokalnog epileptičkog sindroma je postavljena na osnovu korelacije kliničkih karakteristika napada, iktalnih EEG nalaza i neuroradioloških nalaza. Dominantnost hemisfere kod svakog pacijenta je određena na osnovu Edinbruškog testa za dominantnost ruke, neuropsihološke procene i funkcionalne nuklearne magnetne rezonance gde je bilo neophodno.

Kod svih bolesnika smo analizirali video zapis kliničke semiologije napada sa ciljem određivanja učestalosti javljanja i tipova PIVZ kod fokalnih epilepsija, njihovog lokalizacionog značaja za epilepsije temporalnog režnja (TLE) vs. ekstratemporalne epilepsije (ETLE) i njihovog lateralizacionog značaja (epilepsija nedominantne vs. dominantne hemisfere). Takođe smo analizirali evoluciju vegetativnih simptoma (epigastrična aura, AE) u neki od PIVZ i njen prediktivni značaj za dijagnozu mezijalne temporalne epilepsije (MTLE).

Rezultati: Uočili smo deset različitih tipova PIVZ kod 69 od ukupno 170 bolesnika (40%). Najčešći PIVZ su bili postiktalno brisanje nosa (28,8%) i periiktalni kašalj (12,9%). Pokazali smo da su PIVZ pouzdan lokalizacioni znak za TLE vs. ETLE (50,0% vs. 23,2%; $p=0,001$). Najvažniji lokalizacioni znaci su bili postiktalno brisanje nosa ($p=0,008$), periiktalno pijenje vode ($p=0,035$) i hipersalivacija ($p=0,048$). Takođe smo našli da je pojava PIVZ češća kod bolesnika sa epilepsijom nedominantne hemisfere, posebno kod bolesnika sa MTLE, ali ova razlika nije dostigla punu statističku značajnost (64,3% vs. 47,1%; $p=0,175$). Kod bolesnika sa evolucijom EA u neki od PIVZ, verovatnoća za MTLE je bila veoma visoka (96,77%).

Zaključak: Naše istraživanje je pokazalo da su PIVZ važni semiološki znaci za lokalizaciju epileptogene zone kod temporalnih epilepsija, posebno kod bolesnika sa MTLE, što je veoma značajno za ranu dijagnozu i diferencijalnu dijagnozu fokalnih epileptičkih sindroma, kao i za selekciju dobrih kandidata za hirurško lečenje. Sa aspekta patofiziologije, naše istraživanje predstavlja doprinos daljem razumevanju uloge centralnog autonomnog nervnog sistema kao dela epileptogene mreže koja leži u osnovi fokalnih farmakorezistentnih epilepsija.

KLJUČNE REČI: Fokalne epilepsije, temporalni režanj, periiktalni vegetativni znaci

ANALYSIS OF PERIICTAL VEGETATIVE SIGNS CHARACTERISTICS FOR LOCALIZATION OF THE EPILEPTOGENIC ZONE IN TEMPORAL LOBE EPILEPSIES

Nikola M. Vojvodic

ABSTRACT

Purpose: Vegetative signs during epileptic seizures (periictal vegetative signs, PIVS) represent an experiment of nature that provides a unique window on the functioning of the human autonomic nervous system. Although vegetative manifestations of epilepsy are not rare, and may even overshadow other semiological signs, these manifestations are frequently overlooked. The main purpose of our investigation was to analyze localization and lateralization value of PIVS for the epileptogenic zone in patients with focal pharmacoresistant epilepsies who were undergone presurgical evaluation.

Methodology: We analyzed video-EEG recordings of 170 patients (82 men and 88 women), age ranged 13-66 years (mean 34.67 ± 11.10 ; Med=35.00) with medically intractable focal epilepsy. All of the patients underwent a complete presurgical evaluation in the Belgrade Epilepsy Center, comprising long-term noninvasive video-EEG telemetry, magnetic resonance imaging, interictal fluorodeoxyglucose positron emission tomography and interictal and/or ictal HMPAO single-photon emission computed tomography. The diagnosis of lobar epilepsy was established according to the correlation of clinical seizure semiology, ictal EEG findings and neuroradiology findings. The hemisphere dominance was determined according to the Edinburgh handedness inventory, neuropsychological assessment and functional magnetic resonance imaging for speech lateralization when needed.

In all patients we analyzed video recordings of clinical seizure semiology in order to determine the frequency and types of PIVS in focal epilepsies, their localizing value for temporal lobe epilepsies (TLE) *vs.* extratemporal lobe epilepsies (ETLE), and their lateralizing value (seizures from nondominant *vs.* dominant hemisphere). We also evaluated the evolution of seizure semiology from vegetative symptoms (epigastric aura, EA) to PIVS and it's predictive value for the diagnosis of mesial temporal lobe epilepsy (MTLE).

Results: Ten different types of PIVS occurred in 69 of the 170 patients (40%). The most frequent PIVS were postictal nose rubbing (28.8%) and periictal cough (12.9%). We found PIVS were reliable localizing signs for TLE *vs.* ETLE (50.0% *vs.* 23.2%; $p=0.001$). The most valuable localizing signs were postictal nose rubbing ($p=0.008$), periictal water drinking ($p=0.035$) and hypersalivation ($p=0.048$). We also found the occurrence of PIVS more common among the patients with nondominant hemisphere epilepsy, especially in patients with MTLE, but this difference was not statistically significant (64.3% *vs.* 47.1%; $p=0.175$). In patients with EA evolving into any other PIVS, the probability of MTLE was extremely high (96.77%).

Conclusion: We found that PIVS are reliable semiological signs for the localization of the epileptogenic zone in temporal lobe epilepsies, especially in patients with MTLE which is extremely important for the early diagnosis and differential diagnosis respectively, of focal epileptic syndromes and the selection of good candidates for the surgical treatment. From the pathophysiological point of view, our investigation contribute to the further understanding the role of central autonomic nervous system as a part of the epileptogenic network that underlies focal pharmaco-resistant epilepsies.

KEY WORDS: Focal epilepsies, temporal lobe, periictal vegetative signs

SADRŽAJ

Poglavlje 1. UVOD	1
1.1. Epilepsija temporalnog režnja (TLE)	1
1.2. Etiologija TLE	2
1.2.1. Neuroradiološke tehnike u detekciji epileptogene lezije	2
1.2.2. Uzroci TLE	6
1.3. Patogeneza TLE	10
1.3.1. Funkcionalna organizacija hipokampusa	11
1.3.2. Gubitak filtracione uloge girusa dentatusa	13
1.4. Klinička slika TLE	15
1.5. Karakteristike skalp EEG nalaza kod TLE	18
1.5.1. Interiktalne epileptiformne EEG abnormalnosti	18
1.5.2. Interiktalne neepileptiformne EEG abnormalnosti	20
1.5.3. Iktalni EEG nalaz	21
1.5.4. Pouzdanost skalp EEG nalaza i potreba za invazivnim EEG snimanjem	23
1.6. Lečenje TLE	26
1.6.1. Dometi medikamentnog lečenja epilepsije	27
1.6.2. Hirurško lečenje fokalnih epilepsija	28
1.6.3. Koncept epileptogene zone i TLE	31
1.7. Značaj semiologije u prehirurškoj evaluaciji TLE	34
1.7.1. Lokalizacioni i lateralizacioni semiološki znaci	34
1.7.2. Potencijalna ograničenja semiološke analize	36
1.7.3. Osnovne smernice u analizi semiologije	37
1.8. Peri-iktalni vegetativni znaci kod TLE	40
1.8.1. Centralna autonomna mreža	40
1.8.2. Epigastrična aura	43
1.8.3. Autonomni (vegetativni) napadi	44
1.8.4. Lateralizacioni značaj PIVZ	49
Poglavlje 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	52
Poglavlje 3. ISPITANICI I METODE	53
3.1. Populacija ispitanika	53
3.2. Video-EEG monitoring	54
3.3. Tri koraka u postavljanju lobarne dijagnoze epilepsije	55
3.3.1. Prvi korak: kliničke informacije	55
3.3.2. Drugi korak: kliničke-EEG korelacije	58
3.3.3. Treći korak: kliničke-EEG-NMR korelacije	61
3.4. Klinički podtipovi TLE	62
3.4.1. Mezijalna, meziolateralna i lateralna TLE	62
3.4.2. Temporalna "plus" epilepsija	64
3.5. Periiktalni vegetativni znaci	65
3.5.1. Šta je periiktalni vremenski period?	65
3.5.2. Koje vegetativne znake smo analizirali?	66
3.6. Lateralizacija epileptogene zone u odnosu na dominantnost hemisfere	66

3.7.	<i>Etički aspekti istraživanja</i>	70
3.8.	<i>Statistička analiza</i>	70
Poglavlje 4.	REZULTATI	71
4.1.	<i>Populacija ispitanika i epileptični sindromi</i>	71
4.1.1.	<i>Bolesnici Centra za epilepsije</i>	71
4.1.2.	<i>Ispitanici ciljne i kontrolne grupe</i>	72
4.1.3.	<i>Etiologija epilepsije kod naših ispitanika</i>	74
4.1.4.	<i>Epileptični sindromi u populaciji naših ispitanika</i>	74
4.2.	<i>Dominantnost hemisfere i lateralizacija epileptogene zone</i>	76
4.3.	<i>Broj registrovanih napada</i>	78
4.4.	<i>Registrovani PIVZ kod naših ispitanika</i>	80
4.4.1.	<i>Učestalost PIVZ u odnosu na pol i starost ispitanika</i>	81
4.4.2.	<i>Učestalost pojedinih tipova PIVZ</i>	81
4.5.	<i>PIVZ i lateralizacija fokusa (dominantna vs. nedominantna hemisfera)</i>	82
4.5.1.	<i>Distribucija PIVZ (bilo kojeg) u odnosu na lateralizaciju epileptogene zone ..</i>	82
4.5.2.	<i>Pojedinačni PIVZ i dominantnost hemisfere</i>	85
4.5.3.	<i>Postiktalno brisanje nosa kao motorni lateralizacioni znak</i>	86
4.6.	<i>PIVZ i lokalizacija fokusa (TLE vs. ETLE)</i>	87
4.6.1.	<i>Distribucija PIVZ (bilo kojeg) u odnosu na lokalizaciju epileptogene zone</i>	87
4.6.2.	<i>Pojedinačni PIVZ i lokalizacija epileptogene zone</i>	90
4.7.	<i>Lokalizacioni značaj PIVZ kod TLE</i>	91
4.7.1.	<i>PIVZ i sindromi TLE (MTLE vs. LTLE)</i>	91
4.7.2.	<i>PIVZ i klinički podtipovi TLE</i>	91
4.8.	<i>PIVZ i epileptgena lezija kod TLE</i>	93
4.9.	<i>Aure i PIVZ</i>	94
4.9.1.	<i>Učestalost pojedinih tipova aura</i>	94
4.9.2.	<i>Učestalost javljanja PIVZ i aure</i>	95
4.9.3.	<i>Epigastrična aura i PIVZ</i>	97
4.9.4.	<i>Odnos udružene pojave EA i PIVZ i dominantnost hemisfere</i>	98
4.9.5.	<i>Odnos udružene pojave EA i PIVZ i epileptičnog sindroma</i>	99
4.9.6.	<i>Odnos udružene pojave EA i PIVZ i etiologije TLE</i>	102
4.9.7.	<i>Pozitivni prediktivni značaj udružene pojave EA i PIVZ za MTLE i HS</i>	103
Poglavlje 5.	DISKUSIJA	105
5.1.	<i>Epilepsija i autonomni nervni sistem</i>	105
5.1.1.	<i>Kortikalna aktivnost i ANS</i>	105
5.1.2.	<i>Vegetativni simptomi i znaci kao iktalni fenomen</i>	107
5.1.3.	<i>Učestalost javljanja PIVZ kod fokalnih epilepsija</i>	108
5.1.4.	<i>Epigastrična aura kao inicijalni vegetativni simptom</i>	110
5.1.5.	<i>Da li postoji polni dimorfizam za PIVZ?</i>	111
5.2.	<i>Funkcionalna asimetrija hemisfere i PIVZ</i>	113
5.2.1.	<i>Lateralizacija govora i dominantnost ruke</i>	113
5.2.2.	<i>Značaj određivanja dominantnosti hemisfere u prehirurškoj evaluaciji</i>	114
5.2.3.	<i>Kontralateralna reorganizacija funkcija</i>	115
5.2.4.	<i>PIVZ kao lateralizacioni znaci za nedominantnu hemisferu</i>	119
5.2.5.	<i>Postiktalno brisanje nosa kao motorni lateralizacioni znak</i>	122
5.3.	<i>Lokalizacioni značaj PIVZ</i>	123
5.3.1.	<i>Koncept simptomatogene zone</i>	123

5.3.2. PIVZ i TLE	125
5.4. PIVZ i etiologija TLE	126
5.4.1. Hipokampalna vs. ekstrahipokampalna epilepsija	126
5.4.2. Direktna veza hipokampusa sa ANS	127
5.4.3. Da li postoji amigdalarna epilepsija?	130
5.5. Koncept temporalne epileptogene mreže i evolucija PIVZ	131
5.5.1. Šta je epileptogena mreža?	132
5.5.2. Mezijalna temporalna (limbička) mreža	132
5.5.3. Temporalna epileptogena mreža i evolucija PIVZ	134
5.6. Fokalne epilepsije i PIVZ: rezime naših rezultata	136
5.6.1. Učestalost javljanja PIVZ kod fokalnih epilepsija	137
5.6.2. Lateralizacioni značaj PIVZ ..	137
5.6.3. Lokalizacioni značaj PIVZ	138
5.6.4. Etiologija fokalnih epilepsija i PIVZ	138
5.6.5. Dijagnostički značaj evolucije autonomnih fenomena	138
5.7. Epilepsija i autonomni nervni sistem: značaj našeg istraživanja	139
Poglavlje 6. ZAKLJUČCI	142
Poglavlje 7. LITERATURA	145

1. UVOD

1.1. Epilepsija temporalnog režnja (TLE)

Epilepsija je posle glavobolje, najčešće neurološko oboljenje. Prevalenca aktivne epilepsije (učestalost aktivnih slučajeva unutar jedne populacije u jednom trenutku) iznosi 5-10 na 1000 osoba (0,5-1%), dok je 3-5% opšte populacije imalo jedan ili više epileptičkih napada tokom života [1]. Otprilike 50% svih pacijenata sa epilepsijom ima epileptičke napade sa fokalnim (parcijalnim) početkom, što znači da prvi klinički i EEG znaci ukazuju na inicijalnu zahvaćenost ograničenog dela jedne moždane hemisfere. Svest tokom fokalnog napada može biti očuvana (prosti parcijalni napadi) ili narušena (kompleksni parcijalni napadi), a moguća je i progresija do generalizovanog motornog napada [2].

Jedna opservaciona epidemiološka studija je pokazala da 62% bolesnika starijih od 16 god. ima lokalizaciono zavisnu epilepsiju sa fokalnim epileptičkim napadima. Među njima, najčešći epileptični sindrom bio je epilepsija temporalnog režnja (TLE) koja je dijagnostikovana kod 66% bolesnika sa lokalizaciono zavisnim epilepsijama [3]. Drugim rečima, 60-70% svih fokalnih epileptičkih napada vodi poreklo iz temporalnog režnja. Mnogi autori su do sada pokušavali da naprave različite klasifikacije TLE koje bi se bazirale na anatomsko-funkcionalnoj organizaciji temporalnog režnja, ali se u dosadašnjoj praksi kao najšire prihvaćena pokazala podela TLE na dva osnovna podtipa: **i**) mezijalna temporalna (mezio-bazalna) epilepsija (MTLE) i **ii**) lateralna temporalna (neokortikalna) epilepsija (LTLE) [4].

Veliki, kako medicinski tako i socijalno-ekonomski značaj koji ima TLE, ne leži samo u činjenici da 2/3 odraslih bolesnika sa fokalnom epilepsijom ima upravo

ovaj epileptični sindrom, već i u tome da je kod svega 20% ovih bolesnika postignuta zadovoljavajuća kontrola napada primenom antiepileptičkih lekova. Zdravstvena onesposobljenost, pogotovu među mlađom odraslom populacijom, kao i ekonomsko opterećenje zdravstvenih fondova koje nameće TLE, danas se može izjednačiti sa karcinomom dojke među ženama, odnosno karcinomom pluća među muškarcima [5].

S druge strane, doprinos novih neuroradioloških tehnika u identifikovanju moždanih lezija, kao i razvoj operativnih tehnika, omogućili su da TLE danas jeste najčešće hirurški lečena epilepsija. Obzirom na veliku efikasnost, realne dugoročne uštede na račun pune kontrole epilepsije i dostupnost tehnologije i edukovanih kadrova, Svetska zdravstvena organizacija je uvrstila operaciju epilepsije u esencijalne metode lečenja koje preporučuje kako u razvijenim, tako i u nerazvijenim zemljama [6].

1.2. Etiologija TLE

Upotreba Nuklearne magnetne rezonance (NMR) visoke rezolucije i veliki broj hirurških intervencija u cilju lečenja farmakorezistentne TLE, omogućio je sa jedne strane da se utvrde najčešći uzroci ovog epileptičnog sindroma, a sa druge strane da se dobro izuče patološki procesi koji leže u osnovi na prvom mestu, mezijalne temporalne epilepsije [7].

1.2.1. Neuroradiološke tehnike u detekciji epileptogene lezije

Dok su neurofiziološke tehnike pregleda ranije predstavljale primarne dijagnostičke metode u lokalizaciji epileptogenog fokusa, poslednjih godina NMR je postala važno sredstvo ne samo za lokalizaciju fokusa, već i prvi i najvažniji

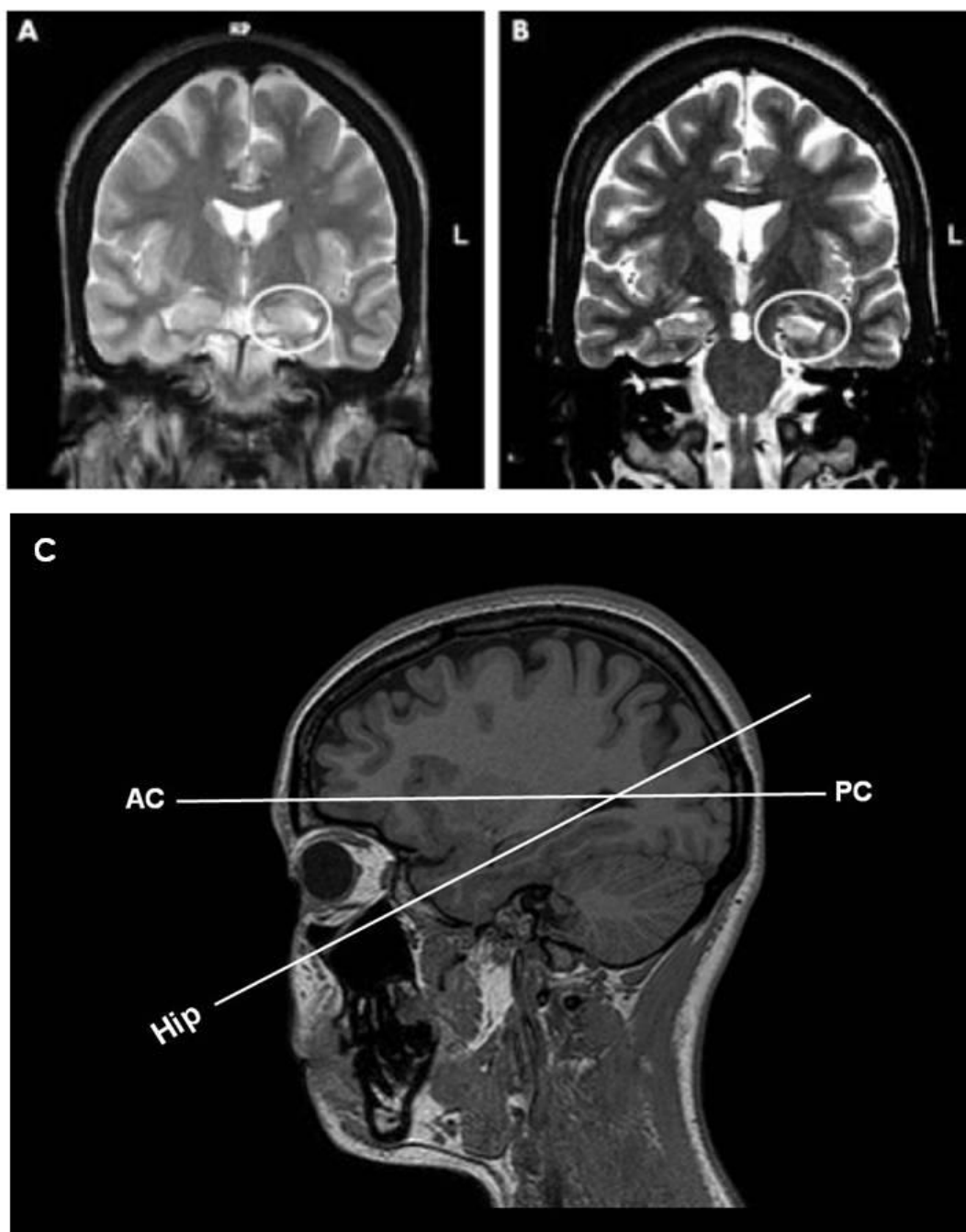
korak u prehirurškoj evaluaciji kod najvećeg broja bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom. Ova činjenica se bazira na iskustvu da je hirurško lečenje najuspešnije onda kada se kompletno ukloni *epileptogena lezija* vidljiva na NMR snimku. S druge strane, s obzirom na to da strukturna abnormalnost vidljiva na NMR snimku ne mora obavezno da predstavlja i mesto početka napada, neuroradiološki nalaz je neophodno korelisati sa anamnestičkim, kliničkim i neurofiziološkim nalazima u cilju što preciznije lokalizacije *epileptogene zone* [8].

Kod bolesnika sa hroničnom epilepsijom, NMR može identifikovati leziju u 80% slučajeva. Senzitivnost NMR pregleda u detekciji strukturnih abnormalnosti zavisi od više faktora: **i)** prirode same lezije; **ii)** tehnike NMR pregleda i **iii)** iskustva lekara koji interpretira snimak. Uz to, veća debljina preseka (standardno 5-6mm), rotacija glave ispitanika i prisustvo normalnih anatomskih varijacija mogu otežati vizuelnu analizu snimka i povećati mogućnost za pogrešnu interpretaciju snimka [9]. To znači da neuroradiološka evaluacija bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom, primenom tehnike NMR snimanja treba da se bazira na sledećim principima:

1. Aparat za NMR treba da bude najvećeg mogućeg kvaliteta, tj. mora da zadovolji minimum tehničkih uslova (npr. snaga magnetnog molja 1,5-3T).
2. NMR snimanje treba obaviti po protokolu baziranom na hipotezi o mogućoj lokalizaciji epileptogene zone. Drugim rečima, protokol za detekciju epileptogene lezije u temporalnom lobusu se razlikuje od protokola za detekciju ekstratemporalnih lezija.
3. Vizuelna analiza i interpretacija snimka treba da se bazira na poznavanju i razumevanju patofizioloških procesa epileptogeneze. Epileptogene lezije su najčešće lokalizovane supkortikalno.

4. Sistematična analiza snimaka je od esencijalnog značaja, ne samo za identifikaciju lezija koje su očigledne, već i za detekciju manje uočljivih lezija, s obzirom na to da prisustvo dualne patologije nije retko.
5. Epileptolozi i neurofiziolozi moraju biti uključeni u analizu snimaka pošto je interpretaciju nalaza neophodno obaviti u kontekstu kliničke slike i neurofizioloških nalaza [10].

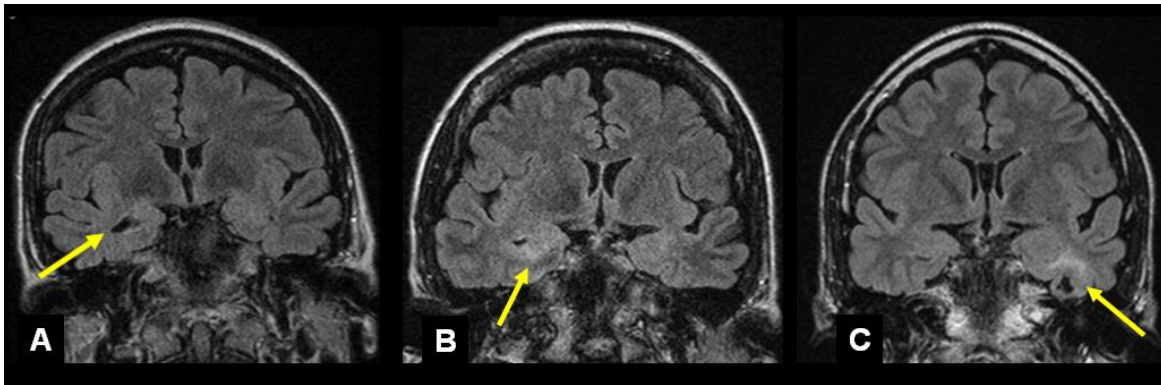
Za uspešnu detekciju epileptogenih lezija u temporalnom režnju, posebno mezijalnim strukturama, tehnika NMR pregleda podrazumeva na prvom mestu orijentaciju snimaka koji su paralelni ili ortogonalni na longitudinalnu osu hipokampusa (**Slika 1**) [11, 12]. Optimalni "preoperativni protokol" podrazumeva primenu T1, T1-ID (*inversion recovery*), T2-TSE (*turbo spin echo*) i FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) sekvenci, primenjene u sve tri ravni (aksijalna, koronarna i sagitalna) i uz upotrebu najmanje moguće debljine preseka (1,5-2mm) [13]. Preoperativni NMR bolje prikazuje hipokampalnu sklerozu, kortikalne displazije, kavernome, fokalne glioze i atrofije, manje embrionalne tumore, fokalni encefalitis, hamartome, ciste i druge lezije u raznim kortikalnim lokacijama. Nalaz jedne ovakve solitarne morfološke lezije kod bolesnika sa fokalnom epilepsijom sa velikom verovatnoćom podržava hipotezu da se u njoj okolini nalazi *epileptogena zona* koja generiše epileptičke napade. Dakle, ova hipoteza predstavlja osnov indikacije za operaciju farmakorezistentne epilepsije sa patološkom lezijom viđenom na NMR snimku (operacija "lezione" epilepsije), ukoliko i rezultati video-EEG analize budu saglasni sa ovom lokacijom. Uspeh ovako pripremljene operacije u temporalnom režnju je 60-70% [14].



Slika 1. NMR snimanje kod TLE. Standardno NMR snimanje (AC-PC) ne prikazuje hipokampalnu sklerozu (A), za razliku od NMR snimka radjenog sa temporalnom (Hip) angulacijom (B); Temporalna angulacija podrazumeva orijentaciju snimka koja je paralelna ili ortogonalna na longitudinalnu osu hipokampusa (C) [12].

1.2.2. Uzroci TLE

Većina studija u razvijenim zemljama ukazuje na to da je najčešći uzrok TLE, hipokampalna skleroza (HS) [15]. Tako je analiza uzroka farmakorezistentne TLE u dve velike serije operisanih bolesnika (Centri u Bonu i Londonu) identifikovala HS kao epileptogenu leziju kod 65% bolesnika [16]. Takođe, u jednoj studiji na populaciji naših bolesnika sa farmakorezistentnom TLE, analiza NMR snimaka rađenih po preoperativnom protokolu, ukazala je na prisustvo HS u 58% slučajeva (Slika 2) [17].

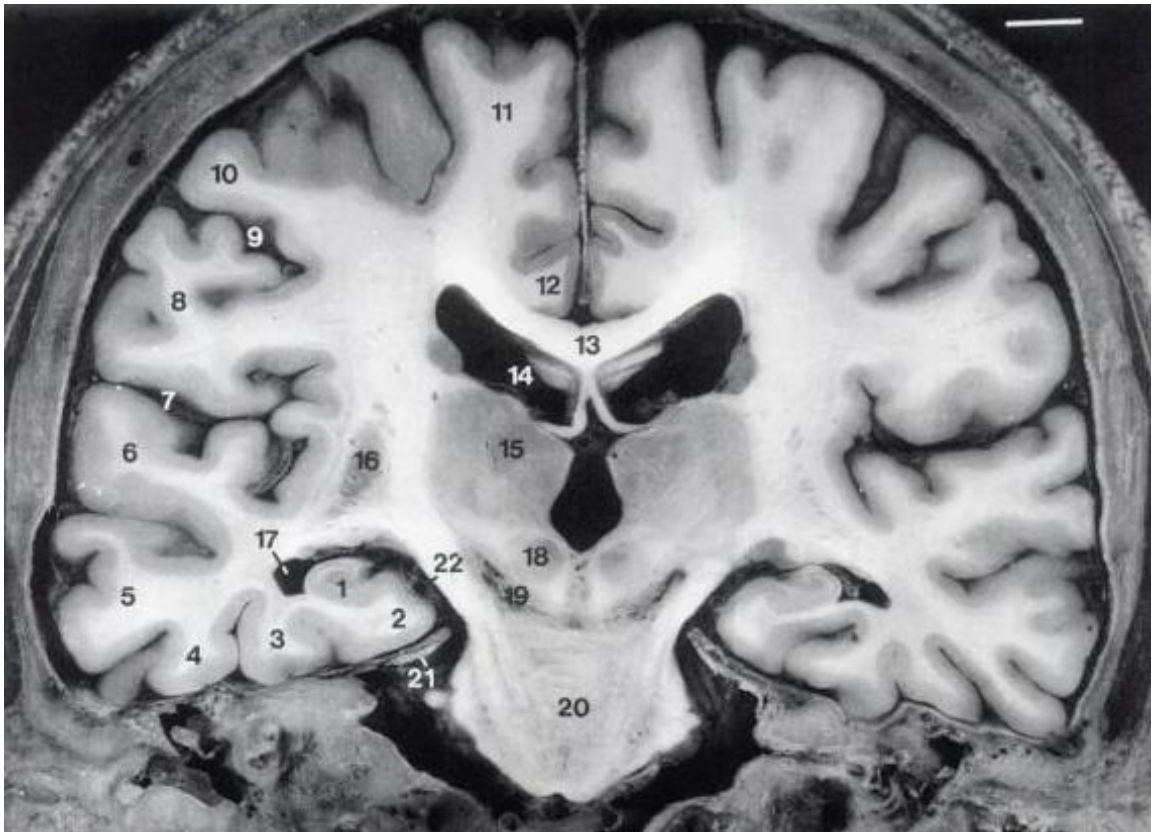


Slika 2. Prikaz tri najčešće lezije na nuklearnoj magnetnoj rezonanci (NMR, FLAIR aksonalna sekvenca): A) hipokampalna skleroza desno; B) kortikalna displazija desno; i C) disembrioplastični neuroepitelijalni tumor (DNET) levo [17].

Hipokampalna skleroza je patološko-histološki supstrat promena koje se karakterišu sa jedne strane značajnim gubitkom neurona u poređenju sa normalnim stanjem, a sa druge strane reorganizacijom strukture i funkcije preostalih neurona hipokampusa. Gubitak neurona je odgovoran za sniženje normalnih funkcija, što je u osnovi oštećenja neurološkog, kognitivnog ili psihičkog funkcionisanja kod bolesnika sa MTLE [18]. Reorganizacija strukture je odgovorna za formiranje aberantnih puteva komunikacije između neurona i aberantnog reagovanja neurona na stimulaciju, što je u osnovi progresivnog pogoršanja kontrole epileptičkih

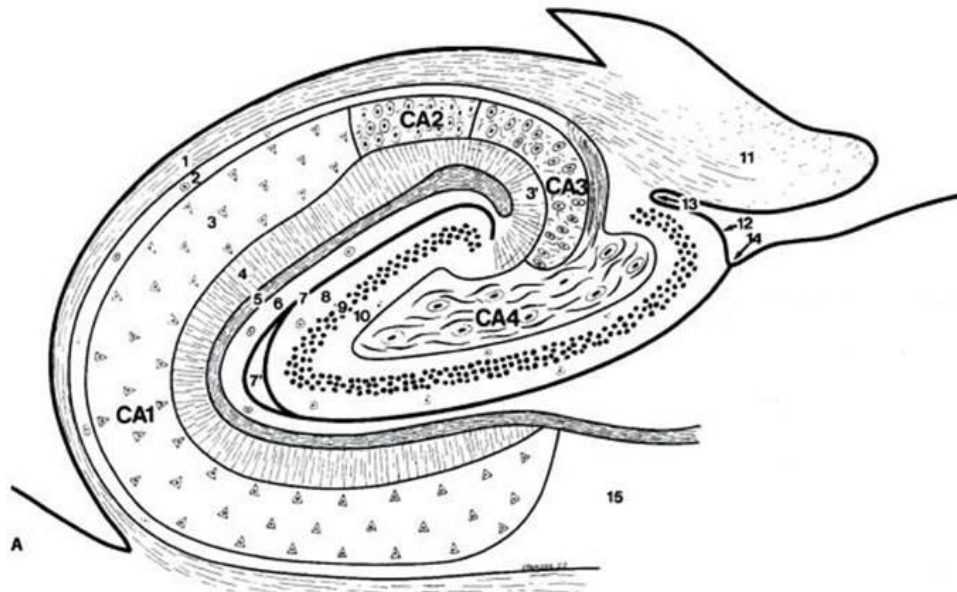
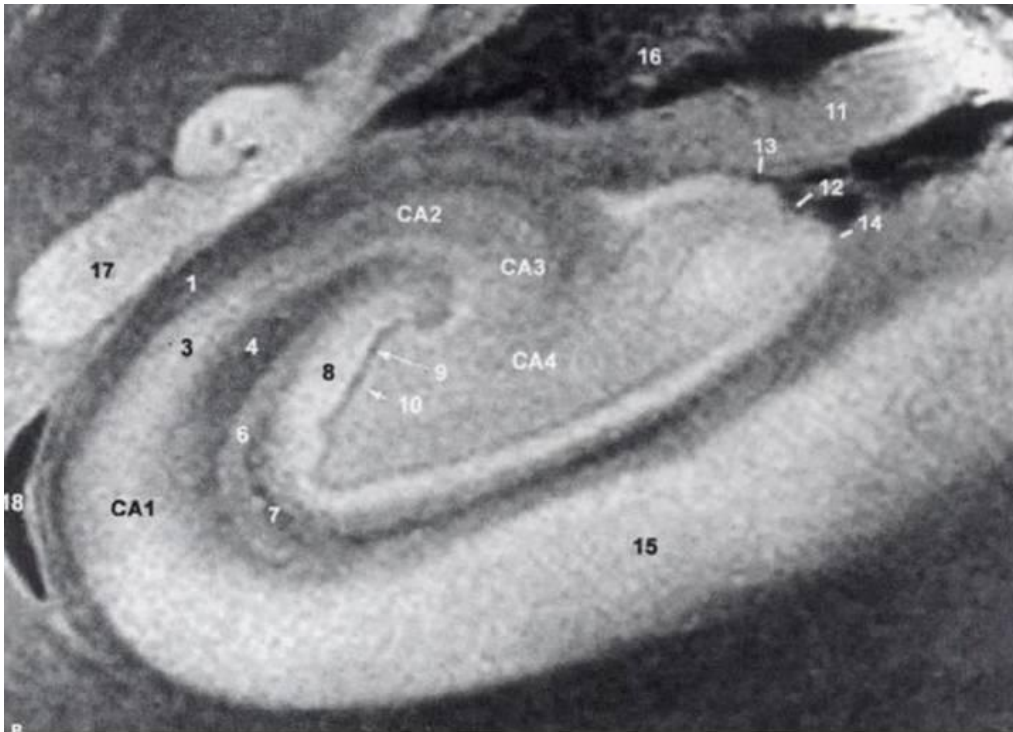
napada [19]. Mehanizam nastanka hipokampalne skleroze nije u potpunosti jasan, ali je dobro poznato da u eksperimentalnim uslovima može da se javi posle produžene epizode epileptičkog statusa, izazvanog primenom farmakoloških preparata, ili posle produžene febrilne epizode. Kod mnogih bolesnika sa farmakorezistentnom MTLE u čijoj osnovi je HS, mogu se uočiti tri karakteristična perioda. Prvo, oko 50% ovih bolesnika ima podatak u ličnoj anamnezi o inicijalnom inzultu u prve 4 god. života. Najčešće se radi o epizodi komplikovanih febrilnih napada, perinatalnoj traumi, povredi glave ili meningitisu. Sledi 9 do 11 godina pauze (latentni period), da bi potom došlo do spontane pojave epileptičkih napada [20]. To sugeriše da se HS stiče posle nekog inzulta tokom ranih godina života i da jednom razvijena promena dovodi do pojave epileptičkih napada [21]. Da HS ima ključnu etiopatogenetsku ulogu u nastanku i progresiji epilepsije temporalnog režnja, potvrđuje i činjenica da hirurško uklanjanje ove lezije dovodi do prestanka epileptičkih napada koji su do tada bili refraktarni na primenu medikamenata [22].

Hipokampus je deo unutrašnjeg pojasa limbičke kore, koji prominira u temporalni rog lateralne komore i po svom obliku podseća na *Morskog konjića*. Sastoji se od: **i)** *glave*, prednjeg segmenta koji je trasverzalno orijentisan i proširen sa elevacijama na površini (*hipokampalne digitacije*); **ii)** *tela*, središnjeg dela koji je sagitalno orijentisan i **iii)** *repa*, zadnjeg segmenta, koji je takođe transverzalno orijentisan i postepeno se sužava nestajući u splenijumu. Osnovna anatomska karakteristika hipokampusa je bilaminarna struktura koju čine *cornu Ammonis* (CA, hipokampus u užem smislu) i *gyrus dentatus*, nazupčena vijuga (uvijena u CA) koja se pruža duž ventromedijalnog dela hipokampusa, odnosno *sulcusa hippocampi*. Strukture anatomske blisko pridružene hipokampusu su još: **i)** subikulum, koji anatomske pripada parahipokampalnom girusu i čini "ležište" hipokampusa; **ii)** enthorinalna kora, koja takođe leži u parahipokampalnom girusu, ali ima bogate funkcionalne veze sa hipokampusom i **iii)** amigdala (**Slika 3**) [23].



Slika 3. NMR (3T) Koronarni T1 presek kroz gavu hipokapusa: 1. hipokapus; 2. parahipokampalni girus; 3. fuziformni girus; 4. donji temporalni girus; 5. srednji temporalni girus; 6. gornji temporalni girus; 7. lateralna fisura [23].

Sam CA se sastoji od četiri sektora: CA1 sektora koji predstavlja produžetak subikuluma, zatim CA2 sektora koji predstavlja najuži deo hipokampusa (*striatum pyramidale*), potom CA3 sektora (*mossy fibers*) koji čini koleno hipokampusa i na kraju C4 sektora (*hilus*) koji čini konkavitet oko gyrusa dentatusa (**Slika 4**). Uzimajući u obzir različitu osetljivost pojedinih sektora na oksidativni stress i autore koji su ih opisali, C1 se naziva još i vulnerabilni sektor (*Somme-ovr* sektor), C3 rezistentni sektor (*Spielmeyr-ov* sektor) i C4 sektor srednje vulnerabilnosti (*Bratz-ov* sektor) [24].



Slika 4. Koronarni NMR prikaz (9,4T) i dijagram struktura hipokampusa sa prikazom C1-C4 sektora, *gyrus dentatus* (8. stratum moleculare; 9. stratum granulosum; 10. polimorfni sloj) i 15. subikuluma [23].

Gubitak neurona i gliozna su kod HS najizraženiji u CA1, CA3 i girusu dentatusu i mogu se verodostojno prikazati NMR snimkom, naročito tankim preseccima (1-3 mm) u koronarnoj ravni, ortogonalnoj na longitudinalnu osu hipokampusa. Osnovni nalaz je atrofija hipokampusa koja se na T1 sekvenci prikazuje smanjenjem volumena hipokampusa, gubitkom njegove interne strukture i nestankom digitacija. Na T2 sekvenci se uočava povećanje intenziteta signala unutar hipokampusa, dok slike na FLAIR sekvencama prikazuju pojačan kontrast između sive i bele mase i olakšavaju diferencijaciju amigdale od ostali mezijalnih struktura temporalnog režnja (**Slika 2A**). Ovo je posebno važno pošto se atrofija amigdale i entorinalnog korteksa često viđa udružena sa sklerozom hipokampusa, ali može biti prisutna i kod bolesnika sa MTLE i normalnim hipokampusom [25]. Atrofija i pojačan intenzitet signala se najčešće viđaju u telu hipokampusa, mada većina bolesnika (53%) ima ove promene u svim strukturama hipokampusa što može imati značajne implikacije na postoperativni ishod kod hirurški lečenih bolesnika [26]. Druge abnormalnosti koje se mogu videti udruženo sa HS su atrofija temporalnog režnja, dilatacija temporalnog roga lateralne komore i nejasna granica između korteksa i bele mase temporalnog režnja [27].

1.3. Patogeneza TLE

Dosadašnja klinička, neuroradiološka i neuropatološka iskustva pokazuju da je kod mnogih bolesnika mezijalna temporalna epilepsija progresivna bolest. Sa trajanjem bolesti, sve je veća učestalost napada i sve je slabiji odgovor na primenjenu antiepileptičku terapiju. Ovu karakteristiku epilepsija je uočio još Sir William Richard Gowers krajem XIX veka, formulišući je u vidu poznate izreke da "napadi rađaju napade" ("*seizures beget seizures*") [28]. Razumevanje mehanizama koji leže u osnovi progresije fokalnih epilepsija omogućava da se

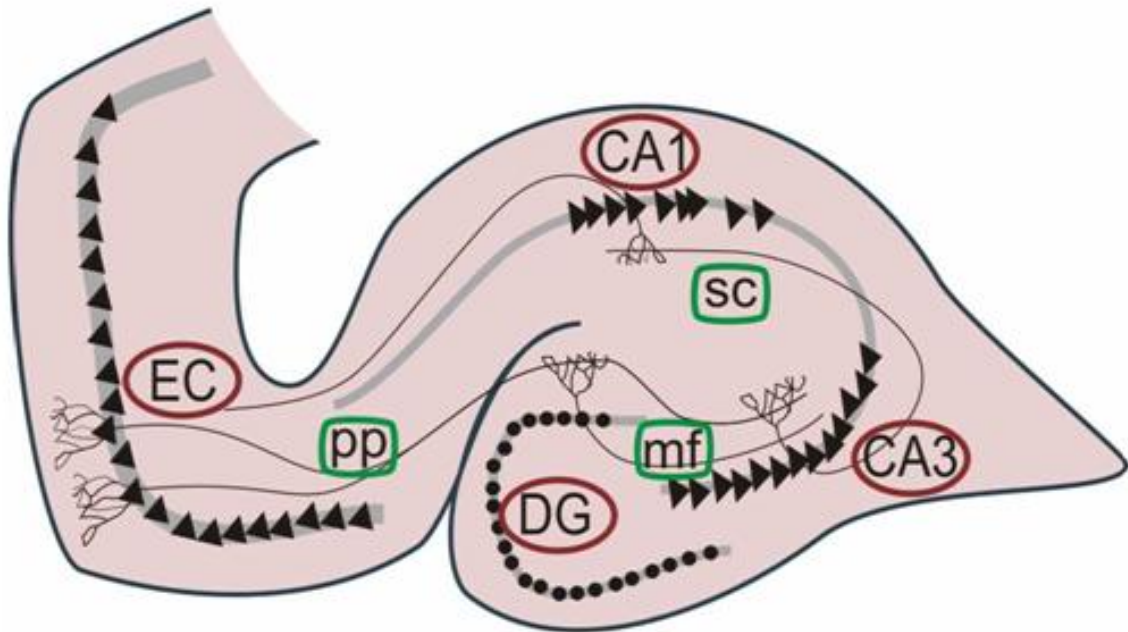
pronikne u samu suštinu epileptogeneze i poslednjih decenija predstavlja predmet interesovanja mnogih istraživača [29].

1.3.1. Funkcionalna organizacija hipokampusa

Osnovu funkcionalne organizacije hipokampusa predstavlja put sastavljen od serijski povezanih neurona preko tri sinapse (*trisinaptički put*) (**Slika 5**). **Prva sinapsa** je između aksona neurona poreklom iz entorinalnog korteksa (perforantni put) i granularnih ćelija girusa dentatusa. **Druga sinapsa** je između aksona granularnih ćelija girusa dentatusa (mahovinasta vlakna) i piramidnih ćelija CA3 sektora hipokampusa. **Treća sinapsa** je između aksona piramidnih ćelija CA3 sektora (Shaeffer-ova vlakna) i piramidnih ćelija CA1 sektora hipokampusa. Aksoni poreklom od piramidnih ćelija CA1 sektora se završavaju u amigdalarnom kompleksu, odakle se novi aksoni pružaju do entorinalnog korteksa. Na svim pomenutim nivoima sinapse su ekscitatorne. U normalnim uslovima očuvanog funkcionalnog i strukturnog integriteta hipokampo-parahipokampo-ekstrahipokampalne petlje, svaka ekscitatorna ili epileptička aktivnost koja se u nju unosi iz drugih struktura (u prirodnim bolestima ili eksperimentu) se filtrira na relejnim jedrima i ne prenosi u druge strukture sa kojima postoje putevi povezivanja. Drugim rečima, organizacija petlje je takva da ne podržava epileptičku aktivnost u normalnim uslovima [30].

U eksperimentalnim uslovima kod životinja, lokalnom primenom hemokonvulzivnih supstanci ili električnom stimulacijom, može da se proizvede epileptogeni fokus u mezijalnim strukturama temporalnog režnja. U poređenju sa ostalim strukturama najlakše i najbrže se formira fokus u entorinalnom korteksu. Epileptička aktivnost iz fokusa u entorinalnom korteksu se prenosi do girusa dentatusa preko perforantnog puta (prvi neuron iz trisinaptičkog puta). Ukoliko epileptička aktivnost u entorinalnom korteksu nije intenzivna, a pogotovo ako nije

prolongirana, aktivnost se ne prenosi u strukture samog hipokampusa (CA3, CA1), s obzirom na to da granularne ćelije girusa dentatusa filtriraju višak ekscitatornog uticaja i propuštaju samo deo aktivnosti do sledećeg neurona iz trisinaptičkog puta. Uslov za to je odsustvo amplifikacije (tačnije postojanje atenuacije) aktivnosti u girusu dentatusu [31].



Slika 5. Funkcionalna organizacija hipokampusa. **EC**=entorinalni korteks, **DG**=girus dentatus, **CA3** i **CA1**=sektori hipokampusa, **pp**=perforantni put, **mf**=mahovinasta vlakna, **sc**= Shaeffer-ova vlakna.

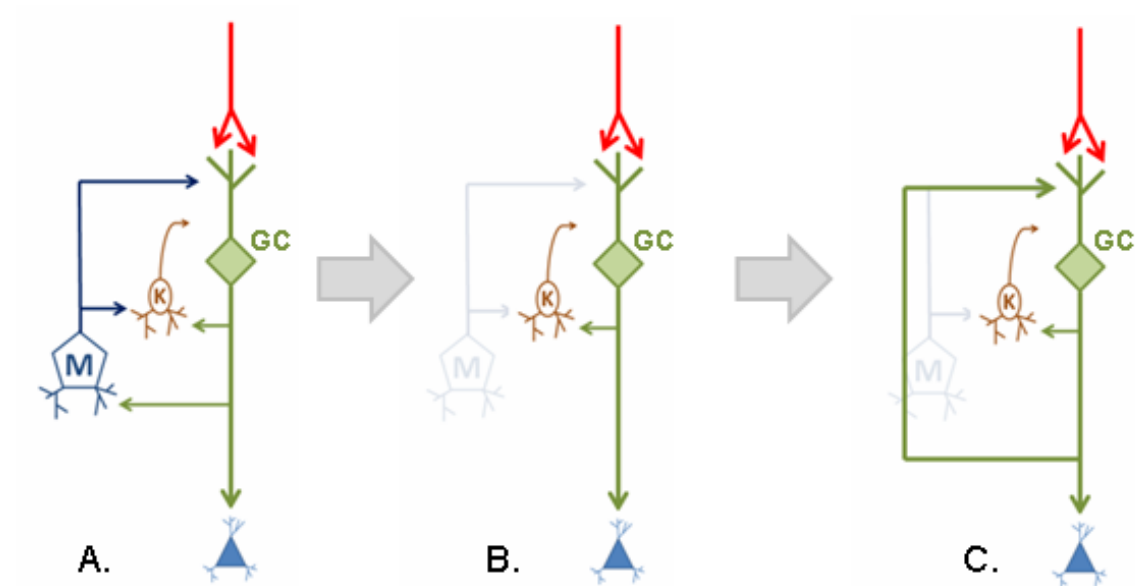
Osnovu ove pojave čini organizacija girusa dentatusa. *Prvo*, na jedan ili više ekscitatornih ulaza iz perforantnog sledi samo jedan ekscitatorni izlaz putem mahovinastih vlakana. *Drugo*, karakteristike membrane granularnih ćelija čine da je potreban veliki broj ekscitatornih sinaptičkih okidanja da bi se sumirao ekscitatorni postsinaptički potencijal dovoljne jačine i trajanja koji dovodi do okidanja akcionih potencijala na aksonima (tj. mahovinastim vlaknima). *Treće*, postoji umetanje inhibitornih neurona koji kontrolišu aktivnost granularnih ćelija.

Naime, najbrojnije ćelije hilusa girusa dentatusa su mahovinaste ćelije koje primaju eksitatorni uticaj iz granularnih ćelija preko mahovinastih vlakana i manjim delom iz entorinalnog korteksa preko perforantnog puta. Mahovinaste ćelije daju aksone koji se prostiru unazad ipsilateralno i kontralateralno do dendrita granularnih ćelija i do GABA-ergičkih košarastih ćelija, na koje imaju eksitatorni uticaj. Mahovinaste ćelije imaju manji prag za nadražaj u odnosu na granularne ćelije, stalno su aktivne, tako da je njihova osnovna funkcija da tonično ekscitiraju GABA-ergičke košaraste ćelije. Košaraste ćelije inhibišu granularne ćelije, čime uzrokuju neto inhibiciju, odnosno atenuaciju ulaznog signala u sistemu *perforantna vlakna - granularne ćelije - mahovinaste ćelije - košaraste ćelije - mahovinasta vlakna*. Na ovaj način, girus dentatus predstavlja ključnu strukturu u filtriranju prekomernog eksitatornog ulaznog signala u strukture hipokampusa [32].

1.3.2. Gubitak filtracione uloge girusa dentatusa

Intenzivna i dugotrajna epileptična stimulacija dovodi do reorganizacije i remodulacije strukture i funkcije granularnih ćelija girusa dentatusa. Drugim rečima, ukoliko je epileptička aktivnost u entorinalnom korteksu intenzivna i dugotrajna, filtrirajuća aktivnost girusa dentatusa se gubi, sa prenošenjem epileptičke aktivnosti i u strukture hipokampusa. Na taj način, girus dentatus ima bimodalnu ulogu u epileptogenezi. Do određenog stepena girus dentatus može da filtrira epileptičku aktivnost koja ulazi u hipokampus, čime se sprečava aktivacija piramidnih ćelija CA3 sektora hipokampusa, inače sposobnih za inicijaciju epileptičke aktivnosti. Međutim, posle dugotrajne izloženosti epileptičkom nadražaju, filtrirajuća sposobnost girusa dentatusa postaje nedovoljna, sa prenošenjem repetitivne sinhronizovane aktivnosti do piramidnih ćelija CA3 sektora hipokampusa. Na taj način dolazi do promene i strukture i funkcije girusa

dentatusa, u kome se sada paradoksalno amplifikuje ulazna epileptička aktivnost (Slika 6) [33].



Slika 6. Mahovinaste ćelije (M) su stalno aktivne zbog niskog praga nadražaja i tonično ekscitiraju košaraste neurone (K) koji su inhibitorni, čime se postiže atenuacija ulaznog signala u granularne ćelije (GC) girusa dentatusa (A). U slučaju ponavljane ekscitatornog uticaja dolazi do odumiranja mahovinastih ćelija. Efekat toga je odsustvo aktivacije GABAergičkih košarastih neurona čime se gubi inhibitorna kontrola aktivnosti u mahovinastim vlaknima granularnih ćelija (B). Uz to, javlja se i patološka reorganizacija strukture sa pupljenjem mahovinastih vlakana i uspostavljanjem rekurentne ekscitacije granularnih ćelija (C) [17, 34].

Objašnjenje ove pojave je omogućeno dizajniranjem eksperimentalnog modela epilepsije temporalnog režnja kod životinja nazvanog model "*kindlinga*". Naime, ponavljanoj električnoj stimulaciji perforantnog puta (koji direktno ekscitatorno inervira granularne ćelije) ili samih granularnih ćelija girusa dentatusa, posle relativno kratkog vremena je bilo moguće da se na svaku električnu stimulaciju provocira epileptički napad u hipokampo-parahipokampalnim strukturama, a posle nešto dužeg vremena su se javljali i spontani epileptički napadi. Tako je pokazano da repetitivna stimulacija smanjuje

prag za pojavu epileptičkog napada do nivoa kada napadi počinju spontano da se javljaju (završen "kindling") [34].

1.4. Klinička slika TLE

Epilepsije temporalnog režnja se najčešće manifestuju parcijalim kompleksnim napadima. Tipična klinička slika napada poreklom iz temporalnog režnja počinje "predosećajem" – *aurom*, potom nastaje *pomućenje svesti*, sledi *motorni zastoj* koji je u daljem toku praćen *automatizmima*. U zavisnosti od daljeg širenja iktalne aktivnosti može se javiti čitav spektar različitih *negativnih i pozitivnih motornih znakova* koji retko imaju progresiju do sekundarne generalizacije. Postiktalno je često prisutna manje ili više izražena *konfuznost* praćena različitim postiktalnim znacima. Pojavu kliničkih simptoma i znakova epileptičkog napada u vidu hronološki poredanih sekvenci, karakterističnih za pojedini epileptični sindrom, nazivamo *semiologijom* napada [35].

Didaktički, moguće je razlikovati semiologiju TLE poreklom iz mezijalnih struktura od semiologije lateralne (neokortikalne) TLE, mada se u praksi često viđa i mešovita klinička slika usled širenja epileptične aktivnosti na čitav temporalni režanj [36].

Klinički sindrom MTLE je vrlo karakterističan i često je već na osnovu anamneze moguće sa velikom verovatnoćom postaviti dijagnozu ove epilepsije. Tipično, napadi počinju u srednjem ili kasnom detinjstvu, a u ličnoj anamnezi često postoji podatak o febrilnim napadima u prve četiri godine života, odnosno desetak godina pre početka javljanja spontanih epileptičkih napada [37]. Napadi poreklom iz mezijalnog temporalnog režnja imaju postepenu evoluciju početnih simptoma i duže trajanje nego kod ekstratemporalne epilepsije, najčešće 2-10 min. Klinička

slika parcijalnih kompleksnih napada u sklopu MTLE tipično ima tri komponente: **i)** auru, **ii)** motorni zastoj ("nepomično zurenje") i **iii)** automatizme [38].

Aura se može javiti izolovano (parcijalni prost napad) ili češće kao uvodna manifestacija parcijalnih kompleksnih napada, tj. kao "predosećaj" napada. Predstavlja isključivo subjektivni osećaj bez spolja vidljivih znakova izuzev voljnih reakcija pacijenta koji često pokušavaju u tim trenucima da se sklone ili zaštite od eventualnih povreda [39]. Najčešća aura je u formi neprijatne senzacije u predelu stomaka (epigastrična aura) koja ima ascendentnu migraciju do sredogruđa ili grla [40]. Česta je i pojava neprijatne senzacije u grudima ili osećaj lupanja srca. Za MTLE su karakteristične još i dismnestička aura u vidu osećaja da se nova situacija u vizuelnom planu doživljava kao poznata ("već viđeno" ili *Déjà vu*), ili nikada viđena (*Jamais vu*), kao i afektivna aura u vidu iznenadnog osećaja straha. Cefalična aura se takođe može javiti, ali ređe nego kod ekstratemporalnih epilepsija. Moguća je i pojava vegetativne aure u vidu osećaja naježenosti (piloerekcija ili "*goose bumps*"), kao i olfaktivne aure koje se javljaju sa učestalošću manjom od 5% [41]. Pojava aure je izuzetno značajna iz tri razloga: **i)** podržava dijagnozu fokalne epilepsije; **ii)** često ima lokalizacioni značaj; **iii)** najavljuje pacijentu predstojeći gubitak svesti [42].

Pomućenje svesti koje potom nastupa, (odsutnost bolesnika) je najčešće u formi *motornog zastoja*. Bolesnik prestane da govori (pogotovu ukoliko je napad iz dominantnog temporalnog režnja) i nepomično zuri, što može biti dominantna manifestacija u ranoj fazi napada kod MTLE [43]. U tim trenucima, ruka pacijenta kontralateralno od strane mozga u kojoj je epileptično pražnjenje, može biti nepomična (*iktalna imobilnost ruke*) ili zauzima toničnu, odnosno distoničnu posturalnost (*iktalna distonija*) [44]. Prestanak motorne aktivnosti i pojava nepomičnog zurenja predstavljaju negativne motorne simptome koji se javljaju

kao posledica širenja iktalne aktivnosti iz mezijalnih struktura temporalnog režnja u orbitofrontalni, frontopolarni i lateralni prefrontalni korteks [45].

Automatizmi predstavljaju manje-više koordinisane, prilagođene i kompleksne nevoljne radnje koje mogu potsećati na normalnu motornu aktivnost [46]. Javljaju se u sklopu napada sa pomućenjem svesti i kod MTLE su tipično oroalimentarni (mljackanje, žvakanje, gutanje), gestualni (u vidu pipanja ili traženja) sa zahvatanjem ruke ipsilateralno u odnosu na stranu epileptičnog pražnjenja (unilateralni automatizmi) ili bimanuelni i bipedalni [47]. Često mogu biti prolongirani, ali su karakteristično manje upadljivi u odnosu na automatizme frontalnog porekla koji su najčešće hiperkinetski i/ili afektivno motorni (u vidu paničnih ataka) [48].

Postiktalu fazu karakterišu konfuznost i glavobolja, a često je prisutna i disfazija ukoliko napad vodi poreklo iz dominantnog temporalnog režnja. Po pravilu postoji amnezija za period odsutnosti i automatizme. Sekundarna generalizacija, odnosno pojava generalizovanih toničko-kloničkih (GTK) napada je retka, uglavnom kod onih pacijenata koji neredovno uzimaju antiepileptičke lekove [49].

Kod LTLE aura se tipično manifestuje u vidu strukturisanih auditivnih, vizuelnih, gustatornih ili olfaktivnih halucinacija, zatim vizuelnih iluzija u vidu makropsije ili mikropsije, odnosno doživljaja izmene oblika, težine ili razdaljine predmeta, dok su visceralne, afektivne i dismnestičke aure znatno ređe u odnosu na MTLE. Na početku napada, svest može biti duže očuvana, a automatizmi mogu imati izraženiju motornu komponentu. Postiktalni fenomeni se najčešće ne razlikuju značajno u odnosu na MTLE [50].

1.5. Karakteristike skalp EEG nalaza kod TLE

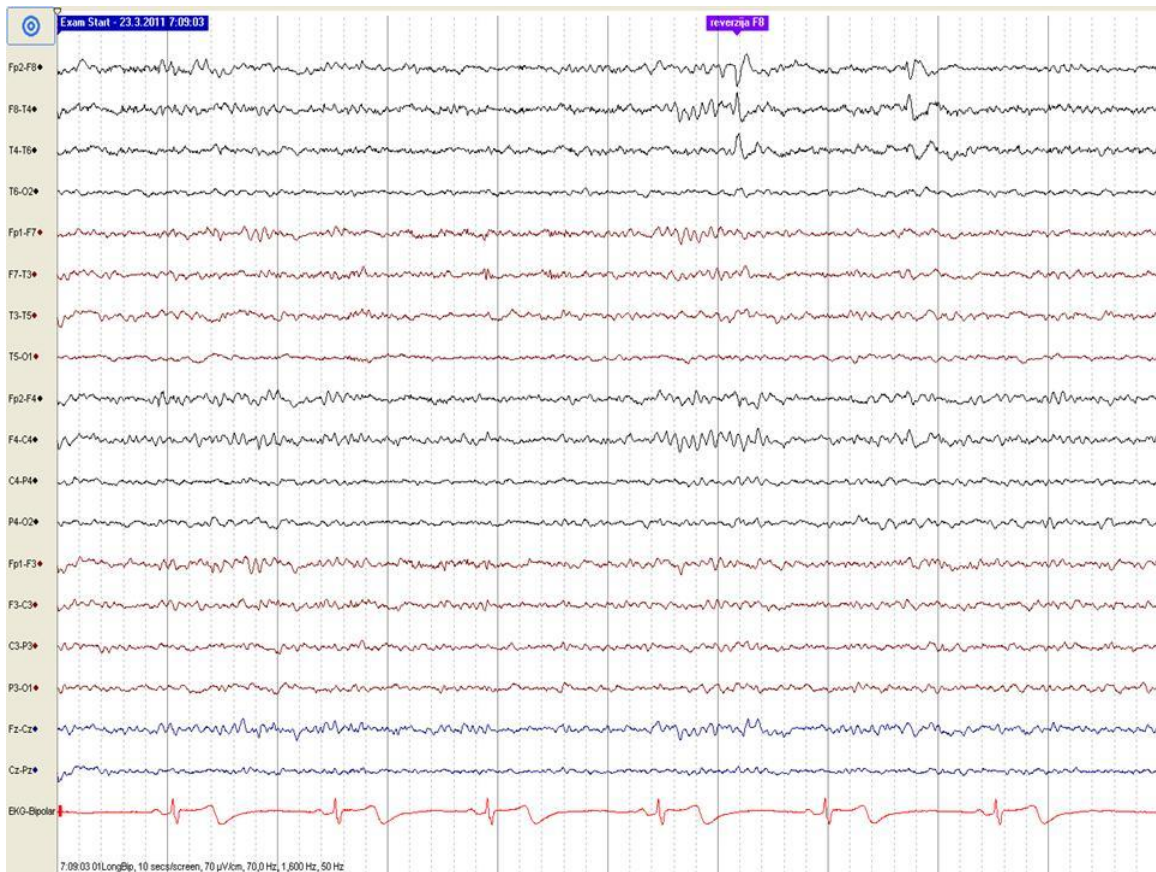
Uprkos razvoju savremenih neuroradioloških tehnika, na prvom mestu NMR visoke rezolucije, skalp elektroencefalografija (EEG) predstavlja jednu od fundamentalnih tehnika, kako u postavljanju diagnoze, tako i u prehirurškoj evaluaciji bolesnika sa TLE. Tome je naročito doprineo razvoj video-EEG telemetrije, koji je omogućio kontinuirano snimanje interiktalnih EEG abnormalnosti kao i detaljno sagledavanje elektrokliničkih karakteristika napada kod bolesnika sa farmakorezistentnom TLE [51].

1.5.1. Interiktalne epileptiformne EEG abnormalnosti

Epilepsija temporalnog režnja, pogotovu sindrom MTLE, se karakteriše relativno konzistentnim interiktalnim EEG abnormalnostima koje se sreću kod otprilike 95% bolesnika sa MTLE [52]. Najčešći interiktalni nalaz je u vidu šiljaka ili oštih talasa, sa maksimumom elektronegativnosti iznad prednjih temporalnih regiona, tj. F7/8 elektrode kod standardne pozicije (10-20 sistem) elektroda u skalp EEG-u (**Slika 7**). Ukoliko se koriste dodatne, nestandardne elektrode, onda voltaža epileptiformnih grafoemenata može biti najveća iznad ipsilateralnih temporobazalnih (sfenoidalnih) elektroda ili prednjih temporalnih (T1/2) elektroda [53]. Upravo zbog toga, tipične interiktalne promene kod MTLE se označavaju kao *temporo-sfenoidalna* pražnjenja. Nasuprot relativno ograničene ipsilateralne zone elektronegativnosti (*negativan kraj dipola*), nad kontralateralnim centro-parijetalnim regionima može se videti nešto šira zona elektropozitivnosti (*pozitivan kraj dipola*) [54].

Oko 25-40% bolesnika, prvenstveno u hirurškim serijama, ima bilateralna nezavisna interiktalna pražnjenja, najčešće tokom sporotalasnog spavanja, dok su kod istih pacijenata pražnjenja tokom budnosti i REM spavanja češće

lateralizovana, po pravilu ipsilateralno epileptogenoj zoni. Prisustvo nezavisnih bitemporalnih šiljaka, ne isključuje mogućnost uspešnog hirurškog lečenja, naročito kod bolesnika sa jasno definisanom fokalnom lezijom na NMR snimku i 100% registrovanim napadima ipsilateralno u odnosu na stranu planirane resekcije [55].



Slika 7. Interiktalni šiljci kod MTLE sa maksimumom nad F8 elektrodom u longitudinalnoj bipolarnoj motaži pri standardnoj pozicije (10-20 sistem) elektroda u skalp EEG-u.

Bilateralna sinhrona interiktalna pražnjenja su retka i mogu se videti kod oko 1,5% pacijenata sa MTLE. Iako mehanizam njihovog nastanka nije u potpunosti jasan, njihovo prisustvo ne treba da bude prepreka ka daljem ispitivanju u pravcu potrage

za hirurški lečivom fokalnom epilepsijom, tim pre što je moguće da se radi i o sekundarnoj bilateralnoj sinhroniji [56].

Kod neokortikalne (lateralne) TLE interiktalni nalaz je manje konzistentan i specifičan. Interiktalna aktivnost pri korišćenju standardnih EEG elektroda je najčešće lokalizovana iznad ipsilateralnog temporalnog regiona u vidu šire zone elektronegativnosti i odsustvo pozitivnosti nad kontralateralnim CP regionima [57]. Primena dodatnih nestandardnih elektroda je pokazala da 2/3 ovih bolesnika ima sfenoidalni maksimum, baš kao i kod bolesnika sa MTLE. Drugim rečima, sfenoidalni maksimum elektronegativnosti jeste senzitivn za MTLE, ali ne i specifičan pošto se može videti i kod LTLE. Nezavisna bilateralna interiktalna aktivnost se sreće sa sličnom učestalošću kao kod MTLE [58].

1.5.2. Interiktalne neepileptiformne EEG abnormalnosti

Termin nespecifične abnormalnosti se najčešće odnosi na prisustvo sporih (teta i delta) talasa koji se mogu videti u sklopu različitih poremećaja i bolesti mozga, uključujući i epilepsiju [59]. Pojava intermitentna ritmične delta aktivnost (TIRDA) nad temporalnim regionima se viđa kod oko 30% bolesnika i u 100% slučajeva je ipsilateralna epileptogenoj zoni, što je potvrđeno i u serijama hirurški lečenih bolesnika sa TLE [60].

Nizovi fokalne polimorfne delta aktivnost se takođe viđaju kod TLE i kao i TIRDA, mogu biti od značaja za lateralizaciju zone iktalnog početka. U jednoj seriji, opisano je prisustvo nizova polimorfnih delta talasa kod više od 90% bolesnika sa NMR dokazanom atrofijom hipokampusa i kliničkom slikom MTLE. Lateralizacioni značaj ovog nalaza je bio jednak značaju unilateralnih šiljaka. Autori zaključuju, da je intermitentna delta aktivnost pouzdani indikator strane na

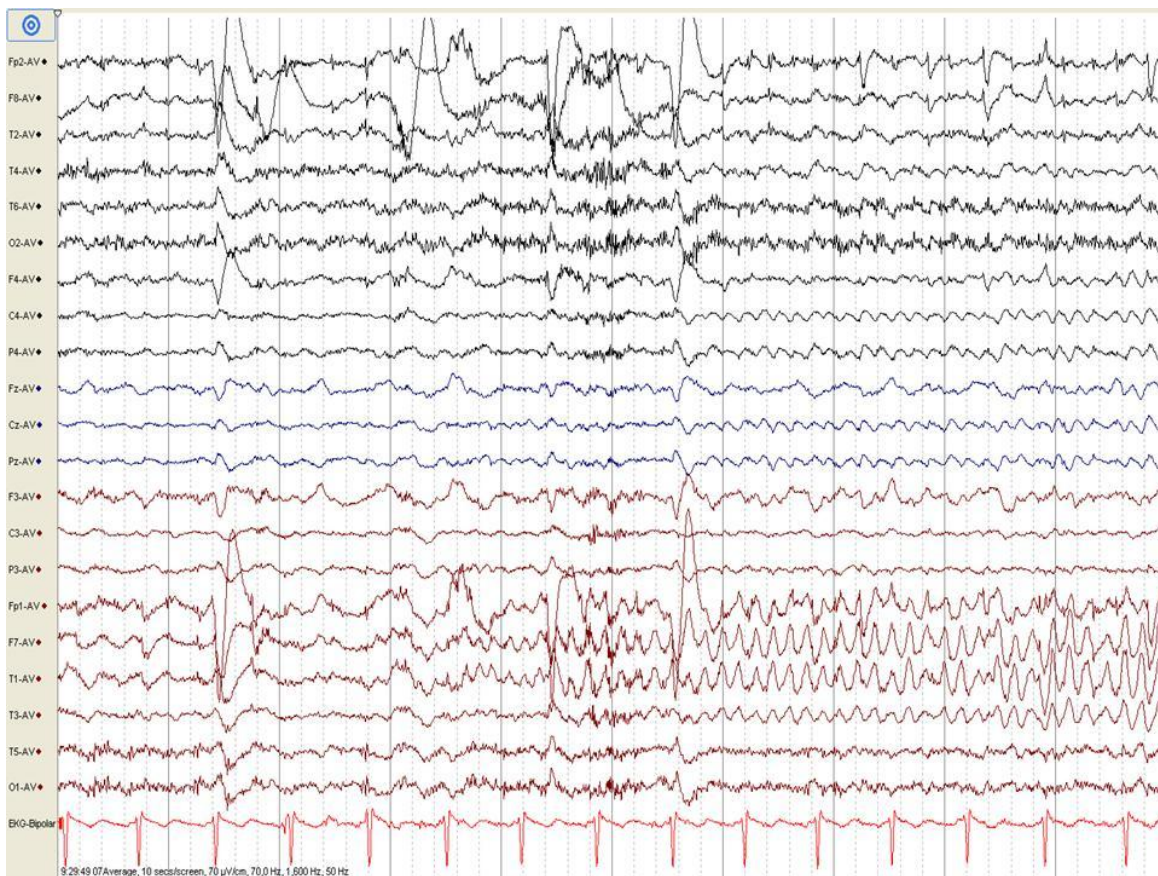
kojoj se nalazi epileptogeni fokus i predstavlja biološki marker samog procesa epileptogeneze, a ne strukturne abnormalnosti [61].

1.5.3. Iktalni EEG nalaz

Iktalni EEG predstavlja električnu aktivnost mozga koja se registruje tokom epileptičnog napada. Karakteristike iktalnog zapisa kod TLE, u najopštijem smislu, istakao je još Gastaut koji je izneo sopstveno zapažanje da su "napadi kod psihomotorne epilepsije skoro jednako složeni kako sa elektroencefalografske tako i sa kliničke tačke gledišta i ne mogu se svesti na jedan model ekspresije"[62]. Kompleksnost, odnosno promenljivost iktalnog zapisa kod TLE je najverovatnije posledica nekoliko faktora: **i**) tačne lokalizacije fokusa (npr. mezijalna vs. lateralna); **ii**) prirode epileptogene lezije (HS vs. neoplazija) i **iii**) varijabilne propagacije iktalne aktivnosti na koju utiče stanje svesti bolesnika na početku napada (budnost vs. spavanje), primena odnosno redukcija antiepileptičke terapije i ev. prisustvo dualne patologije [63].

Druga važna karakteristika iktalne aktivnosti kod TLE je metamorfnost iktalnog obrasca. Naime, na osnovu samog iktalnog zapisa se mogu razdvojiti dve ili više faza napada [64]. Najpre se registruje jasna promene (*smena*) interiktalne tj. osnovne aktivnosti, često u vidu difuzne atenuacije koja ima mali lokalizacioni i lateralizacioni značaj ili u vidu pojave sinusoidnih talasa i/ili repetitivnih epileptiformnih pražnjenja [65]. Iza inicijalnih promena, sledi pojava najčešće ritmične teta aktivnosti. Tokom daljeg razvoja napada opisani iktalni ritam pokazuje progresivno smanjenje frekvence i porast amplitude, postepeno prelazeći u delta aktivnost u okviru koje je moguće i interponovanje specifičnih epileptiformnih grafoelemenata [66]. Konačno, u daljem toku se kod oko 70% napada registruje postiktalni EEG obrazac u vidu iregularne spore aktivnosti, desinhronizovane aktivnosti ili pojave repetitivnih šiljaka. Ove promene su po

pravilu regionalne i javljaju se ipsilateralno u odnosu na fokus [67]. Upravo ovakva smena različitih ritmova koju vidamo tokom temporalnog napada predstavlja metamorfnost iktalnog obrasca. Ovde je važno istaći, da je kod MTLE najkarakterističniji deo iktalnog EEG zapisa pojava unilateralne, 5Hz (ili brže) ritmične aktivnosti iznad temporalnih regiona (prednje i donje temporalne elektrode), unutar prvih 30-40 s od pojave prvih kliničkih simptoma i znakova napada (**Slika 8**). Ovakav iktalni zapis je visoko specifičan za MTLE i viđa kod oko 80% bolesnika [68]. S druge strane, sama temporo-sfenoidalna lokalizacija opisanih iktalnih pražnjenja je manje specifična za MTLE, pošto se može videti i kod lateralne TLE, ali i ekstratemporalne epilepsije (npr. orbitofrontalne epilepsije) [69].



Slika 8. Iktalni ritam u vidu ritmične teta aktivnosti 5-6Hz iznad temporalnih regiona leve hemisfere sa maksimumom iznad F7 i T1 elektroda.

Kod LTLE se češće viđaju lateralizovana iktalna pražnjenja iznad širih regiona temporalnog režnja, povremeno lokalizovana iznad većeg dela hemisfere. Ostale razlike u odnosu na MTLE su: **i)** sporija frekvencija iktalne aktivnosti; **ii)** manje stabilna frekvencija i voltaža iktalnog ritma; **iii)** kasnija pojava iktalnog ritma tokom evolucije napada; **iv)** češća propagacija ka ipsi- i kontralateralnim parasagitalnim regionima i **v)** povremeno odsustvo iktalne skalp EEG aktivnosti. Ipak, često preklapanje u iktalnom EEG nalazu, ne dopušta pouzdano razlikovanje MTLE i LTLE samo na osnovu iktalnog EEG zapisa [70].

1.5.4. Pouzdanost skalp EEG nalaza i potreba za invazivnim EEG snimanjem

Jedno od ključnih pitanja tokom prehirurške evaluacije bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom, je *da li je moguće analizom iktalne aktivnosti kod napada registrovanih skalp EEG-om, precizno lateralizovati (odrediti hemisferu) i lokalizovati (identifikovati tačan režanj) zonu početka epileptičkog napada*. Ograničenja skalp EEG pregleda, prvenstveno u pogledu prostorne rezolucije, imala su za posledicu razvoj tehnika invazivnog EEG snimanja što se danas sa uspehom primenjuje u mnogim centrima koji se bave hirurškim lečenjem epilepsije. Ipak, potreba za invazivnim EEG-om se javlja kod svega 1/3 ovih bolesnika. Najčešće poteškoće u vezi sa registrovanjem napada putem skalp EEG-a, ogledaju se u prisustvu obilja artefakata usled mišićnih kontrakcija i pokreta, relativno malom broju nedvosmislenih ("sigurnih") iktalnih promena, pogrešnoj lateralizaciji početka napada usled brze kontralateralne propagacije iktalne aktivnosti (3-17% napada) i neslaganje između dva ili više EEG "eksperata"[71].

Upravo iz tih razloga, neki autori su pokušali da definišu formalne kriterijume za "skalp lokalizaciju" kod bolesnika sa farmakorezistentnom TLE. Tako je u studiji Risingera i sar. analizirano 706 neinvazivnih iktalnih zapisa kod 110 pacijenata sa

TLE koji su potom bili podvrgnuti invazivnom EEG snimanju putem plasiranja dubokih (intracerebralnih) elektroda, uz hipotezu da jedan određeni fokalni iktalni obrazac registrovan neinvazivnim snimanjem može pouzdano i tačno da lateralizuje iktalni početak. Rezultati studije su pokazali da pojava unilateralne temporalne ritmične aktivnosti frekvence od 5Hz (ili brže), unutar prvih 30 s iktalnog zapisa (registrovano kod 57 ispitanika), tačno lateralizuje iktalni početak u 82% slučajeva. Međutim, kada su iz analize isključeni bolesnici sa drugim iktalnim EEG zapisima, onda je prediktivna vrednost spomenutog obrasca iznosila čak 94%. Druge lateralizujuće promene u EEG-u su uočene kod 27 bolesnika, ali je njihov prediktivni značaj bio manji, dok kod 26 bolesnika nisu viđene promene u skalp EEG-u koje imaju lateralizujući, odnosno lokalizujući značaj [72].

Kod jednog broja bolesnika sa TLE, iktalni obrazac se može javiti, potom vrlo brzo prestati i na kraju se opet pojaviti. Ovaj "**start-stop-start**" fenomen je originalno opisan kod napada registrovanih subduralnim elektrodama, ali se može videti kod 13% bolesnika sa napadima registrovanim skalp EEG-om [73]. Inicijalni start tipično ima veći lokalizacioni značaj u odnosu na sekundarni početak koji ima znatno širu distribuciju nad skalp elektrodama. Zato je važno da se ne previdi inicijalni početak jer to za posledicu može imati zaključak da iktalni snimak ima malu lokalizacionu vrednost iako je on u suštini dobro lokalizovan [74].

Od značaja za lateralizaciju fokusa, mogu biti i postiktalne EEG promene. U studiji Walczaka i sar. je pokazano da se kod 43-64% bolesnika sa TLE javlja lateralizovana postiktalna aktivnost, najčešće u formi *aritmичne delta aktivnosti*. Kada je lateralizacija ove postiktalne aktivnosti moguća, tj. jasno uočljiva, njena podudarnost sa lateralizacijom fokusa iznosi 96-100% [75].

Drugo važno pitanje u vezi sa primenom skalp-EEG tehnike snimanja tokom prehirurške evaluacije, jeste *koliko napada je potrebno registrovati kako bi zaključak u vezi sa lateralizacijom zone iktalnog početka bio pouzdan i kako bi se izbeglo invazivno EEG snimanje*. Ne postoji definitivan stav u vezi sa ovim pitanjem i najopštiji odgovor bi bio da je potrebno snimiti bar po jedan napad od svih tipova napada koje neki bolesnik može da ima. Izuzetak su naravno, sekundarno generalizovani napadi kojima prethodi tipičan parcijalni napad [76].

U nekim retrospektivnim studijama je pokazano da je kod bolesnika sa unilateralnim interiktalnim šiljcima, znatno veća verovatnoća da će svi registrovani napadi biti lokalizovani nad jednim temporalnim režnjem, odnosno lateralizovani nad jednom hemisferom. S druge strane, kod pacijenata sa "nepodudarnim" napadima (neki napadi lokalizuju/lateralizuju desno, a neki napadi levo), "sporni" napad je registrovan najčešće kao četvrti po redu [77]. Upotrebom statističkog modela, pokazano je da je kod bolesnika sa bilateralnim interiktalnim nalazom potrebno registrovati bar pet napada kako bi pouzdanost podudarnosti iznosila 95%, dok je kod bolesnika sa unilateralnim interiktalnim nalazom dovoljno registrovati četiri napada [78]. Ovde je važno imati u vidu da klasterovani napadi nemaju isti značaj kao i vremenski jasno razdvojeni napadi. Drugim rečima, napadi registrovani unutar osam sati su najverovatnije napadi iz jednog istog fokusa [79].

Ukratko, skalp EEG danas ima vodeću ulogu u selekciji kandidata za hirurško lečenje TLE, odnosno za primenu invazivne dijagnostike. U kontekstu rezultata ostalih neinvazivnih testova, pažljiva analiza interiktalnog EEG nalaza, iktalnih karakteristika i postiktalnih promena, omogućava dobru selekciju većine hirurških kandidata bez primene invazivnih elektroda. Kod bolesnika sa kliničkom slikom TLE, invazivno snimanje se savetuje samo u sledećim situacijama: **i)** prisustvo bilateralnih nezavisnih šiljaka i napada bez jasne NMR lezije ili uz prisustvo

bilateralnih temporalnih NMR abnormalnosti; **ii**) interiktalni EEG nalazi i zona iktalnog početka su kontralateralno u odnosu na NMR leziju [80].

1.6. Lečenje TLE

Epilepsija je jedna od najstarije poznatih i jedna od najčešćih bolesti u opštoj populaciji. Usled spontanog i neočekivanog ponavljanja epileptičkih napada, bolesnici sa epilepsijom su češće od drugih izloženi fizičkim povredama pri padovima, psihosocijalnoj neprilagođenosti, ograničenjima i stigmatama (zaposlenje, vozačka dozvola, međuljudski odnosi i socijalizacija) kao i sveukupno lošijem kvalitetu života u celini [81]. Bolesnici sa epilepsijom češće nego osobe iz opšte populacije boluju od komorbiditetnih bolesti sa kognitivnim, psihijatrijskim i bihejvioralnim poremećajima [82]. Naročito je značajno istaći da je standardizovani odnos mortaliteta kod bolesnika sa epilepsijom povećan **3** puta u odnosu na opštu populaciju [83]. Najčešći razlog smtnog ishoda kod obolelih od epilepsije je osnovna bolest koja leži u osnovi i same epilepsije, ali je svakako najvažniji pojedinačni uzrok smrti iznenadna i neočekivana smrt, kada osoba sa dokumentovanom epilepsijom iznenada umre, bez utvrđenog autopsijskog nalaza (*SUDEP-sudden unexpected death in epilepsy*) [84]. Rizik od iznenadne smrti je naročito visok kod bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom, kod kojih je 24 puta povećan u odnosu na opštu populaciju. To znači da **1** od **200** ovih bolesnika umre svake godine [85]. Svi poremećaji i komplikacije u vezi sa epilepsijom (komplikacije napada, povrede, stigme, komorbiditetna stanja, psihosocijalna neprilagođenost, mortalitet) su značajno češći kod bolesnika sa neregulisanom napadima, odnosno nelečenim ili farmakorezistentnim epilepsijama [86].

1.6.1. Dometi medikamentnog lečenja epilepsije

Najvažniji i najjednostavniji vid lečenja epilepsije jeste primena antiepileptičkih lekova sa ciljem da se spreče recidivi epileptičkih napada bez provociranja značajnih neželjenih efekata. To je ujedno i najbolji postupak sprečavanja svih spomenutih komplikacija u vezi sa epilepsijom [87]. U studiji Kwana i Brodija prikazana su realna dostignuća kod bolesnika sa novodijagnostikovanom epilepsijom pri optimalnoj primeni svih savremenih antiepileptičkih lekova u monoterapiji, alternativnoj monoterapiji, diterapiji i politerapiji. Terapija je smatrana neefikasnom ukoliko uspeh nije postignut sa dozama koje nisu izazivale subjektivna neželjena dejstva. Rezultati ove studije pokazuju da se dugotrajna potpuna kontrola napada postiže kod **60-70%** bolesnika. Ono što je važno istaći, je da terapijski uspeh, odnosno neuspeh, može vrlo brzo da se konstatuje, već posle nekoliko meseci, tj. u prvoj godni terapije. Kod **30-40%** bolesnika napadi se ponavljaju uprkos primeni uobičajenih doza standardnih lekova u monoterapiji ili u kombinaciji i oni čine populaciju bolesnika sa refraktarnom epilepsijom [88]. Kod **10-20%** bolesnika vrlo intenzivna farmakoterapija i primena najnovijih antiepileptičkih lekova može da dovede do bitnog poboljšanja kontrole napada, ali često po cenu značajnih neželjenih dejstava. Sa uvođenjem novih antiepileptičkih lekova oko **5-10%** bolesnika iz ove podgrupe postiže prolaznu kontrolu ili smanjenje učestalosti napada od barem godinu dana uz bolje podnošenje terapije i manju učestalost neželjenih dejstava, što opravdava trud za uvođenjem i evaluacijom novih antiepileptičkih molekula i terapijskih kombinacija [89]. Tim pre što značaj ublažavanja težine i broja napada po uvođenju novih antiepileptičkih lekova ne treba olako tretirati kao "nevažan efekat" ili "terapijski neuspeh" pošto mnogim bolesnicima čak i delimični terapijski uspeh značajno olakšava svakodnevni život [90].

Ipak, ostaje grupa od oko **20%** bolesnika kod kojih antiepileptički lekovi nemaju čak ni delimično povoljno dejstvo. Njihova epilepsija je *farmakorezistentna* i opterećena je mnogim dodatnim (ranije spomenutim) problemima i komplikacijama. Da li epilepsija reaguje na lekove (prvih **60%** bolesnika) ili je delimično (**20%** bolesnika) ili potpuno farmakorezistentna (**20%** bolesnika) može da se utvrdi već u prvim godinama od postavljanja dijagnoze epilepsije, sistematičnom primenom lekova prvog izbora u monoterapiji ili inicijalnoj diterapiji [91].

1.6.2. Hirurško lečenje fokalnih epilepsija

Mogućnost hirurškog lečenja epilepsije treba da se razmotri u svim slučajevima kada se utvrdi da je fokalna epilepsija farmakorezistentna. *Sensu stricto* epilepsija se može definisati kao farmakorezistentna jedino retrospektivno. Iz pragmatičnih razloga, neki autori, pozivajući se na sopstveno iskustvo, smatraju epilepsiju farmakorezistentnom, ukoliko je ona aktivna bar 5 godina uprkos adekvatnom lečenju sa bar tri ili više antiepileptika prvog izbora i ukoliko se napadi javljaju sa učestalošću od bar jednom mesečno. Šansa da se uspostavi kontrola napada kod ovih bolesnika u narednim godinama i sa aktuelno dostupnim antiepileptičkim lekovima je manja od 5-10% [92]. S druge strane, poslednjih godina je prisutan trend da se dijagnoza farmakorezistentne epilepsije postavi znatno ranije, već posle 1-2 godine lečenja [93]. Drugim rečima, kao formalni kriterijum za farmakorezistentnost uzima se dokazani neuspeh u kontroli napada pri primeni bar **2** adekvatna antiepileptička leka u monoterapiji u optimalnoj dozi i u trajanju od barem nekoliko meseci [94].

Kod jednog broja bolesnika sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom upravo resektivna hirurgija mozga predstavlja optimalan način lečenja. Mnoge epidemiološke studije su sprovedene sa ciljem da odgovore na pitanje, koji je to

broj ili procenat bolesnika koji su dobri kandidati za hirurško lečenje. U vezi sa tim, jedna prospektivna studija u Velikoj Britaniji je pokazala da oko 3% bolesnika od ukupnog broja novodijagnostikovanih bolesnika sa epilepsijom, predstavlja dobre buduće kandidate za operativno lečenje. U istoj studiji, kao idealni kandidat je difinisan svaki onaj bolesnik koji ispunjava sledeće kriterijume: **i)** ima fokalnu epilepsiju; **ii)** napadi se javljaju bar jednom nedeljno; **iii)** ispod 60 god. života; **iv)** etiologija epilepsije je spojiva sa hirurškim lečenjem; **v)** nema drugih kontraindikacija za hirurško lečenje. Ove kriterijume je godišnje imalo 10 novih osoba na svakih milion stanovnika [95]. Ako ove nalaze primenimo na našu zemlju, možemo lako da zaključimo da u Srbiji svake godine ima 80 dobrih kandidata za hirurško lečenje epilepsije. Ipak ove brojke predstavljaju samo grubu procenu i treba ih uzeti sa izvesnom rezervom s obzirom na to da među "idealnim" kandidatima ima bolesnika koji ne žele da se operišu i sa druge strane, među bolesnicima koji ne ispunjavaju u potpunosti navedene kriterijume, postoje oni koji mogu imati makar delimičnu, ali značajnu korist od hirurškog lečenja.

Hirurško lečenje je najefikasniji metod lečenja farmakorezistentnih fokalnih epilepsija. U, za sada, jedinoj randomizovanoj studiji, **80** bolesnika sa farmakorezistentnom TLE je, posle sveobuhvatnog ispitivanja i postavljanja indikacija za hirurškim lečenjem, randomizovano ili da budu odmah operisani ili da godinu dana budu lečeni najboljim mogućim medikamentnim postupkom od strane najboljih epileptologa, posle čega je potreba za operacijom ponovo procenjivana (u Kanadi, gde je ispitivanje rađeno, na operaciju epilepsije se, posle postavljanja dijagnoze, inače, čeka godinu dana, za koje vreme se bolesnici, inače, leče antiepilepticima). Randomizovano poređenje "najboljeg" farmakološkog i standardnog hirurškog lečenja farmakorezistentne temporalne epilepsije je pokazalo da sa optimalnom primenom antiepileptičkih lekova samo 8% ("farmakorezistentnih") bolesnika ostvari jednogodišnju remisiju, dok sa operacijom isto ostvari 58% farmakorezistentnih bolesnika. Takođe, primenom

standardizovane skale za procenu kvaliteta života (QOLIE 89) je pokazano da operisani bolesnici sa TLE imaju značajno bolji kvalitet života od medikamentno lečenih bolesnika ($p < 0.001$). Ono što je još važnije istaći, jeste podatak da je u grupi medikamentno lečenih bolesnika zabeležen i jedan iznenadni i neočekivani smrtni ishod [96]. U meta analizi nerandomizovanih studija, pokazano je da je posle 5 godina praćenja, 44% operisanih (temporalne i ekstratemporalne resekcije) i 4,3% medikamentno lečenih bolesnika i dalje u remisiji. U vreme dok su se indikacije za operativno lečenje postavljale bez snimanja mozga magnetskom rezonancom rezultati su bili lošiji nego danas. Remisija epilepsije je postignuta kod 56% (od 2336) bolesnika sa farmakorezistentnom temporalnom epilepsijom kod kojih je urađena prednja temporalna lobektomija pre 1986. godine (NMR nije rađen preoperativno) i 68% (od 3579) operisanih posle 1986. godine [97].

Iskustvo velikih epileptoloških centara ukazuje da je operacija epilepsije korišćenjem adekvatnih metoda preoperativne pripreme i savremenih hirurških tehnika efikasna i sigurna metoda u dugotrajnoj kontroli farmakorezistentne epilepsije, naročito TLE [98]. Kratkoročno (tokom 2 godine posle operacije) 70% bolesnika sa resekcijom u temporalnom režnju ulazi u potpunu remisiju. Posle 10 godina, oko 40-55% ovih bolesnika zaostaje u punoj kliničkoj remisiji. Bolesnici sa TLE koji su 2 godine posle operacije bili bez napada su imali šansu od 75% da budu bez napada i posle 10 godina (tj 3/4 bolesnika bez napada posle 2 godine će biti bez napada i posle 10 godine) [99].

Kod jednog broja bolesnika i posle operacije je neophodno da se nastavi sa primenom antiepileptičkih lekova, naročito u slučajevima kod kojih je načinjena delimična ekscizija epileptogenog korteksa. Na sreću, kod većine ovih bolesnika, i nepotpuna resekcija omogućava da epilepsija postane senzitivna na lekove i da se uz dalju primenu antiepileptika, epilepsija koja je ranije bila nekontrolisana, sada dugotrajno drži pod kontrolom. S druge strane, ukoliko operacija epilepsije ne

dovede do prestanka epileptičkih napada, potrebno je pokušati sa primenom, novih i/ili eksperimentalnih lekova, ili palijativnih hirurških tehnika kakva je stimulacija vagusnog nerva, sa verovatnoćom od barem 5-10% da će sa tom terapijom postići dugotrajna kontrola napada [100].

1.6.3. Koncept epileptogene zone i TLE

Uspešna operacija fokalne farmakorezistente epilepsije nudi kontrolu epilepsije kod oko 60-80% operisanih bolesnika, bitno popravlja kvalitet života operisanih i sprečava smrtni ishod operisanih u poređenju sa neoperisanim bolesnicima sa farmakorezistentnom epilepsijom [101]. Kako bi uspeh operativnog lečenja bio potpun, neophodno je resektivnom hirurškom tehnikom ukloniti (ili diskonektovati) ono područje (ili deo mozga) koje je odgovorno za inicijaciju epileptičkih napada. Taj deo mozga (moždane kore) se naziva *epileptogena zona* i potrebno ga je ukloniti uz maksimalnu poštedu onih delova mozga koji su odgovorni za neku važnu funkciju ("elokventni" korteks). Na žalost, danas ne postoji dijagnostički metod kojim je moguće direktno izmeriti veličinu čitave epileptogene zone. Razlog za to leži u činjenici da nije moguće unapred isključiti postojanje potencijalne (sekundarne) epileptogene zone koja bi postala aktivna i klinički manifestna tek postoperativno, tj. posle uklanjanja primarne epileptogene zone. Na taj način, kada preoperativno govorimo o EZ, mi zapravo govorimo o *teorijskom konceptu* i tek ukoliko bolesnik posle operacije nema više epileptičke napade zaključujemo da je resekcijom uklonjena i epileptogena zona [102].

Na koji način donosimo zaključak o lokalizaciji i veličini epileptogene zone?

Različiti modaliteti dijagnostičkih ispitivanja koji se primenjuju u sklopu prehirurške evaluacije, omogućavaju definisanje različitih kortikalnih regiona (zona) koje su manje više precizan pokazatelj lokalizacije i veličine epileptogene

zone (**Tabela 1**). Na taj način, naša *sposobnost da definišemo epileptogenu zonu jeste esencijalna funkcija senzitivnosti i specifičnosti raspoloživih dijagnostičkih metoda*. Kada su rezultati svih ovih pregleda međusobno podudarni ("konkordantni"), definisanje epileptogene zone je lako. Na žalost, to je retka situacija i u kliničkoj praksi najčešće imamo izvesnu diskrepancu u međusobnom podudaranju napred navedenih kortikalnih zona. U takvoj situaciji, potrebno je pronaći logično objašnjenje za te diskrepance. Ukoliko to nije moguće, definisanje epileptogene zone je problematično, pa je hirurško lečenje potrebno odložiti dok se ne sprovedu dodatni dijagnostički testovi, na prvom mestu već spomenuti invazivni EEG [103].

Zbog svega navedenog, kada se kod bolesnika sa fokalnom farmakorezistentnom epilepsijom hirurško lečenje razmatra kao mogućnost, slučaj treba da se prikaže na *multidisciplinarnom sastanku* koji podrazumeva učešće neurologa (epileptolog, neurofiziolog), neurohirurga, neuroradiologa i neuropsihologa („Epileptološki konzilijum“). Ciljevi jedne tako sveobuhvatna evaluacija su sledeći: **i**) potvrda da bolesnik ima farmakorezistentnu fokalnu epilepsiju i dijagnoza lobarnog sindroma; **ii**) definisanje postoperativnih ciljeva i procena uspešnosti ishoda planirane hirurške procedure; **iii**) definisanje mogućih postoperativne dostignuća u popravljanju kvaliteta života; **iv**) procena rizika od mogućih komplikacija planirane hirurške procedure; **v**) provera postojanja medicinskih kontraindikacija za hirurško lečenje i **vi**) informisanje bolesnika o mogućnostima povoljnog ishoda i svim potencijalnim rizicima hirurškog zahvata [104].

Tabela 1. Opis različitih zona (lezija) korteksa i prehirurških dijagnostičkih metoda za njihovo lokalizovanje [102].

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

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

1.7. Značaj semiologije u prehirurškoj evaluaciji TLE

Preoperativno ispitivanje bolesnika sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom treba da pruži odgovor na dva pitanja: **i) Gde se nalazi epileptogena zona?** i **ii) Da li epileptogena zona može da se ukloni bez dodatnog gubitka neke važne funkcije?** Ukoliko pre intervencije može sa značajnom verovatnoćom da se utvrdi lokalizacija epileptogene zone i proceni da njeno odstranjenje ne dovodi do novih značajnih smetnji, indikovano je hirurški postupak u cilju uklanjanja epileptogene zone u celini [105].

1.7.1. Lokalizacioni i lateralizacioni semiološki znaci

Epileptički napadi se klinički prikazuju kao niz različitih sekvenci u vidu **aure**, **motornih znakova** (pozitivnih i negativnih), **automatizama**, **autonomnih** (vegetativnih) znakova i periiktalnih **jezičkih i govornih** fenomena. Mnoge kliničke karakteristike epileptičkih napada imaju veliki značaj za lokalizaciju i lateralizaciju epileptogene zone, naročito kod TLE. Hronološki redosled iktalnih simptoma i znakova tesno povezanih sa delom korteksa aktiviranim epileptičkim pražnjenjem nazivamo **semiologijom napada** (*gr. σημειωτικός, semeiotikos, – tumač znakova*) [106].

Već su istaknute najvažnije karakteristike napada koje upućuju na to da se radi o epilepsiji temporalnog režnja. Takve semiološke manifestacije nazivamo *lokalizacioni znaci* i oni su važni za diferencijalnu dijagnozu temporalne u odnosu na ekstratemporalne epilepsije, na prvom mestu epilepsije frontalnog režnja (**Tabela 2**) [107].

Tabela 2. Semiološke manifestacije od značaja za diferencijalnu dijagnozu napada temporalnog i frontalnog porekla [107].

Semiološke manifestacije	Temporalna epilepsija	Frontalna epilepsija
Početak	Postepen	Eksplozivan
Progresija	Spora	Brza
Somatosenzorni simptomi	Retko	Češće
Inicijalno "nepomično zurenje"	Često	Retko
Kompleksna posturalnost	Retka u ranoj fazi napada	Česta i u ranoj fazi napada
Hipermotorne manifestacije	Retke	Česte
Vokalizacija	Govor (nedominantna hemisfera)	Glasna i nerazumljiva (vrištanje, ječanje)
Automatizmi	Česti i dugi	Retki
Bipedalni automatizmi	Retki	Česti i karakteristični
Trajanje napada	Dugo	Kratko
Postiktalna konfuznost	Izražena i duga	Retka, blaga i kratka

Ovde je značajno napomenuti još i to da postoje mnogi klinički znaci koji sa značajnim stepenom verovatnoće omogućavaju tačnu lateralizaciju epileptogene zone kod TLE (desni vs. levi temporalni režanj). Takve kliničke znake nazivamo *lateralizujući znaci* i možemo ih svrstati u neku od sledećih kategorija: **i) kontralateralni znaci** (iktalna imobilnost ruke, iktalna distonija, forsirana devijacija glave u stranu); **ii) ipsilateralni znaci** (rana neforsirana devijacija glave, unilateralni gestualni automatizmi, postiktalno brisanje nosa); **iii) znaci za nedominantnu hemisferu** (automatizmi uz očuvanu reaktivnost, iktalna očuvanost govora), i **iv) znaci za dominantnu hemisferu** (postiktalna afazija) (Tabela 3) [107, 108].

Poslednjih decenija, razvoj tehnike produženog (višednevnog) video-EEG snimanja (video-EEG telemetrija) omogućava registrovanje napada kod bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom, čije se elektrokliničke karakteristike mogu kasnije detaljno analizirati u cilju što preciznije lokalizacije i lateralizacije epileptogene zone. Značaj semiološke analize naročito dolazi do izražaja u slučajevima kada iktalni EEG ne pruža dovoljno pouzdane podatke, pogotovu kod pacijenata sa ekstratemporalnim epilepsijama. S druge strane, kod bolesnika sa TLE, lateralizaciona pouzdanost iktalnog EEG-a iznosi oko 65%, ali u kombinaciji sa iktalnom semiologijom, pouzdanost nalaza raste do 95%. Zbog toga, pažljiva analiza iktalne semiologije (video snimka napada) danas predstavlja jednu od esencijalnih lokalizacionih strategija u prehirurškoj evaluaciji pacijenata sa TLE [109].

1.7.2. Potencijalna ograničenja semiološke analize

Analiza semiologije napada ima nekoliko potencijalnih ograničenja u pogledu lokalizacije simptomatogene zone. Bez obzira na to što mnogi od spomenutih semioloških znakova imaju visok lokalizacioni značaj, svaki od njih može

potencijalno da pruži sliku lažne lokalizacije. Na prvom mestu, zbog toga što je semiologija napada uslovljena putevima propagacije epileptične aktivnosti. Na primer, klinička slika napada kod hipotalamičkih hamartoma, često odaje utisak lokalizacije simptomatiogene zone u temporalnom ili frontalnom režnju. Na žalost, u takvim slučajevima temporalna ili frontalna resekcija ne dovodi do prestanka napada, za razliku od ablacije samog hamartoma [110]. Slična je situacija sa napadima koji vode poreklo iz prednjeg cingularnog regiona [111]. Takođe, često je prisutno preplitanje semioloških znakova karakterističnih za frontalnu, odnosno temporalnu epilepsiju. Hiperomotorni napad koji na prvom mestu pobuđuju sumnju na frontalnu epilepsiju, mogu u 5% slučajeva da se vide u sklopu epilepsije temporalnog režnja. Obrnuto, neke karakteristike TLE, mogu se videti u sklopu epilepsije frontalnog režnja [112]. Kod multifokalnih epilepsija, lokalizacioni značaj semiologije je mnogo manji u odnosu na epilepsije izazvane jednim fokusom. Jedna studija je pokazala da analiza semiologije u takvim slučajevima ima lokalizacioni značaj u mije od 70% napada [113]. Na kraju, treba istaći semiološke razlike u kliničkim manifestacijama lobarnih epilepsija kod dece i kod odraslih. Za razliku od odraslih, TLE se kod dece, naročito mlađe od 3,5 god., može manifestovati miokloničkim trzajima, aksijalnim toničkim napadima ili čak epileptičnim spazmima [114].

1.7.3. Osnovne smernice u analizi semiologije

Na prvom mestu, neophodno je video zapis svakog napada pažljivo analizirati u cilju detekcije što jer moguće više semioloških znakova. Od suštinskog značaja je da se kod svakog bolesnika registruje što veći broj epileptičkih napada, kako bi se potvrdila konzistentnost kliničkih manifestacija. Štaviše, značaj semiološke analize je veći ukoliko se njen lokalizacioni i lateralizacioni značaj bazira na multiplim kliničkim manifestacijama umesto na pojedinačnim (izolovanim)

Tabela 3. Lateralizacioni i lokalizacioni znaci kod bolesnika sa medijalnom temporalnom epilepsijom [107, 108].

Znak	Lokalizacija	Specifičnost	Učestalost
Jednostrani kloniozmi	suprotna hemisfera	95%	30%
Jednostrani distonički položaj ekstremiteta	suprotna hemisfera	90-100%	35%
Jednostrani automatizmi ruke	istostrana hemisfera	>90%	35%
Forsirana devijacija glave i očiju (verzija)	suprotna hemisfera	>90%	35%
Automatizmi uz očuvanu svest	nedominantna hemisfera	100%	5%
Asimetrični tonički položaj ruku (znak 4)	suprotna hemisfera od opružene ruke	80%	70%
Iktalna imobilnost	suprotna hemisfera	100%	5%
Jednostrano treptanje	istostrana hemisfera	83%	1,5%
Asimetrični završetak sekGTK napada	istostrana hemisfera od mesta poslednjeg klonizma	80%	70%
Postiktalna hemipareza	suprotna hemipareza	100%	10-30%
Postiktalno trljanje nosa	istostrana hemisfera	80-90%	40-50%
Iktalno povraćanje	nedominantna hemisfera	>90%	retko
Iktalni govor (razumljiv)	nedominantna hemisfera	>80%	20%
Postiktalna afazija	dominantna hemisfera	>80%	20%
Periktalno pijenje vode	nedominantni temporalni režanj	90-100%	<15%

znacima. Posebno je značajna analiza hronološkog javljanja pojedinih sekvenci napada koja često, naročito u vremenskoj korelaciji sa iktalnim EEG promenama, pruža odlične informacije u vezi sa inicijacijom i propagacijom epileptične

aktivnosti. Kao što je već istaknuto, podudarnost semiologije i iktalnog EEG zapisa značajno povećava lokalizacioni značaj registrovanih napada. Idealno, iktalna EEG pražnjenja počinju istovremeno ili prethode semiološkim manifestacijama napada. U slučaju da se prvo jave semiološki znaci napada, što je situacija koja se sreće kod MTLE usled postojanja dubokog fokusa, zbog kašnjenja skalp EEG zapisa može se steći utisak "nepodudarne" lokalizacije iktalnog pražnjenja [115].

Napadi registrovani tokom video-EEG telemetrije treba da budu prikazani bolesnikovim ukućanima ili svedocima kako bi se dobila potvrda da se radi o habitualnim napadima [116]. Konačno, kliničke karakteristike napada treba uporediti sa informacijama dobijenim iz anamneze, kao i sa NMR i neuropsihološkim nalazima. Tačnost donošenja zaključka se povećava kada se podaci iz jednog izvora informacija kakav je analiza video zapisa napada, korelišu sa drugim kliničkim nalazima i rezultatima dopunskih ispitivanja [117].

Naše znanje o lokalizacionom značaju semioloških manifestacija fokalnih epilepsija, je od suštinske važnosti kod bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom koji se pripremaju za hirurško lečenje resektivnom hirurģijom. Kod njih često postoji potreba da se tokom video-EEG telemetrije provocira pojava napada naglim smanjenjem ili ukidanjem antiepileptičkih lekova. Pitanje koje se neizostavno nameće, jeste da li je semiologija tako provociranih napada ista kao i semiologija habitualnih kriza. Postojeća saznanja ukazuju na to da su napada tako izazvani praktično identični habitualnim napadima [118]. Redukcija ili ukidanje antiepileptičke terapije može dovesti do porasta učestalosti napada, dužine njihovog trajanja, intenziteta kao i tendencije ka sekundardnoj generalizaciji, ali suštinske karakteristike napada, na prvom mestu sam početak koji ima i najveći lokalizacioni i lateralizacioni značaj, ostaju neizmenjene [119]. Što je još važnije, ukidanje antiepileptičke terapije može dovesti do pojave klinički manifestnih

napada iz pritajenih fokusa koji su prethodno bili klinički „nemi“ ili neprepoznati [120].

1.8. Peri-iktalni vegetativni znaci kod TLE

Vegetativni (autonomni) simptomi i znaci se često javljaju tokom epileptičkih napada, bilo kao dominantna manifestacija samog napada ili kao prateći fenomeni u sklopu parcijalnih kompleksnih, odnosno generalizovanih napada. Prepoznavanje i pravilna iterpretacija ovih fenomena ima veliki kako klinički, tako i naučno-istraživački značaj. *Prvo*, bolje poznavanje i razumevanje vegetativnih fenomena tokom epileptičkog napada može biti od pomoći u razjašnjenju patofizioloških mehanizama nastanka ozbiljnih komplikacija kao što su iznenadna smrt (SUDEP), iktalne srčane aritmije i neurogeni edem pluća. *Drugo*, vergetativni fenomeni mogu biti od koristi u boljem razumevanju funkcionalne organizacije kada je u pitanju centralna reprezentacija autonomnog nervnog sistema (*centralna autonomna mreža*). *Treće*, pojedini vegetativni znaci (iktalno povraćanje, periiktalno pijenje vode, itd) predstavljaju značajne semiološke znake za lokalizaciju i lateralizaciju iktalne simptomatogene zone. *Četvrto*, prosti vegetativni napadi mogu predstavljati diferencijalno dijagnostički problem u odnosu na neepileptičke napade [121].

1.8.1. Centralna autonomna mreža

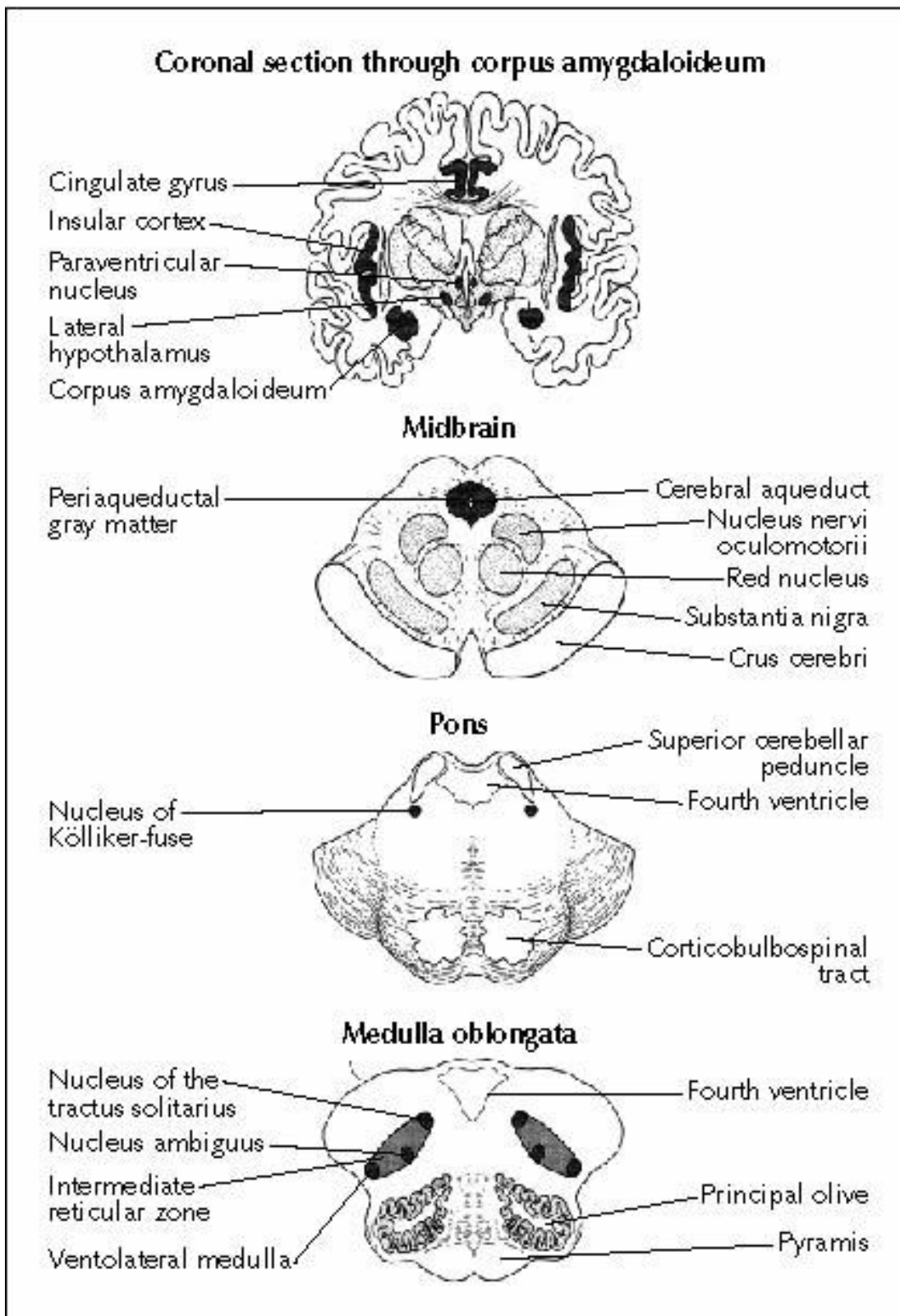
Vegetativni (autonomni) simptomi i znaci tokom epileptičkog napada, prouzrokovani su (dis)funkcijom, odnosno aktivacijom, centralne autonomne mreže (CAM) koja se sastoji od: **1)** insularne i medijalne prefrontalne kore; **2)** amigdale i strije terminalis; **3)** preoptičkog regiona i hipotalamusa; **4)** periakveduktalne sive mase u mezencefalonu; **5)** pontinog parabrahijalnog

Kölliker-Fuse regiona; **6**) *nc. tractus solitarii* i **7**) intermedijalne retikularne zone u produženoj moždini (**Slika 9**) [122].

Insula, medijalni prefrontalni korteks i drugi prefrontalni regioni imaju ulogu najvećeg stepena autonomne kontrole. Insula se smatra primarnim viscerosenzornim regionom koji prima informacije iz gustatornih puteva, gastričnih mehanoreceptora i arterijskih hemoreceptora i baroreceptora. Električna stimulacija insule ima za rezultat izmene u srčanoj frekvenciji, krvnom pritisku, respiraciji, piloerekciji, kao i u pupilarnom, gastrointestinalnom, salivatorno i adrenalnom odgovoru [123]. Rezultati pojedinih studija sugerišu da postoji hemisfero-specifična organizacija insule, s obzirom na to da stimulacija desnog prednjeg insularnog korteksa dovodi do tahikardije i porasta krvnog pritiska, a stimulacija levog prednjeg insularnog korteksa do bradikardije i pada krvnog pritiska [124]. Novija studija sa dubokim elektrodama ukazuje na moguće postojanje dve različite mreže sa ishodištem u insuli, prednju visceralnu koja zahvata temporomezijalne strukture i posteriornu somastetičku koja doseže do operkularnog korteksa [125]. Medijalni prefrontalni, orbitofrontalni korteks i mezijalne temporalne strukture su verovatno uključene još i u oezofago-gastrointestinalni motilitet [126].

Amigdala i strija terminalis su anatomo-funkcionalna celina (tzv. ekstenđirana amigdala), odgovornu za autonomni i motorni odgovor na emocije. Preoptički region i hipotalamus integrišu autonomne, endokrine i bihevioralne odgovore esencijalne za homeostazu i reprodukciju. Periakveduktalni regioni mezencefalona, parabrahijalni region ponsa, *nc. tractus solitarii* i ventrolateralna produžena moždina sadrže mrežu sačinjenu od respiratornih, kardio-vagalnih i vazomotornih neurona [127].

Do sada su opisane mnogobrojne manifestacije epileptičkih napada nastale usled aktivacije autonomnog nervnog sistema, a koje obuhavataju kardiovaskularne,



Slika 9. Shematski prikaz struktura CNS-a koje ulaze u sastav centralne autonomne mreže [121, 122].

respiratorne, gastrointestinalne, kožne, pupilarne, genitourinarne i seksualne iktalne simptome i znake. Ovi peri-iktalni (iktalni i postiktalni) vegetativni znaci (**PIVZ**) često (5-11%) predstavljaju deo kliničke semiologije fokalnih napada kod TLE [128].

1.8.2. Epigastrična aura

Epigastrična aura (EA) verovatno predstavlja najčešći visceralni simptom u populaciji odraslih bolesnika sa epilepsijom. U jednoj studiji na 100 bolesnika sa epigastričnom aurom, ova senzacija je najčešće subjektivno doživljena kao nervoza (16%), mučnina (14%), osećaj stezanja (9%), uvrtanja (9%), golicanja (9%) ili osećaja leptirića u želucu (8%). Senzacija počinje najčešće u epigastrijumu (57%) ili središnjem delu trbuha (25%), ostajući tu lokalizovana (54%) ili poprimajući uzlazni tok ka sredogruđu, grlu, licu i glavi. EA je često urdužena sa drugim senzornim, psihičkim, emocionalnim ili autonomnim fenomenima [129].

Iako se najčešće sreće kod TLE, ova aura se može javiti i kod ekstratemporalnih epilepsija. Simultano snimanje motorne aktivnosti želuca je pokazalo da epigastrična aura nije posledica izmenjenog gastroezofagealnog motilitet. S druge strane, epigastrična senzacija koja podseća na epigastričnu auru se može izazvati električnom stimulacijom mezijalnih struktra temporalnog režnja (amigdala, hipokampus), insule, bazalnih ganglija, suplementarne motorne zone i centrum medijanuma talamusa. Neki skoriji radovi ukazuju na to da je bar jedan deo autonomnih simptoma tokom napada meiotemporalnog porekla, posledica širenja epileptične aktivnosti u insulu [129, 130].

Lokalizacioni značaj EA je pokazan u mnogim studijama. Tako je u studiji Henkelove i sr. analizom kod 491 bolesnika sa fokalnom epilepsijom kod kojih su napadi registrovani putem video-EEG telemetrije, a NMR snimanjem mozga

lokalizovana epileptogena lezija, utvrđeno da se EA znatno češće javlja kod bolesnika sa TLE u odnosu na ekstratemporalnu epilepsiju (52% vs. 12%, $p < 0.0001$), ali i češće kod bolesnika sa MTLE u odnosu na LTLE (64% vs. 39%, $p < 0.007$). Takođe je uočena da je EA bila praćena pojavom automotronih manifestacija (oralni i manuelni automatizmi) u bar jednom napadu kod 100% bolesnika sa TLE, za razliku od svega 15% bolesnika sa ekstratemporalnom epilepsijom koji su imali takvu evoluciju napada ($p < 0.0001$). Autori zaključuju da pojava EA ukazuje na TLE sa verovatnoćom od 73,6%, a ukoliko je prisutna evolucija EA u automotorni napad, onda verovatnoća da se radi o TLE iznosi čak 98,3% [131]. S druge strane, studije koje su se bavile *lateralizacionim značajem* EA su pokazale kontroverzne rezultate. Dok neki autori sugerišu da se EA javlja značajno češće kod bolesnika sa napadima iz nedominantnog temporalnog režnja, ukazujući na asimetričnu centralnu autonomnu reprezentaciju, dok druge studije nisu pokazale lateralizacioni značaj EA [132].

1.8.3. *Autonomni (vegetativni) napadi*

Autonomni napadi predstavljaju epizodičnu izmenu autonomnih (vegetativnih) funkcija usled aktivacije moždanih autonomnih centara izazvanih epileptiformnim pražnjenjem. U slučajevima u kojima bolesnici prijavljuju isključivo subjektivne senzacije vezane za izmenu autonomnih funkcija (subjektivni osećaj vreline, palpitacije) bez dokumentovanih ili opserviranih promena u funkciji vegetativnog nervnog sistema, onda se radi o autonomnoj auri [133]. Za razliku od aure koja predstavlja isključivo subjektivni doživljaj, autonomni napadi se manifestuju kliničkim znacima koji se mogu dokumentovati adekvatnim poligrafskim snimanjem, video registrovanjem ili direktnom opservacijom [134]. Autonomni znaci najčešće predstavljaju jednu od pridruženih manifestacija napada i javljaju se udruženi sa motornim i automotornim znacima, ali ponekada mogu biti i jedini

simptom napada kada mogu predstavljati diferencijalno dijagnostički problem u odnosu na neepileptična stanja. Takođe, mogu se javiti u sklopu klinički nemog napada, kada pacijent uopšte nije svestan samog napada, ali se autononna disfunkcija može detektovati putem video-EEG monitoringa ili se pak mogu ispoljiti teškim, pa čak i životno ugržavajućim manifestacijama [135].

Svi autonomni znaci (napadi) se mogu klasifikovati kao kardiovaskularni, respiratorni, gastrointestinalni, kožni, pupilarni, genito-seksualni i urinarni.

Kardiovaskularni znaci u vidu izmene u krvnom pritisku i srčanoj frekvenciji predstavljaju česte manifestacije epileptičkih napada. Sinusna tahikardija je jedan od najčešćih vegetativnih znakova i može se javiti u sklopu subkliničkih, prostih parcijalnih, kompleksnih parcijalnih i sekundarno generalizovanih napada. Srčana fr. veća od 120/min je registrovana kod 67-89% napada, sa progresivnim porastom do čak 200/min [136]. Sinusna tahikardija može prethoditi nekoliko sekundi prvim kliničkim i EEG manifestacijama napada kod 10-57% fokalnih napada, što upućuje na činjenicu da je ona posledica aktivacije centralne autonomne mreže, a ne posledica drugih, na prvom mestu motornih manifestacija napada [137]. Ove rane promene u srčanoj frekvenciji su najverovatnije posledica epileptiformnih pražnjenja u mezijalnim strukturama temporalnih režnjeva (amigdala, hipokampus) ili insularnom korteksu koji nisu lako dostupni skalp ili subduralnim elektrodama [138]. Za razliku od tahiaritmije, iktalne bradiaritmije se javljaju znatno ređe. U prethodnim studijama, incidenca sinusne bradikardije je iznosila 1,3-5,5% [139]. Intenzitet iktalne bradiaritmije se može kretati od gotovo asimptomatske sinusne bradikardije do prolongirane srčane asistolije (*sindrom iktalne bradikardije i/ili asistolije*) [140]. Sindrom iktalne bradikardije/asistolije je najčešće opisan kod muškaraca (5:1) sa TLE, mada se može sresti i kod bolesnikaa sa frontalnom, okcipitalnom i primarno generalizovanom epilepsijom [141]. Patofiziološki mehanizam nastanka iktalne bradikardije i asistolije je još

uvek nedovoljno razjašnjen, mada se amigdala i insularni korteks najčešće dovode u vezu sa ovom potencijalno životno-ugrađavajućom manifestacijom epileptičkog napada [142].

Respiratorne manifestacije tokom epileptičkih napada mogu se javiti u vidu širokog spektra različitih znakova. Tako npr., *hiperventilacija* može predstavljati znak tokom prostih ili kompleksnih parcijalnih napada, najčešće u sklopu MTLE. Kod bolesnika sa ekstratemporalnom epilepsijom, *hiperventilacija* se može videti u sklopu napada frontopolarnog ili orbitopolarnog porekla [143]. *Postiktalno brisanje nosa* najčešće ipsilateralnom rukom u odnosu na zonu ictalnog početka, opisano je kao relativno čest znak sa dobrim lateralizujućem značajem kod bolesnika sa TLE [144]. Ovaj znak koji se javlja češće kod bolesnika sa epilepsijom desnog temporalnog režnja može se shvatiti kao svrsishodna reakcija na pojačanu sekreciju u gornjim respiratornim putevima, tj. u nosu, tokom napada. Ipsilateralna ruka se koristi najverovatnije zbog toga što postiktalno postoji diskretna kontralateralna slabost ili neglekt [145]. Studije sa dubokim elektrodama su ukazale na to da je zahvaćenost amigdale od krucijalnog značaja za ovaj postiktalni fenomen [146]. *Postiktalni kašalj* koji je uočen kod 9-40% napada temporalnog porekla često se viđa udružen sa postiktalnim brisanjem nosa i takođe se smatra reaktivnim fenomenom na ekscesivnu sekreciju u respiratornim putevima [147]. Za razliku od apnee sa cijanozom koja se često viđa u sklopu GTK napada, *postiktalna apnea* trajanja duže od 10s registrovana je tokom video-EEG monitoringa kod 10 od 17 bolesnika sa parcijalnim kompleksnim napadima [148]. Na životinjskom modelu je pokazano da postiktalna centralna apnea ili hipoventilacija ima centralno mesto u patogenezi SUDEP-a [149]. Ove studije ukazuju na to da se centralna apnea javlja kao rani događaj koji potom indukuje nastajanje postiktalne bradikardije i srčanog zastoja usled izmenjenog kardiorespiratornog refleksa [150]. Neurogeni edem pluća predstavlja još jednu potencijalno fatalnu manifestaciju epileptičkih napada. Najčešće se javlja kao

komplikacija generalizovanih napada, posebno epileptičkog statusa. Osnovni patofiziološki mehanizam se sastoji u porastu plućnog vaskularnog pritiska usled efekta simpatikusa na pulmonalnu vazokonstrikciju ili povećanog pritiska u levoj pretkomori [151]. Moždani regioni odgovorni za respiratorne manifestacije epileptičkog napada još uvek nisu u potpunosti definisani. Respiratoriorni zastoj može biti izazvan stimulacijom različitih temporalnih i ekstratemporalnih regiona uključujući temporalni pol, insulu, hipokampus i amigdalnu, ali i stimulacijom prednjeg cingularnog girusa i unkususa [152].

Za razliku od epigastrične aure koja predstavlja jedan od najčešćih simptoma u sklopu TLE, iktalni *gastrointestinalni znaci* vezani za ovu regiju se javljaju znatno ređe. Tako je npr. *iktalno povraćanje* kao iktalna manifestacija tokom temporalnih napada opisana kod oko 3% bolesnika, najčešće sa farmakorezistentnom TLE nedominantne hemisfere [153]. Ono što može predstavljati diferencijalno dijagnostički problem jeste pojava iktalnog povraćanja bez drugih pratećih manifestacija epileptičnog napada, s obzirom na to da se povraćanje može sresti i u sklopu mnogih neepileptičkih stanja počev od različitih gastrointestinalnih bolesti, sistemskih poremećaja (groznica) ili migrene [154]. *Iktalno pljuvanje* predstavlja takođe relativno retku manifestaciju epileptičkog napada koji vodi poreklo iz nedominantnog temporalnog režnja. S obzirom na to da pacijenti sa ovom manifestacijom obično ne prijavljuju gustatorne halucinacije, iktalno pljuvanje se može shvatiti kao čist motorni automatizam koji neki autori dovode u vezu sa epileptičnom aktivnošću unutar insule. U svakom slučaju, činjenica da se iktalno pljuvanje ne javlja udruženo sa iktalnom povraćanjem, iktalnim kašljanjem ili pojavom iktalnog straha sugeriše aktivaciju nekih drugih centara u odnosu na spomenute manifestacije [155].

Kožni znaci u vidu crvenila, bledila, znojenja i piloerekcije predstavljaju autonomne znake najčešće udružene sa drugim autonomnim ili neautonomnim simptomima i znacima u sklopu prostih i kompleksnih parcijalnih napada [156].

Pupilarni znaci se mogu manifestovati najčešće u vidu bilateralne *midrijaze* koja predstavlja čestu manifestaciju u sklopu GTK napada, ali i kompleksnih parcijalnih napada [157]. Suprotno, *iktalna mioza* je opisana kao bilateralni fenomen kod bolesnika sa levostranim temporookcipitalnim napadima [158]. U sklopu TLE paroksizmalna unilateralna ptoza i mioza su opisane kao ipsi- ali i kontralateralni znak zoni iktalnog početka [159].

Genito-seksualne manifestacije napada pored toga što se mogu javiti u vidu seksualnih i genitalnih aura, mogu biti deo kliničke slike epileptičkog napada u vidu seksualnih i genitalnih automatizama [160]. *Seksualni automatizmi* se karakterišu hipermotornim pokretima u vidu izvijanja, trešenja i ritmičkih kretnji karlice, ruku i nogu, ponekad udruženih sa ritmičnim manipulacijama u preponama ili genitalijama, egzibicionizmom ili čak masturbacijom i smatraju se tipičnim za napade frontalnog porekla [161]. S druge strane, *genitalni automatizmi* u vidu hvatanja ili dodirivanja genitalija su najčešće posledica napada u sklopu TLE [162]. Moguća uloga temporalnih režnjeva u seksualnom ponašanju originalno je opisana od strane Klivera i Bjusija koji su demonstrirali da bilateralna temporalna lobektomija kod majmuna dovodi do hiperseksualnog ponašanja [163]. Mnogi autori smatraju da je uočavanje razlike između hipermotornih seksualnih automatizama i diskretnih genitalnih automatizama od koristi u diferenciranju frontalnih od temporalnih napada [164].

Urinarni znaci u vidu urinarne inkontinencije predstavljaju relativno čestu manifestaciju GTK, ali se može javiti kao redak simptom prostih parcijalnih napada. Nedavno je opisana *iktalna urgencija mokrenja* kao retka manifestacija TLE dokumatovana video-EEG monitoringom. Ovaj fenomen se manifestuje na

samom početku napada i većina bolesnika ga opisuje kao neodoljivu potrebu za mokrenjem. Kod otprilike 50% bolesnika ovaj fenomen rezultuje umokravanjem tokom parcijalnog napada [165]. Studije sa funkcionalnim neuroimidžingom su pokazale da je ovaj fenomen udružen sa aktivnošću unutar insularnog korteksa koji se smatra primarnim vscerosenzornim regionom odgovornim za osećaj ispunjenosti mokraćne bešike [166]. Druga mogućnost je da je iktalna urgencija mokrenja uzrokovana propagacijom epileptične aktivnosti u donji frontalni girus koji se smatra krucijalnim u suprapontinoj kontroli mokraćne bešike [167].

1.8.4. Lateralizacioni značaj PIVZ

U praktičnom smislu, neki PIVZ mogu pružiti korisne informacije u proceni lateralizacije i lokalizacije epileptogene zone što ima veliki značaj u prehirurškoj evaluaciji pacijenata sa farmakorezistentnom epilepsijom. Poslednjih godina, postoje mnoga saopštenja koja se odnose na pojedinačne slučajeve ili serije bolesnika, a koja ukazuju na to da se većina ovih znakova kao npr. pijenje vode, pljuvanje, povraćanje i urgencija mokrenja javljaju češće kod bolesnika kod kojih se epileptički napadi generišu u temporalnom režnju nedominantne (desne) hemisfere [168]. S druge strane, peri-iktalni kašalj može biti prisutan i kod epilepsije dominantnog (levog) temporalnog režnja [169]. Suprotno, neke novije studije, kako kod dece tako i kod odraslih bolesnika sa epilepsijom, ističu da PIVZ imaju krajnje limitiranu upotrebnu vrednost za lateralizaciju epileptogene zone, što unosi izvesnu sumnju u značaj vegetativnih znakova kod TLE [170].

Jedan od najbolje proučenih i najinteresantnijih periiktalnih vegetativnih fenomena je peri-iktalno pijenje vode (*peri-ictal water drinking*). Ovaj iktalni fenomen koji se javlja kod gotovo 15% bolesnika sa TLE, često bude neprepoznat, s obzirom na to takva stereotipna forma ponašanja kao što je uzimanje vode predstavlja uobičajenu svakodnevnu aktivnost. Upravo je ta činjenica apostrofirana od strane

Remillarda i saradnika u prvom radu koji ukazuje na ovaj fenomen kod bolesnika sa TLE:

"Pre nekih 20 godina jedan pacijent sa kompleksnim parcijalnim napadima i poremećajem ličnosti, pokušao je da ubedi nekog od nas da pijenje vode može da prekine njegove napade. On je uvek nosio pljosku punu vode u svom zadnjem džepu. Taj njegov iskaz je naišao na skepsu i nevericu, ali se sećanje zadržalo."

U radu su analizirani napadi kod deset bolesnika sa TLE kod kojih je kao ictalni fenomen bila prisutna želja za uzimanjem vode ili su tokom napada pili vodu. Iako se autori nisu bavili lateralizujućim značajem ovog fenomena, kod 6 bolesnika su epileptiformna pražnjenja registrovana iznad desne hemisfere, jedan pacijent sa levostranim pražnjenjima je bio levoruk, a kod još dva pacijenta sa levostranim pražnjenjima je tokom napada bio očuvan govor, pa se može zaključiti da je ukupno 9 od 10 bolesnika sa ictalnim pijenjem vode imalo fokus u nedominantnom temporalnom režnju [171]. Kasnije publikovani slučajevi, kao i sudija Trinke i saradnika je potvrdila lateralizujući značaj peri-ictalnog pijenja vode za nedominantni temporalni režanj. Objašnjenje za ovakve nalaze leži u mogućoj specifičnoj hemisfernoj zastupljenosti kontrole unosa tečnosti, žeđi i posledičnog ponašanja u vidu traženja vode, što je u saglasnosti sa uobičajenim shvatanjem asimetrične reprezentacije centralne autonomne mreže [172].

Najkraće, PIVZ nisu samo puka reakcija na ostale manifestacije epileptičkog napada (npr. motorne), već su posledica aktivacije pojedinih delova centralne autonomne mreže. Na taj način, oni predstavljaju jedinstven prirodni eksperiment koji nam pruža uvid u funkcionalnu organizaciju humanog autonomnog nervnog sistema. Iako se javljaju sa iznenađujuće visokom učestalošću, naročito u sklopu TLE, ovi znaci često ostaju neprepoznati, najčešće zbog toga što se lekari prirodno fokusiraju na motorne i automotorne manifestacije napada. Ova činjenica može dovesti do diferencijalno dijagnostičke zabune kada se vegetativni znaci javljaju

kao jedina ili dominantna manifestacija epileptičkih napada, što za posledicu ima nedakvatan dalji dijagnostički i terapijski pristup. Na taj način, poznavanje, pažljiva analiza i korektna interpretacija ovih znakova ima ogroman značaj ne samo u epileptologiji već i znatno šire [173].

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Utvrditi tipove i učestalost javljanja svakog od periiktalnih vegetativnih znakova (PIVZ) koje je moguće identifikovati analizom video/audio zapisa napada kod bolesnika sa fokalnim epilepsijama poreklom iz različitih režnjeva;
2. Utvrditi postojanje eventualne polne i starosne razlike u ispoljavanju PIVZ kod bolesnika sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom;
3. Utvrditi lateralizacioni značaj PIVZ u odnosu na prisustvo epileptogene zone u dominantnoj odnosno, nedominantnoj hemisferi;
4. Utvrditi specifičnost ispoljavanja PIVZ kod epilepsije temporalnog režnja (TLE) u poredjenju sa ekstratemoralnim epilepsijama (ETLE);
5. Utvrditi lokalizacioni značaj pojedinih vegetativnih znakova unutar populacije bolesnika sa epilepsijom temporalnog režnja u odnosu na pojedine kliničke podtipove TLE;
6. Utvrditi specifičnost ispoljavanja PIVZ u odnosu na prirodu epileptogene lezije tj. etiologiju TLE;
7. Utvrditi lateralizacioni i lokalizacioni značaj udruženog javljanja vegetativnih simptoma (epigastrična aura) i PIVZ;
8. Utvrditi prediktivni značaj udruženog javljanja epigastrične aure i PIVZ za MTLE i HS;

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Populacija ispitanika

Analizirani su anamnestički i klinički podaci, kao i rezultati dopunskih pregleda, kod bolesnika koji ispitivani u Centru za epilepsije na Klinici za neurologiju, KCS-a, u periodu od 01.06.2008. do 31.12.2011. god. U studiju su uključeni svi oni bolesnici koji su ispunjavali kriterijume za dijagnozu fokalne (lokalizaciono zavisne ili lobarne) farmakorezistentne epilepsije i kod kojih je putem video-EEG telemetrije registrovan bar jedan habitualni epileptički napad. Svi bolesnici su razvrstani u jednu od dve grupe ispitanika: **a) ciljna grupa** (bolesnici sa epilepsijom temporalnog reznja, TLE) i **b) kontrolna grupa** (bolesnici sa ekstratemporalnom epilepsijom, ETLE).

Bolesnici su razvrstani u jednu od dve navedene grupe ispitanika (temporalna vs. ekstratemporalna epilepsija), na osnovu kliničkih podataka i rezultata neinvazivnog ispitivanja do kojih se došlo kroz unapred definisan *dijagnostički protokol za farmakorezistentne epilepsije* koji čine sledeći elementi: **a)** anamneza o faktorima rizika (npr. postojanje febrilnih konvulzija u ličnoj anamnezi i početak afebrilnih napada u detinjstvu ili adolescenciji za TLE); **b)** detaljan opis napada (kliničke karakteriste koje ukazuju na verovatnu TLE ili ETLE); **c)** istorija antiepileptičke terapije (odgovor na do tada primenjene antiepileptičke lekove); **d)** analiza interiktalnih EEG nalaza; **e)** NMR pregled mozga na aparatu jačine od 1,5 T, po protokolu za prehiruršku evaluaciju (analiza lokalizacije i prirode epileptogene lezije); **f)** analiza video zapisa (semiologije) napada i lokalizovanje iktalnu simptomatogene zone (temporalno ili ekstratemoralno); **g)** analiza iktalnog skalp EEG zapisa i lokalizovanje zone iktalnog početka (temporalno ili ekstratemporalno); **h)** neuropsihološko testiranje i lateralizacija zone

funkcionalnog deficita; i) funkcionalne neuroradiološke tehnike pregleda tamo gde je indikovano: interiktalna pozitronska emisiona tomografija (PET) za utvrđivanje zone funkcionalnog deficita, iktalna jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija (iktalni SPECT) za lokalizovanje zone iktalnog početka i funkcionalna nuklearna magnetna rezonanca (fNMR) za lateralizaciju govornih funkcija.

3.2. Video-EEG monitoring

Svi bolesnici su bili podvrgnuti kontinuiranom petodnevnom (ponedeljak-petak) neinvazivnom video-EEG monitoringu (ukupno 96 sati) sa ciljem da se registruje bar 3-5 habitualnih epileptičkih napada. Kod jednog broja bolesnika je postojala potreba da se neposredno pre ili tokom video-EEG telemetrije smanji ili ukine antiepileptička terapija kako bi se olakšala pojava napada. Ukratko, bolesnicima koji su pod terapijom imali redje od jednog napada nedeljno, tokom tri dana pred početak monitoringa (petak-nedelja) je redukovana terapija za 50%, a trećeg dana telemetrije (sreda) ukidana ukoliko se do tada napadi nisu javili. Bolesnicima koji su imali 1-2 napada mesečno i redje, tokom tri dana pred početak monitoringa terapija je ukidana. S druge strane, bolesnici koji su imali jedan i više napada nedeljno, otpočeli su telemetriju sa svojom uobičajenom AE terapijom, ali je ona redukovana za 50% trećeg dana snimanja ukoliko se napadi nisu javili.

U cilju registrovanja električnih karakteristika napada bolesnicima su kolodijumom pričvršćene disk elektrode na kožu poglavine, po Međunarodnom sistemu 10-20, uz korišćenje dodatnih prednjih temporalnih elektroda (T1 i T2), i registrovanje na 18-32 kanalnom EEG aparatu marke Oxford Medilog, odnosno Nicolet One Modular Software Sistema (verzija 5.71).

Svim bolesnicima je data detaljna instrukcija da čim osete prve simptome napada (aura) to signaliziraju pritiskom na alarmno dugme (*Patient event*), kako bi označili sam klinički početak napada.

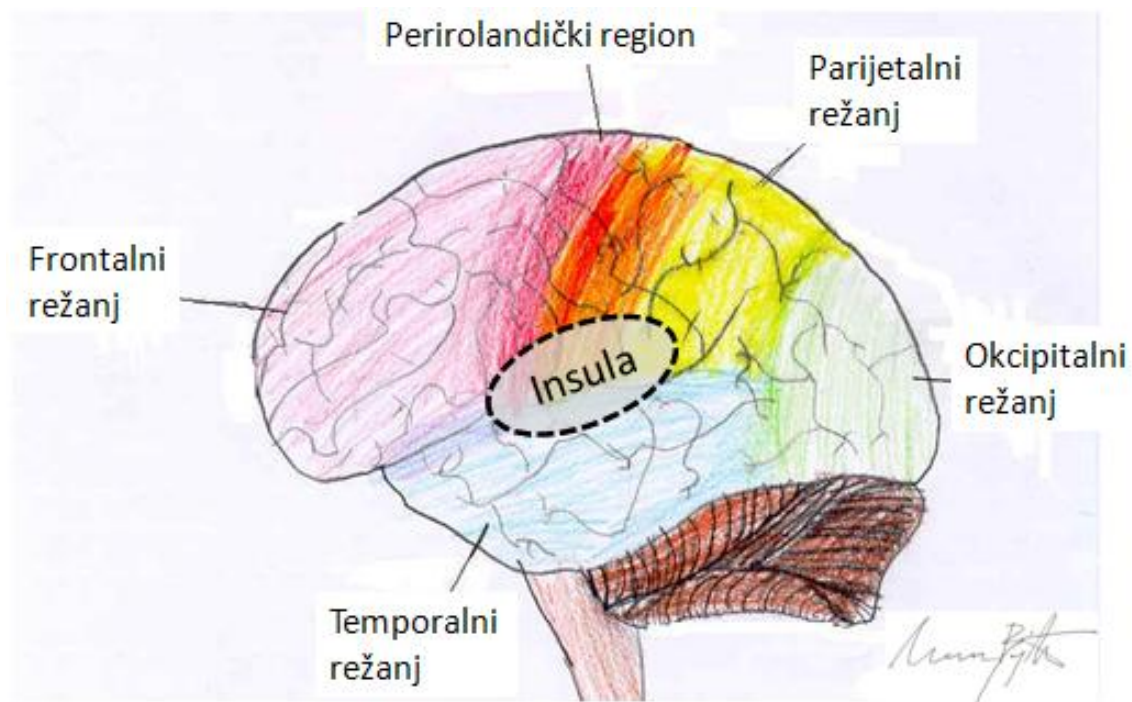
3.3. Tri koraka u postavljanju lobarne dijagnoze epilepsije

Esencijani deo metodologije našeg istraživanja, bilo je klasifikovanje ispitanika u neki od lokalizaciono zavisnih epileptičkih sindroma, što je ujedno bio i *condicio sine qua non* za uključenje bolesnika u studiju. Definisane pojedinih lokalizaciono zavisnih sindroma je obavljeno u skladu sa preporukama ILAE i uz poštovanje glavnih kortikalnih regiona (**Slika 10**) [174]. Tako su svi ispitanici kod kojih je to bilo moguće, razvrstani u neki od sledećih sindroma: epilepsija temporalnog režnja (TLE), epilepsija frontalnog režnja (FLE), perirolandička epilepsija (PRE), postcentralna (parijetalna i okcipitalna) epilepsija (PCE) i insularna epilepsija (INZ). Oni bolesnici kod kojih nije bilo moguće postaviti lokalizaciono zavisnu sindromsku dijagnozu (multifokalne, samo lateralizovane ili nepoznate) svrstane su u grupu neklasifikovanih epilepsija (NKL).

Algoritam za postavljanje dijagnoze lokalizaciono zavisnog (fokalnog) epileptičnog sindroma (lobarne epilepsije), sastoji se od tri koraka: **i**) *prvi korak*, dijagnoza na osnovu kliničkih informacija; **ii**) *drugi korak*, kliničko-video EEG korelacije; i **iii**) *treći korak*, kliničko-video EEG-NMR korelacije [175].

3.3.1. Prvi korak: kliničke informacije

Klinička dijagnoza epilepsije se postavlja na osnovu podataka dobijenih: **i**) iz lične anamneze; **ii**) detaljnim opisom napada (najčešće heteroanamneza) i **iii**) analizom video zapisa napada (semiologija napada).



Slika 10. Shematizovani prikaz glavnih kortikalnih regiona na osnovu kojih se postavlja lobarna dijagnoza lokalizaciono zavisne (fokalne) epilepsije.

Podaci iz lične anamneze se odnose na prvom mestu, na postojanje faktora rizika za nastanak epilepsije (perinatalna anamneza, rane traume glave, febrilni napadi, meningoencefalitis, itd), potom početak i tok bolesti i reagovanje na AE terapiju.

Detaljan opis napada se dobija uzimanjem anamnestičkih i heteroanamnestičkih podataka koji se odnose na predosećaj napada (aura), kliničke manifestacije napada (mljackanje, gutanje, uvrtanje jedne ruke, okretanje glave u jednu stranu, itd) i ponašanje neposredno posle napada, sa posebnim osvrtom na funkciju govora.

Analizom video zapisa napada postavlja se semiološka dijagnoza i definiše ictalna simptomatogena zona. Video zapis epileptičkih napada je analiziran od strane dvoje specijalista neurologije sa edukacijom iz epileptologije. Napadi su najpre opisani

prema semiološkoj klasifikaciji definisanoj od strane Lüdersa i saradnika (1998) [35]. U analizu su uključeni samo oni napadi kod kojih je postojalo nedvosmisleno podudaranje u opisu, od strane spomenutih epileptologa koji su bili "slepi" za EEG nalaz i nalaz na nuklearnoj magnetnoj rezonanci. Napadi koji su se sastojali isključivo od aure, bilo da su bili praćeni iktalnim EEG korelatom ili ne, nisu uključeni u analizu. Na kraju, video zapis napada je prikazan prethodnim očevidcima (rodjaci, ukućani, itd) napada sa ciljem da se dobije konačna potvrda da se radi o habitualnom napadu/napadima.

Tabela 4. Kliničke karakteristike pojedinih lokalizaciono zavisnih sindroma.

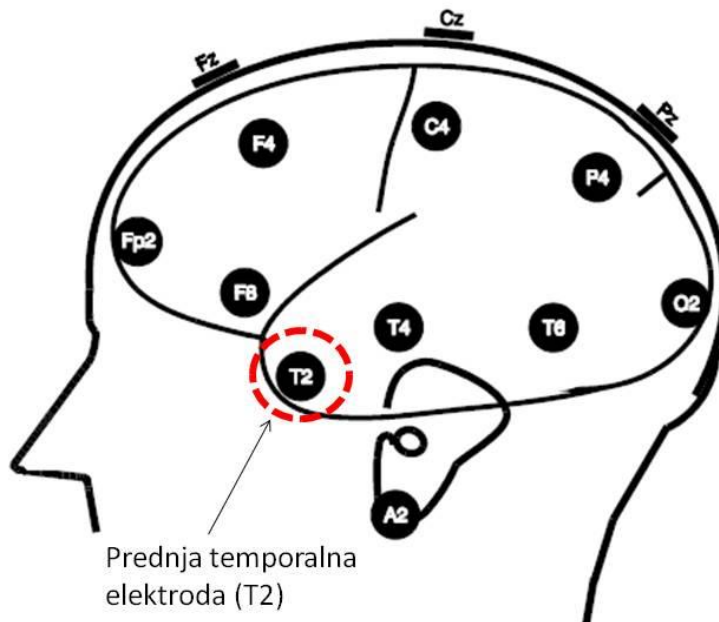
Lobarna dijagnoza	Opis napada	
	Aura	Iktus
Temporalna epilepsija	Epigastrična, psihička, dismnestička, nespecifična	Automotorni napad, nepomično zurenje, iktalna distonija
Frontalna epilepsija	Psihička, iskustvena, nespecifična	Hipermotorni napadi, verzivni, tonični i klonični fenomeni
Perirolandička epilepsija	Elementarna senzitivna	Elementrani motorni fenomeni
Postcentralna epilepsija	Vrtoglavica, prostorna distorzija, vizuelne halucinacije	Bilo koja manifestacija
Insularna epilepsija	Laringealna konstrikcija i/ili perioralne parestezije	Fokalni somato-motorni fenomeni
Nelokalizovana	Nespecifična ili multipla	Bilo koja manifestacija

Na kraju, klinička dijagnoza epileptičnog sindroma je podrazumevala: **i)** označavanje sindroma kao lokalizaciono zavisnog, generalizovanog ili neklasifikovanog; **ii)** verovatnu etiološku klasifikaciju lokalizaciono zavisnog sindroma kao idiopatskog, simptomatskog ili kriptogenog; i **iii)** definisanje lobarnog sindroma uz poštovanje već spomenutih kortikalnih regiona za svakog pacijenta ponaosob (**Tabela 4**).

3.3.2. Drugi korak: kliničko-EEG korelacije

Tokom pet dana, kontinuirano je registrovan neinvazivni (skalp) elektroencefalogram-EEG. Kupaste Ag/AgCl disk elektrode su pričvršćene na kožu poglavine kolodijumom, prema međunarodnom sistemu 10-20. Korišćene su i dodatne prednje temporalne elektrode (T1/2) radi postizanja bolje prostorne rezolucije (**Slika 11**).

Interiktalni EEG je analiziran u budnosti i spavanju. Za potrebe ovog istraživanja, jedino su formalno definisani interiktalni epileptiformni grafoelementi (šiljci, oštri talasi, šiljak-spor talas kompleksi, reverzija faza) smatrani pozitivnim interiktalnim nalazom. Poštujući topografsku distribuciju, interiktalna pražnjenja smo klasifikovali kao lobarna, multilobarna i generalizovana. Bilateralna nezavisna pražnjenja nad istim režnjevima su klasifikovana kao lobarna. Generalizovana interiktalna pražnjenja su definisana kao bilateralna, simetrična i sinhrona pražnjenja sa frontalnom amplitudnom predominacijom. Osnovni principi kliničke-EEG korelacije prikazani su u **Tabeli 5**. Ukoliko je klinička dijagnoza karakteristična za specifičan epileptični sindrom, svaki EEG nalaz koji je bio podudaran ili nije bio nepodudaran je prihvaćen i klinička dijagnoza je zadržana. Ukoliko je EEG nalaz odgovarao specifičnom sindromu (npr. Juvenilna mioklonička epilepsija), EEG nalaz je bio presudan za drugi korak dijagnostike. Kod kliničke dijagnoze lobarnog sindroma i generalizovanog EEG nalaza, zaključak je bio da se radi o neklasifikovanoj epilepsiji. Na isti način su klasifikovani pacijenti sa kliničkom dijagnozom lokalizovane lobarne epilepsije, a EEG nalazom u drugom režnju, dok je u slučaju multilobarnog EEG nalaza dijagnoza bila klinička (nije nepodudarno).



Slika 11. Prednja temporalna (T2) elektroda je pozicionirana 1 cm iznad spoja srednje i zadnje trećine linije koja spaja spoljašnji kantus oka sa tragusom.

Iktalni EEG je analiziran takođe od strane dva nezavisna i edukovana ispitivača. Pod *iktalnim EEG ritmom* je smatrana svaka **prva postojana promena** u osnovnoj (interiktalnoj) aktivnosti koja je u jasnoj vremenskoj korelaciji sa pojavom karakterističnih (habitualnih) kliničkih manifestacija napada u vezisa pojavom napada. Pod *generalizovanim nalazom* je podrazumevana pojava karakteristične bilateralne i sinhronne iktalne aktivnosti za koju je primenom referentne montaže isključena mogućnost da se radi o efektu "električnog polja". U ovu analizu nisu uključeni napadi sa sekundarnom generalizacijom kod kojih se pojava bilateralne propagacije iktalne aktivnosti podrazumeva. Lokalizacioni značaj iktalnog EEG nalaza se bazirao na istim principima kao i interiktalni EEG nalaz (**Tabela 5**).

Tabela 5. Osnovne kliničke-EEG korelacije u postavljanju sindromske dijagnoze.

Klinička dijagnoza	Kliničke-EEG korelacije		
	Podudarno	Nije nepodudarno	Nepodudarno
Temporalna	T1-2, T3-4, (F7-8)	Negativan, multifokalan nalaz, T5-6	Generalizovan, neki drugi režanj
Frontalna	Fp1-2, F3-4, Fz, (F7-8)	Negativan, multifokalan nalaz, C3-4, Cz	Generalizovan, neki drugi režanj
Perirolandička	C3-4, Cz	Negativan, multifokalan nalaz, F3-4, Fz, P3-4, Pz	Generalizovan, neki drugi režanj
Insularna	F3-4, C3-4	Negativan, multifokalan nalaz, T5-6	Generalizovan, neki drugi režanj
Postcentralna	P3-4, Pz, O1-2, T5-6	Negativan, multifokalan nalaz, C3-4, Cz	Generalizovan, neki drugi režanj
Nelokalizovana	Multifokalan nalaz	Negativan, lobaran	Generalizoavan
Generalizovana	Bilateralna sinhrona aktivnost sa frontalnom predominacijom	/	Negativan, lobaran, multifokalan nalaz

3.3.3. Treći korak: kliničko-EEG-NMR korelacije

Pregled mozga nuklearnom magnetnom rezonancom (NMR mozga) je radjen na aparatima marke *Siemens Magnetom Essenza* i *Philips Intera* snage 1,5 T. Rađeni su aksijalni preseki u T2, FLAIR i MPR *Thick Range* bez kontrasta (tehnika za identifikovanje kortikalnih lezija, multiplanarnim reformatiranjem) sekvencama (na 6 mm), koronarni preseki u T2, FLAIR (na 3,3 mm) i IR sekvencama (na 6 mm) i sagitalni preseki u MPRAGE sekvencama (na 0,9 mm). U zavisnosti od inicijalnog kliničkog i EEG nalaza snimak je radjen po protokolu za temporalnu epilepsiju (temporalna ili hipokampalna angulacija) ili protokolu za ekstratemporalnu epilepsiju (AC-PC orijentacija). NMR snimak je najpre analiziran i opisan od strane edukovanog neuroradiologa. Potom su snimci u digitalnom (DICOM) formatu pregledani i dodatno analizirani u za to predvidjenom softveru (*Syngo*) od strane članova epileptološkog konzilijuma koji su dali konačno mišljenje o lokalizaciji i prirodi epileptogene lezije.

Svi nalazi su najpre klasifikovani u odnosu na prisustvo i distribuciju lezija, kao negativni, lobarne i multilobarne lezije. Bilateralne lezije koje zahvataju isti lobus, bile su shvaćene kao lobarne (npr. bilateralna temporalna epilepsija). Prisustvo lobarne NMR lezije je inicijalno shvaćeno kao indikativno za odgovarajući lobarni sindrom (epileptogena lezija) osim ukoliko kliničko-EEG korelacije nisu ukazivale na generalizovanu simptomastku ili idiopatsku epilepsiju. Negativan nalaz, prisustvo multilobarnih lezija ili lezija u susednim reginima kod perirolandičke ili insularne epilepsije, nije smatrano nepodudarnim nalazom. Prisustvo lobarne lezije u nekom drugom lobusu u odnosu na kliničko-EEG korelacije je smatrano nepodudarnim nalazom.

Završna dijagnoza epileptičnog sindroma je bazirana na kombinaciji tri nezavisne korelacije (klinička slika, EEG nalaz, NMR nalaz):

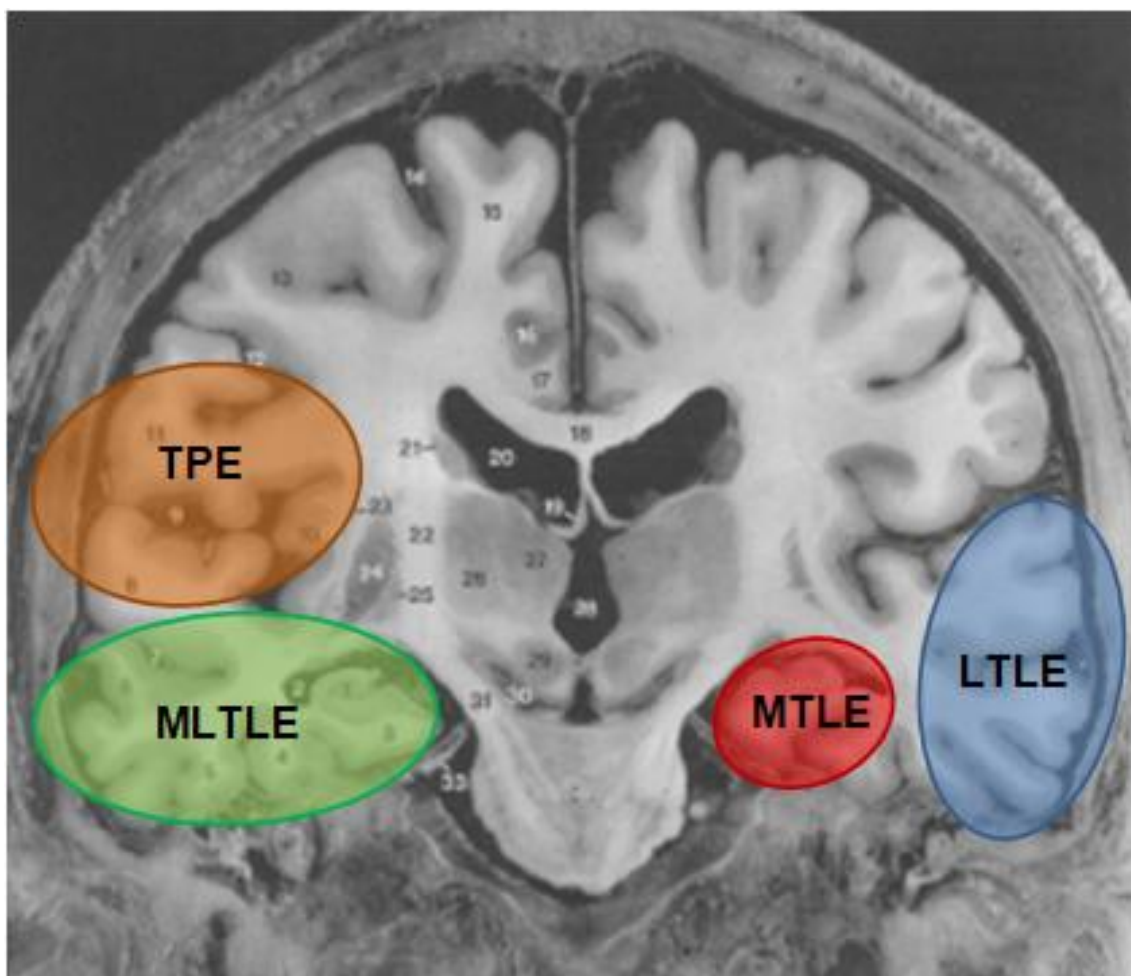
- ukoliko postoji podudarnost sve tri korelacije, konačna dijagnoza sledi iz navedenih podudarnosti;
- ukoliko nema preklapanja sve tri korelacije, odnosno, prisutna je makar jedna nepodudarnost, konačna dijagnoza je nelokalizovana epilepsija (NKL);
- ukoliko sve tri korelacije nisu nepodudarne, konačna dijagnoza se bazira na kliničko-EEG korelacijama.

3.4. Klinički podtipovi TLE

U zavisnosti od toga koja je anatomska podstruktura ili region temporalnog režnja odgovorna za inicijaciju epileptičkog napada definisali smo nekoliko podtipova TLE (**Slika 12**).

3.4.1. Mezijalna, meziolateralna i lateralna TLE

Razvoj video-EEG telemetrije je omogućio bolje upoznavanje semiologije TLE i njihovo pouzdanije razlikovanje od ETLE. U međuvremenu, Medjunarodna liga za borbu protiv epilepsije, je napravila kriterijume za razlikovanje mezijalne od lateralne temporalne epilepsije [176]. Paralelno, studije sa dubokim elektrodama i kortikalnom stimulacijom, omogućile su dodatne podklasifikacije TLE na osnovu njihovih elektrokliničkih karakteristika. U zavisnosti od toga koja je struktura odgovorna za inicijaciju epileptičkih napada (mezijalna ili neokortikana), dva osnovna podtipa TLE su MTLE i LTLE. Polazeći od koncepta epileptogene mreže, nedavno je opisan i treći podtip, nazvan mezio-lateralna TLE (MLTLE) [177].



Slika 12. Osnovni podtipovi TLE: mezijalni (MTLE), lateralni (LTLE), meziolateralni (MLTLE) i temporalna "plus" (TPE) epilepsija.

Osnovne kliničke varijable na osnovu kojih smo definisali pojedine podtipove TLE bile su: **i)** anamneza (febrilne konvulzije, infekcije ili traume mozga, godina početka epilepsije, učestalost sekundarne generalizacije); **ii)** inicijalni iktalni simptomi (epigastrična aura, vegetativni simptomi, afektivni i emocionalni simptomi, senzorne iluzije ili halucinacije); **iii)** rana (prva polovina) i kasna (druga polovina) pojava automatizama; **iv)** inicijalni (prvih 10 sek) ili sekundarni gubitak kontakta (odsustvo nesterotipnih reakcija na vizuelne, verbalne, senzorne ili motorne stimulse); **v)** trajanje napada; **vi)** postiktalni deficit (disfazija,

konfuznost, disforija). Najvažnije kliničke karakteristike pojedinih podtipova TLE su prikazane u **Tabeli 6**.

Tabela 6. Osnovne karakteristike pojedinih podtipova TLE.

Podtip TLE	Klinička slika
Mezijalna TLE	<i>Epigastrična aura, strah, kasni automatizmi (u drugoj 1/2 napada), kasni gubitak kontakta (posle 10 s), dugo trajanje, napada, retka SG.</i>
Lateralna TLE	<i>Auditivne halucinacije/iluzije, vrtoglavica, inicijalni gubitak kontakta (u prvih 10 s), kraće trajanje, česta SG. Nikada nemaju febrilne napade u anamnezi, niti HS na NMR snimku.</i>
Mezio-lateralna TLE	<i>Epigastrična aura, inicijalni gubitak kontakta, rani OAA i verbalni i vokalni automatizmi, dugo trajanje napada.</i>
Temporalna "plus"	<i>Gustatorna aura, rotatorni vertigo, auditivne iluzije, kontraverzija očiju/glave, piloerekcija, ipsilateralna tonična posturalnost, postiktalna disforija.</i>

3.4.2. Temporalna "plus" epilepsija

Termin temporalna "plus" epilepsija (TPE) je predložen 2005. god. od strane francuske grupe autora sa ciljem da opiše podtip TLE koji se karakteriše napadima multilobularnog porekla kao posledica epileptične aktivnosti unutar epileptogene mreže koja obuhvata temporalni režanj sa susednim strukturama kakve su orbitofrontalna kora, insula, frontalni i parijetalni operkulum i tempro-parijeto-okcipitalna raskrsnica [178].

Veoma je teško na osnovu najopštijih kliničkih karakteristika, pa čak i NMR nalaza, razlikovati TP od ostalih podtipova TLE. Tome ne doprinosi čak ni prisustvo hipkampalne skleroze. Ipak, pažljiva analiza elektrokliničkih karakteristika napada može da ukaže na TPE. Tako npr. gustarone halucinacije, rotatorni vertigo i auditivne iluzije na početku napada se češće vidjaju kod TPE. Tokom samog napada, kontraverzivne manifestacije očiju i glave, piloerekcija i ipsilateralni tonični znaci, kao i postiktalna disforija su najčešće karakteristike TPE (**Tabela 6**).

3.5. Periiktalni vegetativni znaci

Detaljna analiza video zapisa (semiologije) napada imala je za cilj da izdvoji sve periiktalne vegetativne znake kod bolesnika kako u ciljnoj, tako i u kontrolnoj grupi. Kao što smo već naveli, video zapis epileptičkih napada je analiziran od strane dvoje specijalista neurologije sa edukacijom iz epileptologije koji su u tom trenutku bili "slepi" za iktalni EEG nalaz i neuroradiološki nalaz. Samo oni vegetativni znaci za koje je postojalo nedvosmisleno podudaranje u opisu, su uključeni u analizu.

3.5.1. Šta je periiktalni vremenski period?

Kao periiktalni vremenski period definisalo smo vreme od početka napada, pa sve do isteka 3 min po završetku napada (postiktalnog perioda). Za početak napada smatarli smo trenutak pojave prvih iktalnih EEG promena ili prve subjektivne (pacijent signalizira napad)/objektivne kliničke manifestacije napada (šta se prvo javilo), a završetak napada smo definisali kao trenutak prestanka iktalne EEG aktivnosti. S obzirom na to da u nekim napadima nije bilo moguće odrediti tačan trenutak prestanka napada (nije bilo jasne granice između iktalne i postiktalne

faze), smatrali smo da je vremenski period od 3 minuta postiktalnog perioda sasvim dovoljan da obuhvati sve kliničke manifestacije napada [179]. Naravno, ovi kriterijumi se nisu odnosili na one napade kod kojih je postojala sekundarna generalizacija s obzirom na to da su u postiktalnom periodu bolesnici zaostajali u stanju kome ili somnolencije čak i do 5-25 min.

3.5.2. Koje vegetative znake smo analizirali?

Posebno su izdvojeni svi peri-iktalnih vegetativni znaci koje je moguće identifikovati **analizom video zapisa** napada (pijenje vode, povraćanje, pljuvanje, urgencija mokrenja, kašljanje, zevanje).

Analizirana je povezanost PIVZ sa polom i starošću ispitanika, njihova učestalost javljanja kod ispitanika ciljne i kontrolne grupe, zatim lateralizacioni značaj u odnosu na dominantnost hemisfere, potom i povezanost PIVZ sa pojedinim kliničkim podtipovima TLE i prirodom epileptogene lezije.

Posebno smo izdvojili postiktalno brisanje nose i analizirali njegov lateralizacioni značaj ne samo kao vegetativnog znaka, već i kao postiktalnog motornog znaka. Takodje, analizirali smo i prediktivni značaj evolucije PIVZ, počev od epigastrične aure kao subjektivnog fenomena, pa sve do postiktalne faza (postiktalno brisanje nosa) za temporalnu, odnosno ekstratemporalnu lokalizaciju epileptogene zone i pojedini tip epileptogene lezije.

3.6. Lateralizacija epileptogene zone u odnosu na dominantnost hemisfere

S obzirom na to da smo analizirali i lateralizacioni značaj vegetativnih znakova u odnosu na funkcionalnu asimetriju hemisfera, bilo je potrebno da odredimo

dominantnu hemisferu u pogledu govornih i memorijskih funkcija. U tu svrhu koristili smo nekoliko testova i postupaka.

Edinbruški samoupitnik za dominantnost (Edinburgh Handedness Inventory-EHI) ruke je jednostavan test koji se koristi u većini centara za prehiruršku evaluaciju bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom, polazeći od dobro dokumentovane povezanosti dominantnosti ruke i jezičkih funkcija. Test sadrži spisak od deset manualnih aktivnosti koje ispitanici treba da obeleže u zavisnosti od toga koju ruku i koliko koriste. Npr. ukoliko neku aktivnost obavljaju isključivo jednom rukom (nikada drugom) onda tu aktivnost obeležavaju sa dva krstića. Ukoliko za neku aktivnost često koristi jednu ruku, a ponekada i drugu, onda stavlja dva krstića za ruku koju često koristi, a jedan krstić za ruku koju ponekada koristi. I na kraju, ukoliko za neku aktivnost koristi podjednako obe ruke onda stavlja po jedan krstić za obe ruke (**Tabela 7**) [180].

Skor na osnovu koga se procenjuje dominantnost ruke se izračunava prema sledećoj formuli:

$$EHI = (\text{zbir DESNIH} - \text{zbir LEVIH krstića}) / (\text{zbir LEVIH} + \text{zbir DESNIH krstića}) \times 100$$

Rezultat se interpretira na sledeći način: a) skor > +40 = **desnoruk**; b) skor između -40 i +40 = **ambidekster**; c) skor < -40 = **levoruk**.

Pojedini semiološki znaci, tko trajanja epileptičkog napada mogu da ukažu na to da je napad verovatno iz nedominantne hemisfere. To su na prvom mestu očuvana reaktivnost tokom oroalimentarnih automatizama i iktalni govor [181, 182]. S druge strane, neki autori iktalnu vokalizaciju svrstavaju u znak za dominantnu hemisferu [183].

Tabela 7. Spisak aktivnosti na osnovu kojih se odredjuje dominantnost ruke u EHI [180].

AKTIVNOST		LEVA	DESNA
1.	Pisanje	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.	Crtanje	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.	Bacanje	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.	Makaze	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.	Četkica za zube	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.	Nož (bez viljuške)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.	Kašika	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.	Metla (gornja ruka)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.	Paljenje šibice (drvce)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10.	Otvaranje kutije (poklopac)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ZBIR KRSTICA			

Postiktalno testiranje govora i pamćenja ("mali neuropsihološki test" ili pNPST) se sprovodi kod svih bolesnika unutar 1 min od prestanka elektrokliničkih znakova napada [184]. Ovaj test koji najčešće obavljaju tehničari i medicinske sestre se vrlo jednostavno izvodi i sastoji se iz procene receptivnog i ekspresivnog govora i procene verbalne i figuralne memorije (**Tabela 8**). Ukupno gledano, pouzdanost pNPST u lateralizaciji epileptogene zone kod bolesnika sa MTLE je iznosila 94% (46/49) [185].

Tabela 8. Prikaz funkcija i testova u postiktalnom "malom neuropsihološkom testu" [185].

Funkcija	Definicija	Test
Receptivni govor	Adekvatna verbalna ili neverbalna reakcija na verbalni zahtev	“Recite mi vaše ime” “Podignite desnu/levu ruku” “Recite mi...”
Ekspresivni govor	Izgovara reči, prepoznaje objekte, čita	“Šta je ovo...?” “Brojte od 1 do 10” “Pročitajte rečenicu...”
Postiktalno pamćenje (verbalno)	Seća se detalja samog napada ili pregleda tokom i posle napada	“Zapamtite ove reči...”
Postiktalno pamćenje (vizuelno)	Seća se detalja samog napada ili pregleda tokom i posle napada	“Zapamtite ove slike...”

Funkcionalna nuklearna magnetna rezonanca (fNMR) za lateralizaciju govornih funkcija je primenjena u svim onim slučajevima gde prethodno navedenim testovima nije bilo moguće pouzdano odrediti dominantnu hemisferu ili prethodni nalazi nisu bili podudarni (npr. pacijent je desnoruk, a tokom napada iz leve hemisfere ima očuvan govor) [186]. Snimanje je radjeno na aparatu marke Siemens Magnetom Trio, snage od 3 T, na Institutu za onkologiju, Sremska Kamenica. Za funkcionalno ispitivanje jezičkih funkcija korišćeni su sledeći tetsovi: a) Od pacijenta je traženo da govori svoje autobiografske podatke b) Od pacijenta je traženo da kaže upotrebnu funkciju imenice koju čuje. npr. ako je reč olovka, adekvatan odgovor bi bio pisati.

3.7. Etički aspekti istraživanja

U okviru naše studije, tajnost dobijenih rezultata je bila zagarantovana svim ispitanicima i oni su korišćeni jedino u funkciji postavljenih ciljeva istraživanja. Svi bolesnici su pre započinjanja video-EEG monitoringa potpisali informisani pristanak u kome je bilo jasno istaknuto sledeće: **i)** da će snimci napada biti sačuvani na DVD-ju ili hard disku; **ii)** da će se na sačuvanim snimcima, u cilju što detaljnije analize napada, videti lice pacijenta što ostavlja mogućnost naknadnog prepoznavanja identiteta; **iii)** da se dobijeni video-EEG zapisi mogu koristiti jedino u istraživačke svrhe, odnosno za edukaciju studenata i lekara; i **iv)** da nepristajanje na to da snimci napada budu kasnije analizirani i prikazivani, neće imati nikakve negativne posledice po dalje ispitivanje i lečenje.

3.8. Statistička analiza

U analizi podataka korišćene su metode deskriptivne statistike radi prikazivanja podataka i to apsolutni i relativni brojevi, mere centralne tendencije i mere disperzije. Od analitičkih statističkih metoda evaluaciji neparametarskih (kategorijalnih) obeležja su primenjeni hi kvadrat (χ^2), Fišerov test tačne verovatnoće (Fisher's exact test) i Kruskal-Wallis-ov test analize varijanse, a za statističku evaluaciju parametarskih obeležja Man-Vitnijev test (Mann-Whitney). Ispitivane varijable su smatrane statistički značajnim ukoliko je verovatnoća rizika za slučajnu razliku između empirijskih i teorijskih vrednosti manja od 0,05 ($p < 0,05$), a visoko statistički značajnim ukoliko je ta verovatnoća manja od 0,01 ($p < 0,01$).

4. REZULTATI

4.1. Populacija ispitanika i epileptični sindromi

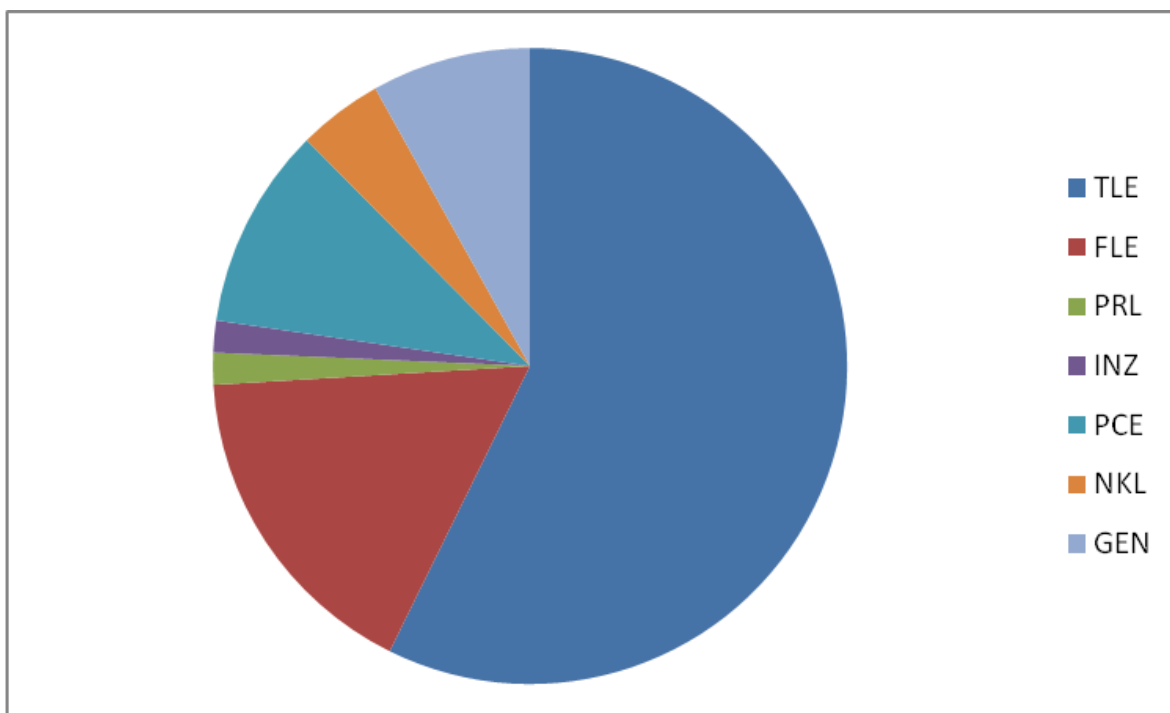
4.1.1. Bolesnici Centra za epilepsije

U jedinici za video-EEG telemetriju Klinike za neurologiju KCS-a, u periodu od 01.06.2008. do 31.12.2011. god., ispitivano je ukupno 266 bolesnika. Indikacije su bile sledeće: **i**) prehirurška evaluacija (65%); **ii**) sindromska dijagnoza epilepsije (20%); **iii**) diferencijalna dijagnoza prema neepileptičnim napadima (10%) i **iv**) procena terapijskog efekta antiepileptičkih lekova (5%).

Tabela 9. Distribucija pojedinih epileptičnih sindroma u populaciji bolesnika Centra za epilepsije, KCS-a (n=185).

Epileptični sindrom	Oznaka	Broj	Procenat
Temporalne epilepsije	TLE	106	57.3%
Frontalne epilepsije	FLE	31	16.8%
Perirolandičke epilepsije	PRE	3	1.6%
Insularne epilepsije	INZ	3	1.6%
Postcentralne epilepsije	PCE	19	10.3%
Neklasifikovane epilepsije	NKL	8	4.3%
Generalizovane epilepsije	GEN	15	8.1%
Ukupno		185	100%

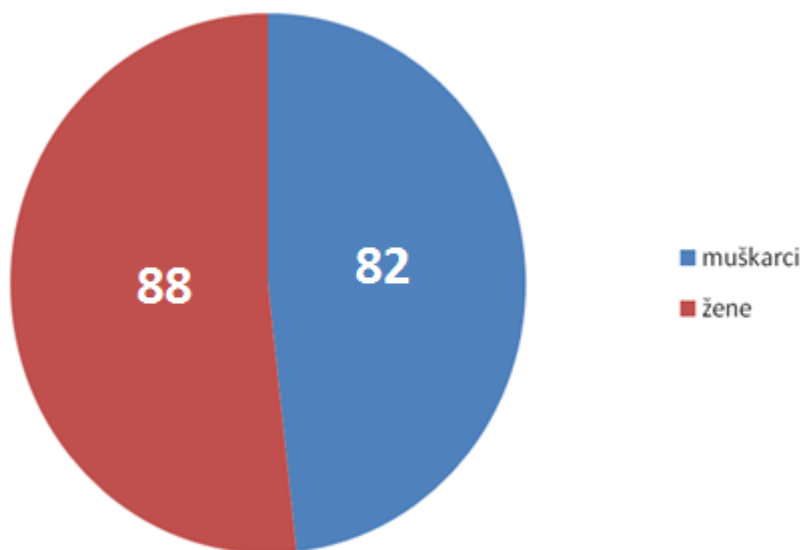
Od ukupnog broja ispitivanih bolesnika, kod 16 bolesnika su registrovani psihogeni neepileptički napadi, kod 59 bolesnika nije registrovan nijedan napad, a kod 6 bolesnika nije bilo dovoljno podataka za postavljanje kvalitativne ili sindromske dijagnoze epilepsije. Kod preostalih 185 (69,5%) bolesnika je postavljena sindromska dijagnoza epilepsije (**Tabela 9, Grafikon 1**).



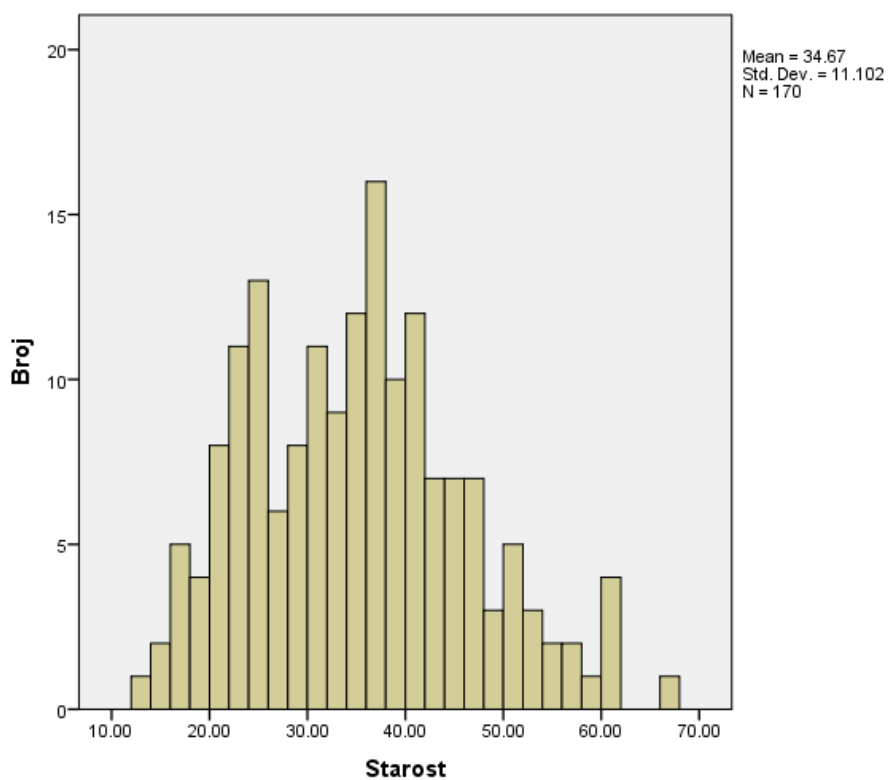
Grafikon 1. Distribucija pojedinih epileptičnih sindroma u populaciji bolesnika ispitivanih u Centru za epilepsije, KCS-a (n=185).

4.1.2. Ispitanici ciljne i kontrolne grupe

Našim istraživanjem je obuhvaćeno ukupno **170** bolesnika (82 muškarca i 88 žena), starosti 13 do 66 godina ($34,67 \pm 11,10$; Med 35,00) sa dijagnozom fokalne, odnosno lokalizaciono zavisne epilepsije (**Grafikoni 2 i 3**). Prosečno trajanje epilepsije kod naših bolesnika je iznosilo $20,72 \pm 12,27$ god. (Med 20 god).



Grafikon 2. Distribucija naših ispitanika prema polu (n=170).



Grafikon 3. Distribucija godina starosti kod naših ispitanika (n=170).

4.1.3. Etiologija epilepsije kod naših ispitanika

Kod 150 ispitanika je na osnovu NMR snimka mozga bilo moguće postaviti etiološku dijagnozu, tj. uočeno je postojanje lezije konkordantne sa ostalim nalazima (semiologija napada, zona iktalnog početka) pa je zaključeno da se radi o epileptogenoj leziji. Najčešća epileptogena lezija je bila hipokampalna skleroza (HS). Ona je bila prisutna kod 69 (40.6%) naših ispitanika (**Tabela 10**).

Tabela 10. Etiologija lokalizaciono zavisnih epileptičnih sindroma u populaciji naših ispitanika (n=170).

Etiologija	Broj (N)	Procenat (%)	Valid. procenat	Kumulat. procenat
Hipokampalna skleroza	69	40.6	40.6	40.6
Encefalomalacija	5	2.9	2.9	43.5
FCD	25	14.7	14.7	58.2
DNET	8	4.7	4.7	62.9
Uredan nalaz	20	11.8	11.8	74.7
Kavernom	5	2.9	2.9	77.6
Atrofija	15	8.8	8.8	86.5
Glioza	12	7.1	7.1	93.5
Demijelinizacija	3	1.8	1.8	95.3
Tumor	8	4.7	4.7	100.0
Ukupno	170	100.0	100.0	

4.1.4. Epileptični sindromi u populaciji naših ispitanika

Na osnovu anamneze, kliničke slike (semiologije) napada, interiktalnog i iktalnog EEG nalaza i lokalizacije epileptogene lezije, kod 162 ispitanika je bilo moguće postaviti sindromsku dijagnozu, dok je kod 8 bolesnika zaključeno da se radi o nelkasifikovanoj, odnosno multifokalnoj epilepsiji (**Tabela 11**).

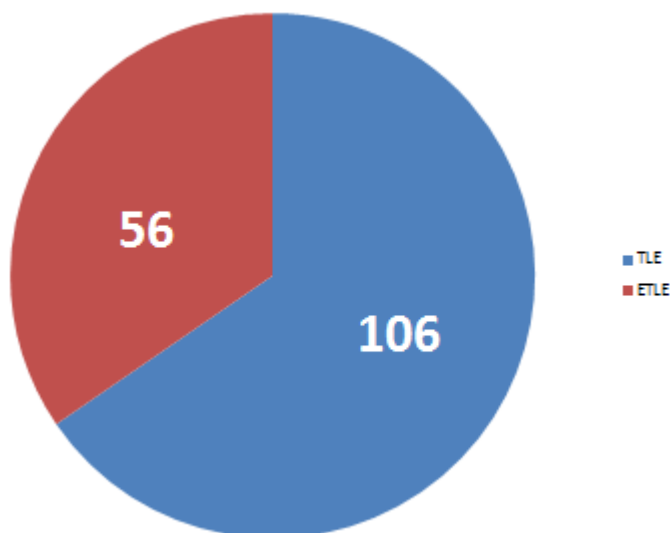
Tabela 11. Kumulativna učestalost pojedinih epileptičnih sindroma u populaciji naših ispitanika (n=170).

Epileptični sindrom	N	%	Kumulativni %
MTLE*	84	49.4	49.4
LTLE*	19	11.2	60.6
FLE	31	18.2	78.8
PRE	3	1.8	80.6
INZ	3	1.8	82.4
PCE	19	11.2	93.5
BTE*	3	1.8	95.3
NKL	8	4.7	100.0
Ukupno	170	100.0	

**MTLE=mezijalna temporalna epilepsija; LTLE=lateralna temporalna epilepsija; BTE=bitemporalna epilepsija*

Svi ispitanici su u zavisnosti od lobarne lokalizacije epilepsije razvrstani u ciljnu (bolesnici sa temporalnom epilepsijom-**TLE**, tj. MTLE, LTLE i BTLE) i kontrolnu grupu (bolesnici sa ekstratemporalnom epilepsijom-**ETLE**, tj. FLE, PRE, INZ i PCE). Osnovnom dihotomijom nisu obuhvaćeni bolesnici sa neklasifikovanom epilepsijom (NKL) (**Tabela 12, Grafikon 4**).

Tabela 12. Broj (%) bolesnika u ciljnoj (TLE) i kontrolnoj (ETLE) grupi ispitanika (n=162).				
Ciljna i kontrolna grupa		N	%	Validni %
	TLE	106	62.4	65.4
	ETLE	56	32.9	34.6
	Ukupno	162	95.3	100.0
<i>Nedostaje</i>	<i>NKL</i>	8	4.7	
<i>Ukupno</i>		170	100.0	



Grafikon 4. Broj bolesnika u ciljnoj (plavo) i kontrolnoj (crveno) grupi ispitanika (n=162).

4.2. Dominantnost hemisfere i lateralizacija epileptogene zone

Lateralizaciju epileptogene zone je bilo moguće odrediti kod 159 bolesnika sa definisanim sindromom, i kod još 3 ispitanika sa neklasifikovanom epilepsijom. Tri bolesnika sa TLE su imala bilateralnu epilepsiju, a kod 5 ispitanika nije bilo moguće odrediti lateralizaciju epileptogene zone (**Tabela 13**).

Tabela 13. Lateralizacija epileptogene zone kod naših ispitanika (n=170).

Lateralizacija	Broj (N)	Procenat (%)	Valid. procenat	Kumulat. procenat
Nepoznato	5	2.9	2.9	2.9
Desno	82	48.2	48.2	51.2
Levo	80	47.1	47.1	98.2
Bilateralno	3	1.8	1.8	100.0
Ukupno	170	100.0	100.0	

U cilju određivanja funkcionalne dominantnosti hemisfera, kod svih ispitanika su uradjeni EHI i pNPST. Kod 5 ispitanika je uredjen još i fNMR lateralizacije

govora. Na osnovu svih ovih nalaza, zaključeno da je kod 154 ispitanika leva hemisfera dominantna, a kod svega 13 ispitanika desna. Kod 3 ispitanika nije bilo moguće doneti zaključak o dominantnosti hemisfera (**Tabela 14**).

Tabela 14. Distribucija dominantnosti hemisfere u populaciji naših ispitanika (n=170).

Funkcionalna dominantnost hemisfera	Broj (N)	Procenat (%)	Valid. procenat	Kumulat. procenat
Desno	13	7.6	7.6	7.6
Levo	154	90.6	90.6	98.2
Bilateralno	3	1.8	1.8	100.0
Ukupno	170	100.0	100.0	

U kontekstu ovih nalaza, svi bolesnici su razvrstani u podgrupe sa lateralizacijom epileptogene zone u dominantnoj, odnosno nedominantnoj hemisferi (**Tabela 15**).

Tabela 15. Lateralizacija epileptogene zone u odnosu na dominantnost hemisfere (n=170).

Lateralizacija epileptogene zone	Broj (N)	Procenat (%)	Valid. procenat	Kumulat. procenat
Nepoznato	10	5.9	5.9	5.9
Nedominantna	84	49.4	49.4	55.3
Dominantna	76	44.7	44.7	100.0
Ukupno	170	100.0	100.0	

4.3. Broj registrovanih napada

Tabela 16. Distribucija broja registrovanih napada kod ispitanika (n=170).

Broj napada	Broj ispitanika (N)	Procenat (%)	Valid. procenat	Kumulat. procenat
1.00	16	9.4	9.4	9.4
2.00	19	11.2	11.2	20.6
3.00	32	18.8	18.8	39.4
4.00	20	11.8	11.8	51.2
5.00	17	10.0	10.0	61.2
6.00	13	7.6	7.6	68.8
7.00	5	2.9	2.9	71.8
8.00	5	2.9	2.9	74.7
9.00	4	2.4	2.4	77.1
10.00	5	2.9	2.9	80.0
11.00	3	1.8	1.8	81.8
12.00	2	1.2	1.2	82.9
13.00	3	1.8	1.8	84.7
14.00	3	1.8	1.8	86.5
15.00	3	1.8	1.8	88.2
16.00	1	.6	.6	88.8
17.00	2	1.2	1.2	90.0
19.00	1	.6	.6	90.6
20.00	2	1.2	1.2	91.8
22.00	1	.6	.6	92.4
23.00	2	1.2	1.2	93.5
24.00	1	.6	.6	94.1
25.00	3	1.8	1.8	95.9
32.00	1	.6	.6	96.5
33.00	1	.6	.6	97.1
47.00	1	.6	.6	97.6
53.00	1	.6	.6	98.2
100.00	1	.6	.6	98.8
178.00	1	.6	.6	99.4
273.00	1	.6	.6	100.0
Ukupno	170	100.0	100.0	

Kod svih ispitanika je tokom petodnevnog boravka u jedinici za video-EEG telemetriju registrovan bar jedan habitualni epileptički napad (to je ujedno bio i *Conditio sine qua non* za ulazak u istraživanje). Pregled kumulativne distribucije broja registrovanih napada je dat u **Tabeli 16**, a osnovni elementi deskriptivne statistike u **Tabeli 17**.

Tabela 17. Srednje vrednosti i medijana broja registrovanih napada kod naših ispitanika (n=170).

Broj registrovanih napada					
N	Mean	SD	Med	Min	Maks
170	10.17	26.33	4.00	1.00	273.00

Primenom Mann-Whitney-ovog testa je pokazano da nije bilo statistički značajne razlike u broju registrovanih napada kod bolesnika sa TLE i ETLE ($p=0.504$; **Tabele 18 i 19**).

Tabela 18. Srednje vrednosti i medijana broja registrovanih napada kod ispitanika sa TLE i ETLE (n=162).

	Broj napada						
		N	Mean	SD	Med	Min	Maks
Ciljna i kontrolna grupa	TLE	106	6.14	5.08	4.50	1.00	24.00
	ETLE	56	18.30	44.41	4.00	1.00	273.00
	Total	162	10.35	26.91	4.00	1.00	273.00

Tabela 19. Test sume rangova (Mann-Whitney-ev test) broja registrovanih napada kod ispitanika sa TLE i ETLE (n=160).

	Ciljna i kontrolna grupa	N	Srednji rang	Suma rangova
Broj napada	TLE	106	79.72	8450.50
	ETLE	56	84.87	4752.50
	Total	162		

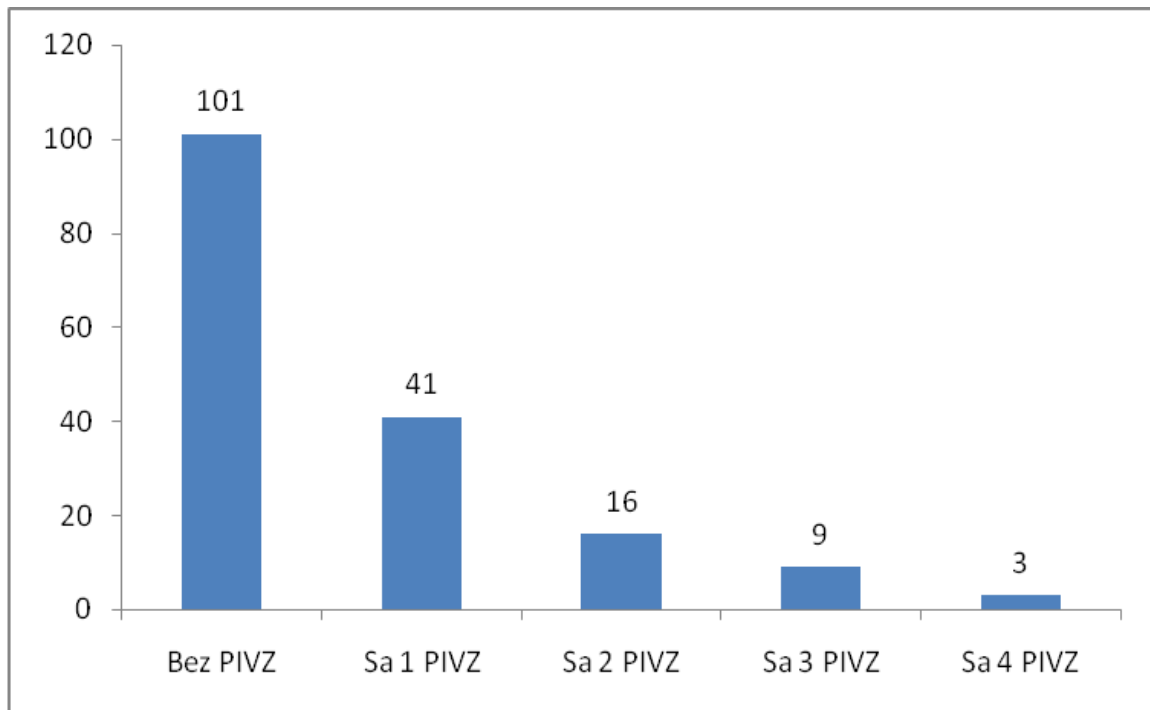
$p=0.504$

4.4. Registrovani PIVZ kod naših ispitanika

Od ukupno 170 naših ispitanika, kod 69 (40,6%) je registrovan neki od PIVZ (**Tabela 20**). Od toga je kod 41 ispitanika registrovan jedan, a kod 28 ispitanika su registrovana dva i više različitih PIVZ-ova (**Grafikon 5**).

Tabela 20. Učestalost PIVZ kod 170 naših ispitanika.

PIVZ	Broj (N)	Procenat (%)	Valid. procenat	Kumulat. procenat
Ne	101	59.4	59.4	59.4
Da	69	40.6	40.6	100.0
Ukupno	170	100.0	100.0	



Grafikon 5. Distribucija broja različitih PIVZ kod naših ispitanika (n=170).

4.4.1. Učestalost PIVZ u odnosu na pol i starost ispitanika

Nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji PIVZ u odnosu na pol ispitanika ($p=0.689$), niti statistički značajne razlike u prosečnoj starosti u podgrupi ispitanika sa PIVZ u odnosu na ispitanike bez PIVZ ($p=0.357$) (**Tabele 21 i 22**).

Tabela 21. Distribucija PIVZ u odnosu na pol ispitanika (n=170).

			PIVZ		Ukupno
			ne	da	
Pol	muški	Broj	50	32	82
		%	61.0%	39.0%	100.0%
	ženski	Broj	51	37	88
		%	58.0%	42.0%	100.0%
Svega		Broj	101	69	170
		%	59.4%	40.6%	100.0%

$p=0.689$

Tabela 22. Prosečna starost ispitanika sa i bez registrovanih PIVZ (n=170).

	PIVZ	N	Mean	SD	SE
Starost	ne	101	34.02	11.37	1.13
	da	69	35.62	10.71	1.29

$p=0.357$

4.4.2. Učestalost pojedinih tipova PIVZ

Analizom video zapisa napada kod naših ispitanika (n=170), uočili smo ukupno deset različitih PIVZ. Najčešći registrovani PIVZ je bilo postiktalno brisanje nosa, (49 ispitanika, 28,8%), a potom i periiktalni kašalj (22 ispitanika, 12,9%) (**Tabela 23**).

Tabela 23. Učestalost javljanja pojedinih PIVZ kod ispitanika sa fokalnom epilepsijom (n=170).

Pojedinačni PIVZ	Broj (N)	Procenat (%)
Periiktalno pijenje vode	8	4,7%
Iktalna urgencija mokrenja	4	2,4%
Iktalno povraćanje	3	1,8%
Iktalno pljuvanje	3	1,8%
Periiktalni kašalj	22	12,9%
Iktalno crvenilo lica	4	2,4%
Periiktalno zevanje	9	5,3%
Genitoseksualni automatizmi	4	2,4%
Hipersalivacija	7	4,1%
Postiktalno brisanje nosa	49	28,8%

4.5. PIVZ i lateralizacija fokusa (dominantna vs. nedominantna hemisfera)

Od ukupno 170 ispitanika, lokalizaciju epileptogene zone u odnosu na dominantnost hemisfere je bilo moguće odrediti kod 160 ispitanika, dok kod 10 ispitanika nije bilo dovoljno podataka na osnovu kojih bi se moglo zaključiti da li je epileptogena zona lateralizovana u dominantnoj ili nedominantnoj hemisferi.

4.5.1. Distribucija PIVZ (bilo kojeg) u odnosu na lateralizaciju epileptogene zone

Analiza distribucije PIVZ u odnosu na lateralizaciju epileptogene zone u dominantnoj, odnosno nedominantnoj hemisferi je pokazala da nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti javljanja PIVZ, ni u grupi svih ispitanika (n=170), niti u podgrupi od 106 ispitanika sa TLE (**Tabele 24 i 25**).

Tabela 24. Distribucija PIVZ u odnosu na lateralizaciju epileptogene zone (dominantna vs. nedominantna hemisfera) (**n=170**).

			PIVZ		Ukupno
			ne	da	
Dominantnost fokusa	nepoznato	Broj	7	3	10
		%	70.0%	30.0%	100.0%
	nedominantan	Broj	49	35	84
		%	58.3%	41.7%	100.0%
	dominantan	Broj	45	31	76
		%	59.2%	40.8%	100.0%
Svega		Broj	101	69	170
		%	59.4%	40.6%	100.0%

$p=0.776$

Tabela 25. Distribucija PIVZ u odnosu na lateralizaciju epileptogene zone (dominantna vs. nedominantna hemisfera) kod ispitanika sa TLE (**n=106**).

			PIVZ		Ukupno
			ne	da	
Dominantnost fokusa	nepoznato	Broj	2	2	4
		%	50.0%	50.0%	100.0%
	nedominantan	Broj	26	27	53
		%	49.1%	50.9%	100.0%
	dominantan	Broj	25	24	49
		%	51.0%	49.0%	100.0%
Svega		Broj	53	53	106
		%	50.0%	50.0%	100.0%

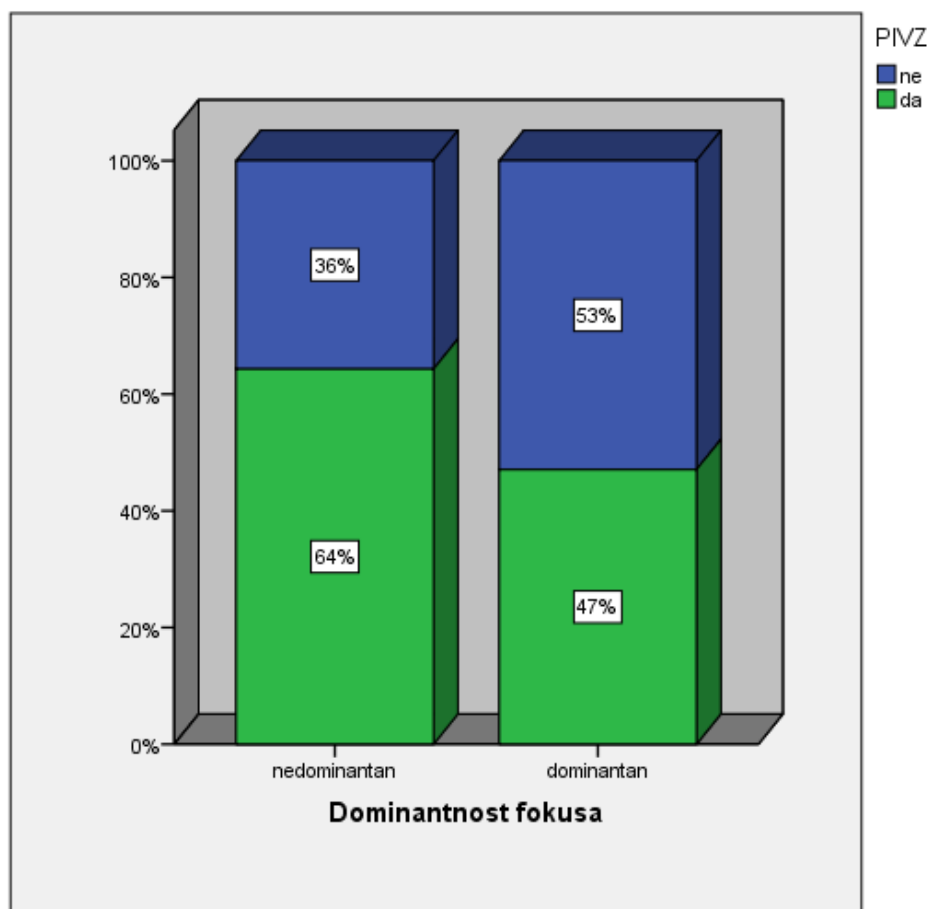
$p=0.981$

Kada smo ovu analizu sveli na ispitanike sa *sigurnom* TLE (operisani bolesnici i bolesnici na listi čekanja za operaciju, $n=62$), razlika u distribuciji PIVZ se povećala u pravcu nedominantne hemisfere (64,3% vs. 47,1%), ali je i dalje ostala bez statističkog značaja ($p=0.175$) (**Tabela 26, Grafikon 6**).

Tabela 26. Distribucija PIVZ u odnosu na lateralizaciju epileptogene zone (dominantna vs. nedominantna hemisfera) kod ispitanika sa sigurnom TLE (n=62).

			PIVZ		Ukupno
			ne	da	
Dominantnost fokusa	nedominantan	Broj	10	18	28
		%	35.7%	64.3%	100.0%
	dominantan	Broj	18	16	34
		%	52.9%	47.1%	100.0%
Svega		Broj	28	34	62
		%	45.2%	54.8%	100.0%

$p=0.175$



Grafikon 6. Distribucija PIVZ (svih) u odnosu na dominantnost fokusa kod 62 ispitanika sa sigurnom TLE ($p=0,175$).

4.5.2. Pojedinačni PIVZ i dominantnost hemisfera

Analizom pojedinačnih PIVZ je pokazano da se gotovo svi (sem iktalne urgencije mokrenja), češće javljaju kod ispitanika sa lateralizacijom epileptogene zone u nedominantnoj hemisferi, ali ni kod jednog znaka, ta razlika nije dostigla statističku značajnost (**Tabela 27**).

Tabela 27. Lateralizacioni značaj pojedinačnih PIVZ kod naših ispitanika sa fokalnom epilepsijom (n=160).

	Dominantna hem. (n=76)	Nedominantna hem. (n=84)	Ukupno (n=160)	p
Periiktalno pijenje vode	2 (2,6%)	6 (7,1%)	8 (5%)	0.173
Iktalna urgencija mokrenja	2 (2,6%)	1 (1,2%)	3 (1,9%)	0.462
Iktalno povraćanje	1 (1,3%)	2 (2,4%)	3 (1,9%)	0.538
Iktalno pljuvanje	1 (1,3%)	2 (2,4%)	3 (1,9%)	0.538
Periiktalni kašalj	10 (13,2%)	11 (13,1%)	21 (13,1%)	0.587
Iktalno crvenilo lica	1 (1,3%)	3 (3,6%)	4 (2,5%)	0.349
Periiktalno zevanje	4 (5,3%)	5 (6,0%)	9 (5,6%)	0.563
Genitoseks. automatizmi	1 (1,3%)	2 (2,4%)	3 (1,9%)	0.538
Hipersalivacija	3 (3,9%)	4 (4,8%)	7 (4,4%)	0.556
Postiktalno brisanje nosa	22 (28,9%)	24 (28,6%)	46 (28,7%)	0.290

Iz ove analize su isključeni bolesnici kod kojih je bila nepoznata lateralizacija epileptogene zone u odnosu na dominantnu hemisferu kako bi se povećala signifikantnost nalaza pa je analizom obuhvaćeno 160 ispitanika sa fokalnom epilepsijom.

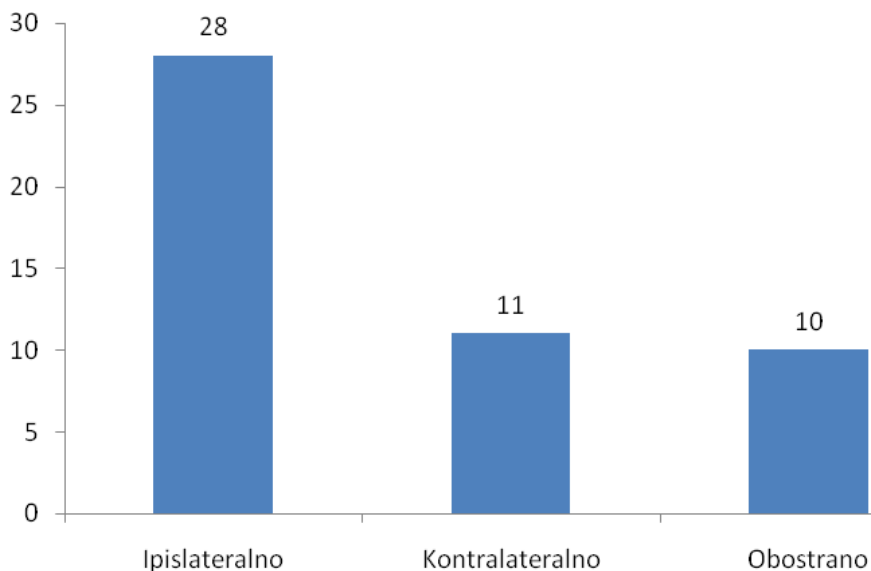
4.5.3. Postiktalno brisanje nosa kao motorni lateralizacioni znak

S obzirom na to da postiktalno brisanje nosa može da se izdvoji u odnosu na ostale PIVZ, i kao motorni znak, analizirali smo njegov lateralizacioni značaj kroz odnos ruke kojom ispitanik briše nos i lateralizacije epileptogene zone. Analiza kod ispitanika sa TLE je ukazala na to da bolesnici statistički značajno češće koriste ipsilateralnu ruku za postiktalno brisanje nosa (**Tabela 28**).

Tabela 28. Lateralizacioni značaj postiktalnog brisanja nosa kao motornog znaka, kod bolesnika sa TLE (n=106).

Postiktalno brisanje nosa (ruka)	Broj (N)	Procenat (%)	Valid. procenat	Kumulat. procenat
Ne	66	62.3	62.3	62.3
Da (ipsilateralna)	22	20.8	20.8	83.0
Da (kontralateralna)	10	9.4	9.4	92.5
Da (obe ruke)	8	7.5	7.5	100.0
Ukupno	106	100.0	100.0	

Ovaj nalaz je još ubedljiviji kada se analizira celokupna populacija (n=170) ispitanika (**Grafikon 7**).



Grafikon 7. Upotreba ruke kod postiktalnog brisanja nosa (n=170; $p=0.002$).

4.6. PIVZ i lokalizacija fokusa (TLE vs. ETLE)

Analizirali smo značaj PIVZ za lokalizaciju epileptogene zone, kako na nivou temporalne naspram ektratemporalne lokalizacije, tako i na nivou samog temporalnog režnja gde je analizirana najpre razlika u učestolosti javljanja PIVZ kod MTLE vs. LTLE, a potom i razlike koje su se odnosile na pojedine kliničke podtipove TLE.

4.6.1. Distribucija PIVZ (bilo kojeg) u odnosu na lokalizaciju epileptogene zone

Distribucija PIVZ kod svih pojedinačnih lobarnih epileptičnih sindroma prikazana je u **Tabeli 29**.

Tabela 29. Distribucija javljanja PIVZ kod pojedinih lobarnih epileptičnih sindroma (n=170).

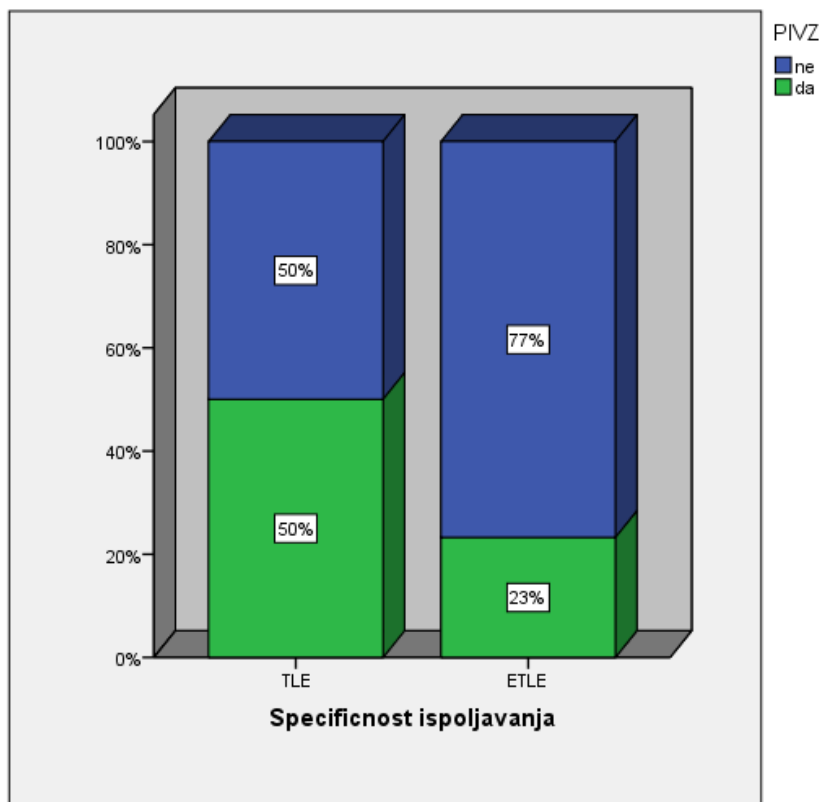
Epileptični sindrom	Broj	Procenat
Temporalne epilepsije	53/106	50%
Frontalne epilepsije	3/31	9.7%
Perirolandičke epilepsije	0/3	0%
Insularne epilepsije	3/3	100%
Postcentralne epilepsije	7/19	36.8%
Neklasifikovane epilepsije	3/8	37.5%
Ukupno	69/170	40.6%

Pokazano je postojanje statistički visoko značajne razlike u učestalosti javljanja PIVZ (svih) kod ispitanika sa TLE u odnosu na ispitanike sa ETLE (50,0% vs. 23,2%; $p=0.001$) (Tabela 30). Analizom nije obuhvaćeno 8 ispitanika sa NKL.

Tabela 30. Distribucija PIVZ u odnosu na temporalnu i ekstratemporalnu lokalizaciju epileptogene zone (n=162).

			PIVZ		Ukupno
			ne	da	
Ciljna i kontrolna grupa	TLE	Broj	53	53	106
		%	50.0%	50.0%	100.0%
	ETLE	Broj	43	13	56
		%	76.8%	23.2%	100.0%
Svega		Broj	96	66	162
		%	59.3%	40.7%	100.0%

$p=0.001$



Grafikon 8. Distribucija PIVZ (bilo kojeg) u odnosu na lokalizaciju epileptogene zone (TLE vs. ETLE; $p=0.001$).

Analiza pojave različitih PIVZ u odnosu na broj registrovanih napada je takodje pokazala statistički visoko značajnu razliku u korist ispitanika sa TLE. Naime, kod ispitanika sa TLE je u bilo potrebno da se u proseku registruje 5 napada kako bi se uočila pojava bar dva različita PIVZ, dok je kod ispitanika sa ETLE bilo potrebno registrovati 13 habitualnih napada (**Tabela 31 i 32**).

Tabela 31. Pojava različitih PIVZ u odnosu na broj registrovanih napada kod ispitanika sa TLE i ETLE (n=162).

		Broj različitih PIVZ po napadu					
		N	Mean	SD	Med	Min	Maks
Ciljna i kontrolna grupa	TLE	106	.19	.31	.02	.00	2.00
	ETLE	56	.08	.21	.00	.00	1.00
	Ukupno	162	.15	.28	.00	.00	2.00

Tabela 32. Test sume rangova (Mann-Whitney-ev test) broja različitih PIVZ u odnosu na broj registrovanih napada (n=162).

	Ciljna i kontrolna grupa	N	Srednji rang	Suma rangova
Broj različitih PIVZ po napadu	TLE	106	89.24	9459.50
	ETLE	56	66.85	3743.50
	Ukupno	162		

p=0.001

4.6.2. Pojedinačni PIVZ i lokalizacija epileptogene zone

Analizom svakog pojedinačnog PIVZ kod 162 ispitanika (analizom nisu obuhvaćeni ispitanici sa NKL), pokazan je statistički visok lokalizacioni značaj za postiktalno brisanje nosa, hipersalivaciju i periiktalno pijenje vode (**Tabela 33**).

Tabela 33. Pojedinačni PIVZ i lokalizacija epileptogene zone (TLE vs. ETLE) (n=162).

	TLE (n=106)	ETLE (n=56)	Ukupno (n=162)	p
Periiktalno pijenje vode	8 (7,5%)	0	8 (4,9%)	0.035*
Iktalna urgencija mokrenja	4 (3,8%)	0	4 (2,5%)	0.180
Iktalno povraćanje	3 (2,8%)	0	3 (1,9%)	0.277
Iktalno pljuvanje	2 (1,9%)	1 (1,8%)	3 (1,9%)	0.964
Iktalni kašalj	17 (16,0%)	4 (7,1%)	21 (13,0%)	0.109
Iktalno crvenilo lica	2 (1,9%)	1 (1,8%)	3 (1,9%)	0.964
Periiktalno zevanje	8 (7,5%)	1 (1,8%)	9 (5,6%)	0.119
Genitoseks. automatizmi	4 (3,8%)	0	4 (2,5%)	0.180
Hipersalivacija	7 (6,6%)	0	7 (4,3%)	0.048*
Postiktalno brisanje nosa	40 (37,7%)	7 (12,5%)	47 (29,0%)	0.008*

**Statistički značajna razlika*

4.7. Lokalizacioni značaj PIVZ kod TLE

Analiza distribucije PIVZ unutar pojedinih sindroma TLE (MTLE vs LTLE), kao i unutar pojedinih kliničkih podtipova TLE (mezijalni-M, lateralni-L, meziolateralni-ML i temporalni "plus"-TP) je obuhvatila 103 ispitanika (3 ispitanika sa BTLE nisu uključena u analizu).

4.7.1. PIVZ i sindromi TLE (MTLE vs LTLE)

Iako je kod sindroma MTLE uočena češća pojava PIVZ, nije bilo statistički značajne razlike ($p=0.474$) u odnosu na učestalost PIVZ-a kod sindroma LTLE (**Tabela 34**).

Tabela 34. Učestalost javljanja PIVZ (svih) kod sindroma MTLE i LTLE (n=103).

			PIVZ		Ukupno
			ne	da	
Sindrom TLE	MTLE	Broj	41	43	84
		%	48.8%	51.2%	100.0%
	LTLE	Broj	11	8	19
		%	57.9%	42.1%	100.0%
Svega		Broj	52	51	103
		%	50.5%	49.5%	100.0%

$p= 0.474$

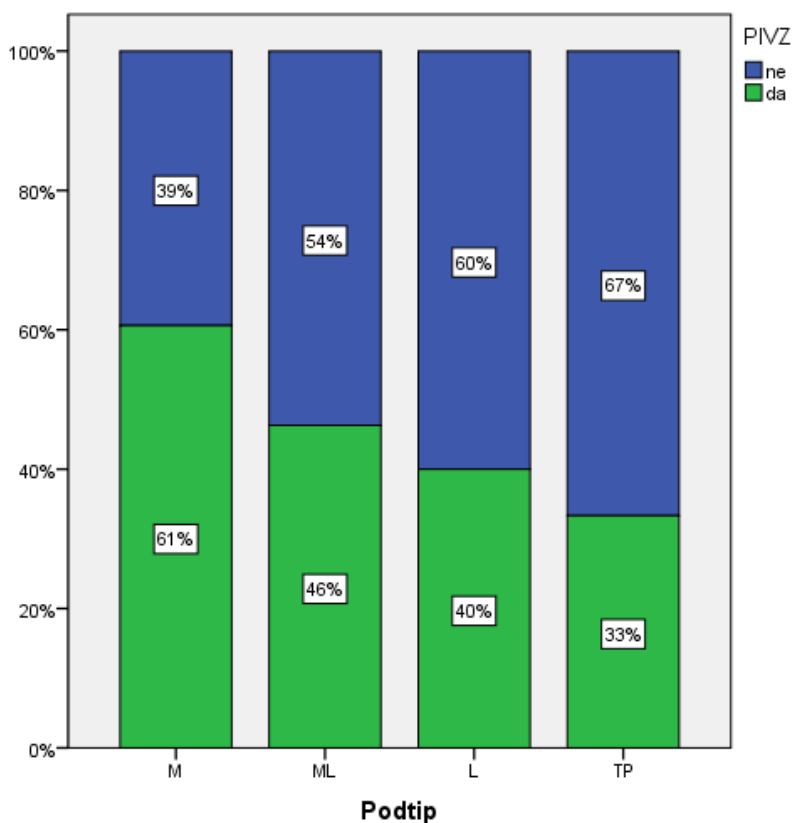
4.7.2. PIVZ i klinički podtipovi TLE

Kada je u pitanju distribucija javljanja PIVZ unutar pojedinih kliničkih podtipova TLE, postoji jasna tendencija njihovog češćeg javljanja što je epileptogena zona bliža mezijalnim strukturama temporalnog režnja, ali razlika nije statistički značajna (**Tabela 35, Grafikon 9**).

Tabela 35. Distribucija PIVZ (svih) u odnosu na kliničke podtipove TLE (n=103).

			PIVZ		Ukupno
			ne	da	
Klinički podtip TLE	M	Broj	13	20	33
		%	39.4%	60.6%	100.0%
	ML	Broj	29	25	54
		%	53.7%	46.3%	100.0%
	L	Broj	6	4	10
		%	60.0%	40.0%	100.0%
	TP	Broj	4	2	6
		%	66.7%	33.3%	100.0%
Svega		Broj	52	51	103
		%	50.5%	49.5%	100.0%

p=0.417



Grafikon 9. Distribucija javljanja PIVZ unutar pojedinih kliničkih podtipova TLE.

4.8. PIVZ i epileptogena lezija kod TLE

Analizom distribucije PIVZ u odnosu na prirodu epileptogene lezije (etiologija epilepsije) je obuhvaćeno 106 ispitanika sa TLE (**Tabela 36**). Postoji statistički značajno češće ($p=0,015$) javljanje PIVZ kod bolesnika sa TLE koji su imali hipokampalnu sklerozu (HS) u odnosu na sve ostale etiologije (**Tabela 37**).

Tabela 36. Distribucija PIVZ (svih) u odnosu na etiologiju TLE (n=106).

Etiologija		PIVZ		Ukupno
		ne	da	
HS	Broj	28	40	68
	%	41.2%	58.8%	100.0%
encefalomalacija	Broj	1	4	5
	%	20.0%	80.0%	100.0%
FCD	Broj	7	2	9
	%	77.8%	22.2%	100.0%
DNET	Broj	4	3	7
	%	57.1%	42.9%	100.0%
uredan nalaz	Broj	4	2	6
	%	66.7%	33.3%	100.0%
kavernum	Broj	2	0	2
	%	100.0%	0.0%	100.0%
atrofija	Broj	3	1	4
	%	75.0%	25.0%	100.0%
glijoza	Broj	3	1	4
	%	75.0%	25.0%	100.0%
tumor	Broj	1	0	1
	%	100.0%	0.0%	100.0%
Svega	Broj	53	53	106
	%	50.0%	50.0%	100.0%

Tabela 37. Učestalost javljanja PIVZ kod bolesnika sa HS u odnosu na sve ostale etiologije (n=106)

			PIVZ		Ukupno
			ne	da	
Etiologija	HS	Broj	28	40	68
		%	41.2%	58.8%	100.0%
	Ostalo	Broj	25	13	38
		%	65.8%	34.2%	100.0%
Svega		Broj	53	53	106
		%	50.0%	50.0%	100.0%

p=0.015

4.9. Aure i PIVZ

Aura predstavlja isključivo subjektivni osećaj bolesnika, bez spolja vidljivih manifestacija. Analizom video snimka moguće je uočiti jedino voljne reakcije bolesnika koji pokušava pritiskom na dugme da signalizira početak napada, ili da zauzme što povoljniji zaštitni položaj u postelji. Podaci o prirodi aure dobijeni su naknadnim ispitivanjem bolesnika, po završetku napada. Od bolesnika je traženo da što je moguće preciznije navede i opiše šta je tačno osetio na samom početku napada. Potom su aure klasifikovane u neki od podtipova. Od ukupno 170 ispitanika, 137 (80,6%) je imalo auru, od toga 50 (29,4%) više od jednog tipa aure (multiple aure).

4.9.1 Učestalost pojedinih tipova aura

Najčešća aura je bila epigastrična (38,2% ispitanika), a potom psihička (strah) (19,4% ispitanika). U 5,9% slučajeva, ispitanici nisu mogli detaljnije da opišu auru, već su navodili da su "osetili nešto" pa je takva aura klasifikovana kao nespecifična. Učestalost svakog pojedinačnog tipa aure je prikazana u **Tabeli 38**.

Tabela 38. Učestalost javljanja pojedinih tipova aura kod ispitanika sa fokalnom epilepsijom (n=170).

Tipa aure	Broje (N)	Procenat (%)
Epigastrična	65	38,2
Dismnestička	8	4,7
Psihička	33	19,4
Vegetativna	23	13,5
Somatosenzorna	20	11,8
Cefalička	10	5,9
Nespecifična	10	5,9
Vrtoglavica	7	4,1
Vizuelna	10	5,9
Auditivna	4	2,4
Gustativna	5	2,9
Iskustvena	5	2,9
Multipla	50	29,4

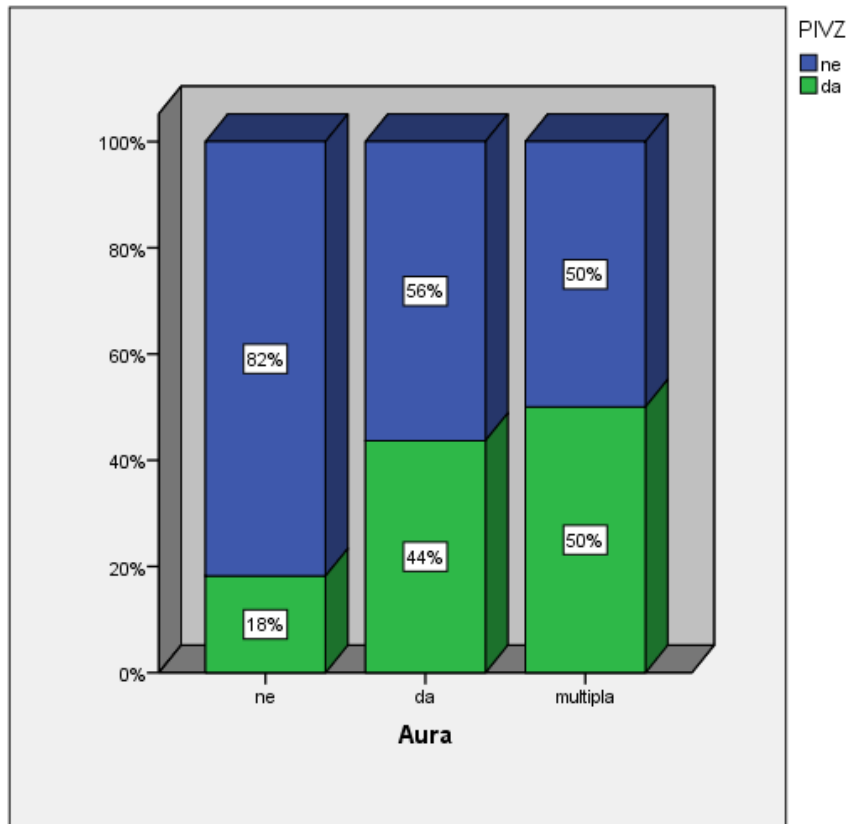
4.9.2. Učestalost javljanja PIVZ i aure

Analiza učestalosti javljanja PIVZ (svih) u odnosu na prisustvo aure je pokazalo statsitički značajno češće ($p=0,011$) javljanje nekog od PIVZ kod ispitanika koji su imali auru (**Tabela 39 i Grafikon 10**).

Tabela 39. Učestalost javljanja PIVZ u odnosu na prisustvo aure (n=170).

			PIVZ		Ukupno
			ne	da	
Aura	ne	Broj	27	6	33
		%	81.8%	18.2%	100.0%
	da	Broj	49	38	87
		%	56.3%	43.7%	100.0%
	multipla	Broj	25	25	50
		%	50.0%	50.0%	100.0%
Svega		Broj	101	69	170
		%	59.4%	40.6%	100.0%

p=0.011



Grafikon 10. Učestalost javljanja PIVZ u odnosu na prisustvo aure (*p=0,011*).

4.9.3. Epigastrična aura i PIVZ

S obzirom na učestalost javljanja EA, posebno smo analizirali uduženu pojavu ove aure i PIVZ . Od 170 ispitanika, EA i PIVZ su se zajedno javljali kod 32 (18,8%) bolesnika (**Tabela 40**). Iako je analiza učestalosti javljanja PIVZ u odnosu na prisustvo EA pokazala da su se PIVZ češće javljali kod onih bolesnika koji su imali EA (49,2% vs 35,2%), ova razlika nije bila statsitički značajna ($p=0,071$) (**Tabela 41 i Grafikon 11**).

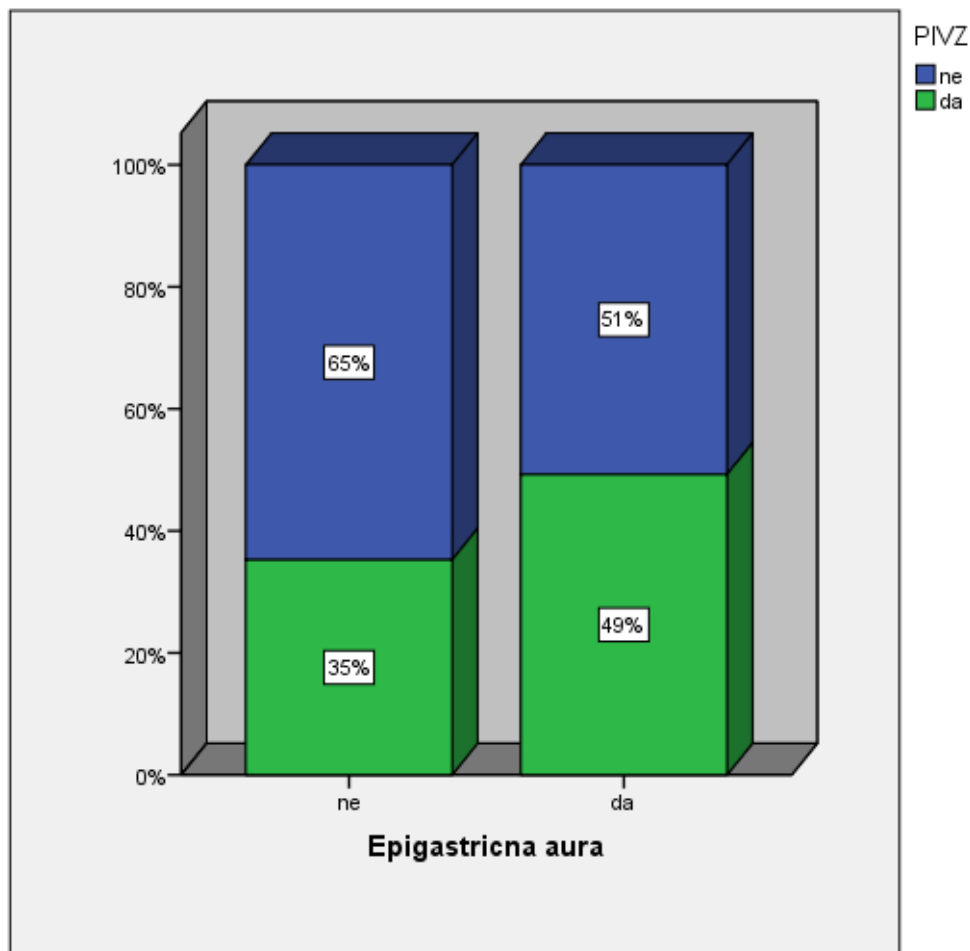
Tabela 40. Udružena pojava epigastrične aure i PIVZ (n=170).

Epigastrična aura+PIVZ	Broj (N)	Procenat (%)	Valid. procenat	Kumulat. procenat
Ne	138	81.2	81.2	81.2
Da	32	18.8	18.8	100.0
Ukupno	170	100.0	100.0	

Tabela 41. Učestalost javljanja PIVZ u odnosu na prisustvo EA (n=170).

			PIVZ		Ukupno
			ne	da	
Epigastrična aura	ne	Broj	68	37	105
		%	64.8%	35.2%	100.0%
	da	Broj	33	32	65
		%	50.8%	49.2%	100.0%
Svega		Broj	101	69	170
		%	59.4%	40.6%	100.0%

$p=0.071$



Grafikon 11. Učestalost javljanja PIVZ u odnosu na prisustvo EA ($p=0,071$).

4.9.4. Odnos udružene pojave EA i PIVZ i dominantnosti hemisfere

S obzirom na to da EA predstavlja najčeći vegetativni simptom u populaciji odraslih bolesnika sa epilepsijom, što pokazuju i rezultati naše studije, analizirali smo lateralizacioni značaj udružene pojave EA i PIVZ u odnosu na dominantnost hemisfere. Nalaz ukazuje na odsustvo bilo kakve statsički značajne razlike u učestalosti udruženog javljanja EA i PIVZ u odnosu na prisustvo epileptogene zone u dominantnoj ili nedominantnoj hemisferi (**Tabela 42**).

Tabela 42. Učestalost udruženog javljanja EA i PIVZ kod prisustva epileptogene zone u dominantnoj ili nedominantnoj hemisferi (n=160).

			Epigastricna aura+PIVZ		Ukupno
			ne	da	
Dominantnost fokusa (korigovano*)	nedominantno	Broj	70	17	87
		%	80.5%	19.5%	100.0%
	dominantno	Broj	59	14	73
		%	80.8%	19.2%	100.0%
Svega		Broj	129	31	160
		%	80.6%	19.4%	100.0%

$p=0.954$

**Za potrebe ove analize, kao prisustvo EZ u nedominantnoj hemisferi uračunata su i tri ispitanika kod kojih je tokom napada registrovan iktalni govor pa je odnos dominantno/nedominantno bio 73/87, umesto 76/84 kao u prethodnim analizama.*

4.9.5. Odnos udružene pojave EA i PIVZ i epileptičnog sindroma

Analizirana je udružena pojava EA i PIVZ u odnosu na epileptični sindrom (*lokalizacioni značaj EA+PIVZ*). Pokazano je da je udružena pojava EA i PIVZ najčešće bila prisutna kod TLE. Drugim rečima, 35,7% ispitanika sa TLE je imalo udruženu pojavu EA i PIVZ. Ono što posebno ističemo, jeste podatak da su svi ti ispitanici imali zapravo sindrom MTLE, a nijedan LTLE (**Tabela 43**). Drugim rečima, pokazana je statistički visoko značajna razlika ($p=0.000$) u učestalosti udruženog javljanja EA i PIVZ kod TLE (MTLE) u odnosu na sve druge lobarne sindrome zajedno (**Tabela 44 i Grafikon 12**). Iz ove analize su isključeni ispitanici (njih 8) sa NKL.

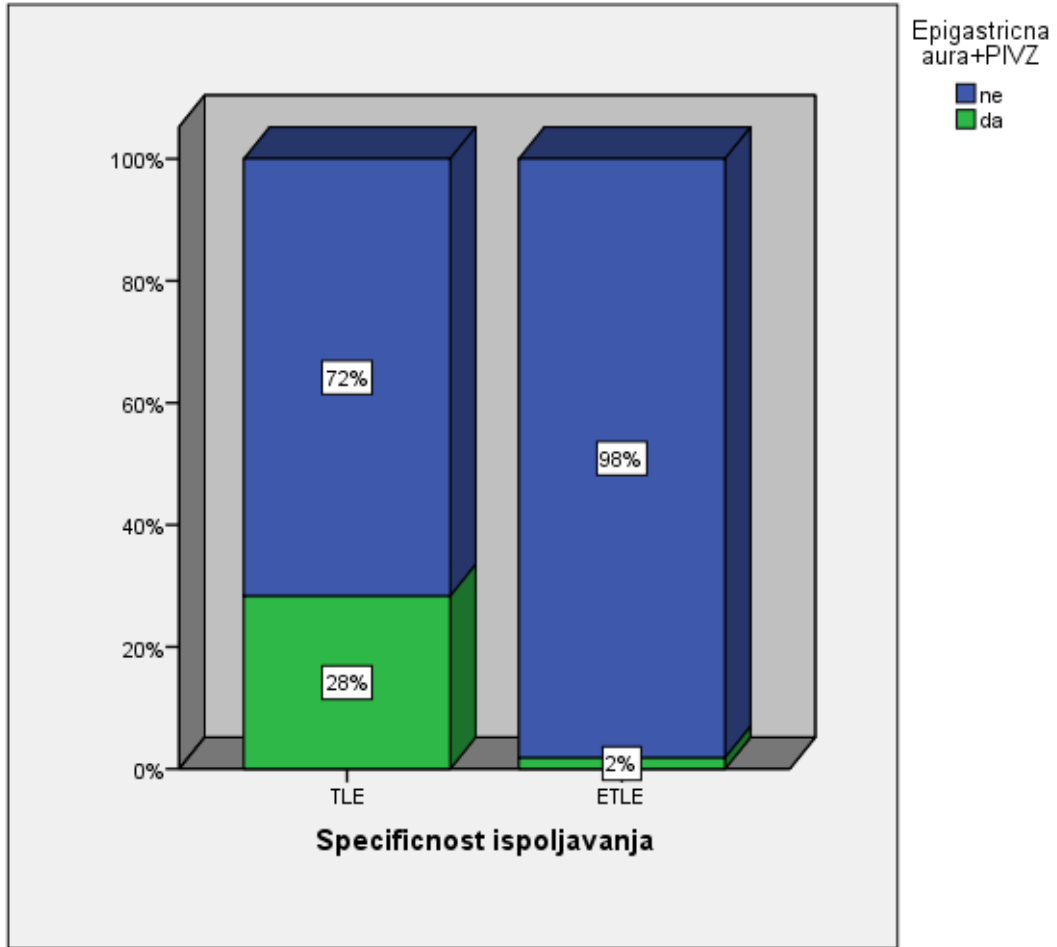
Tabela 43. Distribucija udruženog javljanja EA i PIVZ kod pojedinih lobarnih sindroma (n=170).

Epileptični sindrom		Epigastrična aura+PIVZ		Ukupno
		ne	da	
MTLE	Broj	54	30	84
	%	64.3%	35.7%	100.0%
LTLE	Broj	19	0	19
	%	100.0%	0.0%	100.0%
FLE	Broj	31	0	31
	%	100.0%	0.0%	100.0%
PRE	Broj	3	0	3
	%	100.0%	0.0%	100.0%
INZ	Broj	3	0	3
	%	100.0%	0.0%	100.0%
PCE	Broj	18	1	19
	%	94.7%	5.3%	100.0%
BTE	Broj	3	0	3
	%	100.0%	0.0%	100.0%
NKL	Broj	7	1	8
	%	87.5%	12.5%	100.0%
Svega	Broj	138	32	170
	%	81.2%	18.8%	100.0%

Tabela 44. Učestalost udruženog javljanja EA i PIVZ kod TLE i ETLE (n=162).

			Epigastrična aura+PIVZ		Ukupno
			ne	da	
Epileptični sindrom	TLE (MTLE)	Broj	76	30	106
		%	71.7%	28.3%	100.0%
	ETLE	Broj	55	1	56
		%	98.2%	1.8%	100.0%
Svega	Broj	131	31	162	
	%	80.9%	19.1%	100.0%	

p=0.000



Grafikon 12. Razlika u učestalosti udruženog javljanja EA i PIVZ kod bolesnika sa TLE i ETLE ($p=0,000$).

4.9.6. Odnos udružene pojave EA i PIVZ i etiologije TLE

Analiza distribucije udružene pojave EA i PIVZ u odnosu na etiologiju TLE je pokazala da je ona najčešće zastupljena kod bolesnika sa hipokampalnom sklerozom. naime, 39,7% sa HS ima udruženu pojavu EA i PIVZ (**Tabela 45**).

Tabela 45. Distribucija udruženog javljanja EA i PIVZ u odnosu na etiologiju TLE (n=106).

Etiologija		Epigastricna aura+PIVZ		Ukupno
		ne	da	
Hipokampalna skleroza	Broj	41	27	68
	%	60.3%	39.7%	100.0%
encefalomalacija	Broj	5	0	5
	%	100.0%	0.0%	100.0%
FCD	Broj	8	1	9
	%	88.9%	11.1%	100.0%
DNET	Broj	5	2	7
	%	71.4%	28.6%	100.0%
uredan nalaz	Broj	6	0	6
	%	100.0%	0.0%	100.0%
kavernum	Broj	2	0	2
	%	100.0%	0.0%	100.0%
atrofija	Broj	4	0	4
	%	100.0%	0.0%	100.0%
glioza	Broj	4	0	4
	%	100.0%	0.0%	100.0%
tumor	Broj	1	0	1
	%	100.0%	0.0%	100.0%
Svega	Broj	76	30	106
	%	71.7%	28.3%	100.0%

Analiza učestalosti udruženog javljanja EA i PIVZ kod bolesnika sa HS u odnosu na ispitanike sa svim drugim etiologijama zajedno, je pokazala sttistički visoko značajnu razliku (**Tabela 46**).

Tabela 46. Razlika u učestalosti udruženog javljanja EA i PIVZ kod TLE ispitanika sa HS i sa svim drugim etiologijama (n=106).

			Epigastrična aura+PIVZ		Ukupno
			ne	da	
Etiologija	HS	Broj	41	27	68
		%	60.3%	39.7%	100.0%
	Ostalo	Broj	35	3	38
		%	92.1%	7.9%	100.0%
Svega		Broj	76	30	106
		%	71.7%	28.3%	100.0%

p=0.000

4.9.7. Pozitivni prediktivni značaj udružene pojave EA i PIVZ za MTLE i HS

Udružena pojava EA i PIVZ može da se posmatra i kao evolucija vegetativnih simptoma (EA) u iktalne i postiktalne vegetativne znake. U tom kontekstu analizirali smo OR i PPV sledeće evolucije periktalne vegetativne semiologije za MTLE i HS (**Tabele 47 i 48**):

<i>EA → Iktalni VZ → Postiktalno brisanje nosa</i>
--

Tabela 47. Prikaz pozitivne prediktivne vrednosti različitih kombinacija periiktalnih vegetativnih simptoma i znakova za TLE (MTLE) (n=162).

EA	Iktalni VZ	PNR	TLE (n=106)	ETLE (n=56)	Ukupno (n=162)	p	OR	PPV
+	+	+	10	0	10	0.0157	Infinity	100%
+	+	-	9	0	9	0.0280	Infinity	100%
+	-	+	11	1	12	0.0590	6,4	91,67%
EA + svi iktalni VZ			19	0	19	0.0002	Infinity	100%
EA + svi PNR			21	1	22	0.0012	13,6	95,45%
EA + svi PIVZ			30	1	31	0.0001	21,7	96,77%

Tabela 48. Prikaz pozitivne prediktivne vrednosti različitih kombinacija periiktalnih vegetativnih simptoma i znakova za HS (n=106).

EA	Iktalni VZ	PNR	HS (n=68)	Ostalo (n=38)	Ukupno (n=106)	p	OR	PPV
+	+	+	10	0	10	0.0130	Infinity	100%
+	+	-	8	1	9	0.1525	4,9	88,89%
+	-	+	11	0	11	0.0070	Infinity	100%
EA + svi iktalni VZ			18	1	19	0.0014	13,3	94,74%
EA + svi PNR			21	0	21	0.0001	Infinity	100%
EA + svi PIVZ			29	1	30	0.0001	27,5	96,67

Ukratko, evolucija EA u neki od PIVZ kod bolesnika sa fokalnom epilepsijom, ima prediktivni značaj za MTLE 96,77%, odnosno takav bolesnik ima 21,7 puta veću šansu da ima MTLE nego bilo koji drugi lobarni sindrom. Takođe, kod bolesnika sa TLE, evolucija EA u neki od PIVZ ima prediktivni značaj za HS 96,67%, odnosno takav bolesnik ima 27,5 puta veću šansu da ima HS nego bilo koju drugu etiologiju.

5. DISKUSIJA

5.1. Epilepsija i autonomni nervni sistem

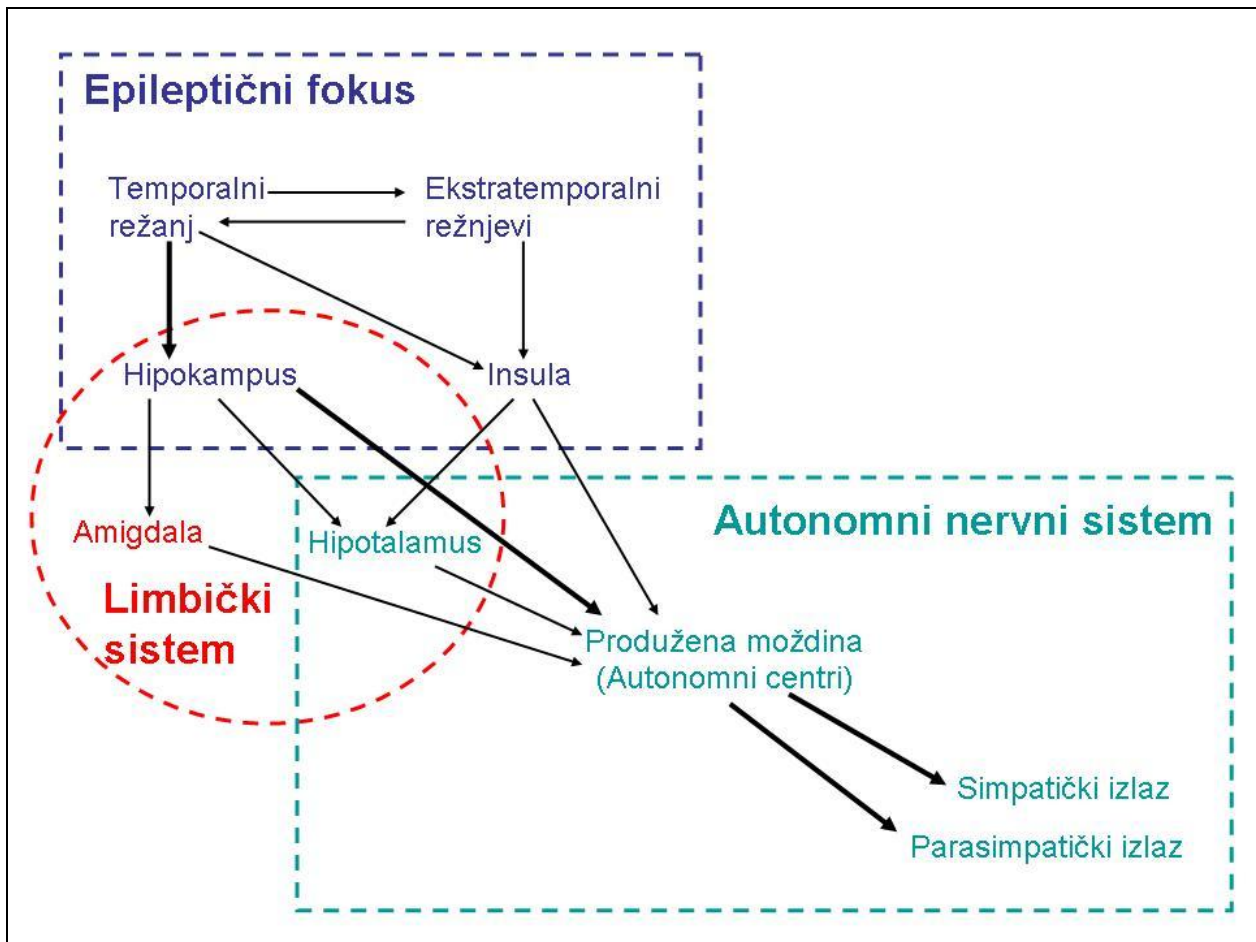
Pojava vegetativnih simptoma i znakova tokom epileptičkog napada rezultat je složene interakcije između patološke aktivnosti moždane kore kakva se vidja kod epilepsije i autonomnog nervnog sistema (ANS). Abnormalna električna aktivnost neurona, odgovorna za pojavu napada, može zahvatiti delove centralne autonomne mreže (CAM) tokom incijalne faze pražnjenja, za vreme propagacije iktalne aktivnosti ili neposredno po završetku napada [187].

5.1.1. Kortikalna aktivnost i ANS

Još krajem XIX veka, J.H. Jackson je izneo pretpostavku o postojanju kortikalne reprezentacije za simpatički nervni sistem [188]. Svoju hipotezu je bazirao na kliničkim studijama kod pacijenata sa epilepsijom, moždanim tumorima i drugim strukturnim oboljenjima, ali su u to vreme njegova zapažanja prihvaćena od malog broja drugih autora [189]. Kasnija, moderena anatomsko i patofiziološka istraživanja su pokazala da moždana kora ima važnu ulogu u posredovanju vegetativnih funkcija putem uticaja na centralnu autonomnu mrežu (CAM) i ova tema je potom obradjena u nekoliko izvanrednih revijskih radova [190, 191].

Centralna autonomna mreža (CAM) predstavlja integralni deo unutrašnjeg regulacionog sistema putem kojeg mozak kontroliše visceromotorne, neuroendokrine, bolne i bihevioralne odgovore značajne za preživljavanje. CAM kontroliše preganglijske simpatičke i parasimpatičke motoneurone, ali i neuroendokrine, respiratorne i sfinkterijalne motoneurone. Organizacija CAM-a je veoma kompleksna i karakteriše se multiplim povratnim vezama, paralelnom

organizacijom, prilagodljivošću trenutnim potrebama organizma i veoma kompleksnim neurohemijskim medjusobnim uticajima.



Slika 13. Verovatni putevi propagacije epileptične aktivnosti do autonomnih centara u moždanom stablu [192].

Zbog svega navedenog, verovatni put propagacije epileptičnog pražnjenja, od kortikalnog fokusa do eferentnih puteva vegetativnog nervnog sistema, uključuje različite strukture CAM-a. Iktalno pražnjenja zahvata najpre temporalnu i/ili ekstratemporalnu (npr. frontalnu) koru. Potom, i kod temporalnih i kod frontalnih napada epileptičnim pražnjenjem biva zahvaćena insula, odnosno hipokampus kod temporalnih napada. Dalje se epileptična aktivnost prenosi limbičkim sistemom zahvatajući amigdalnu, hipotalamus i talamus. Ovo za posledicu ima stimulaciju

autonomnih jedara u produženoj moždini, uključujući nc. tractus solitarii i nc. ambiguus. Na taj način se generišu i simpatički i parasimpatički eferentni signali **(Slika 13)** [192].

5.1.2. Vegetativni simptomi i znaci kao iktalni fenomen

Autonomni fenomeni se mogu prezentovati kao inicijalna manifestacija napada ili kao rezultat propagacije i hipersinhronizacije električne aktivnosti mozga tokom kasnijih faza napada. Takođe, vegetativni simptomi i znaci se mogu javiti kao jedine manifestacije napada uz očuvanu svest, što se vidja kod prostih autonomnih napada. Dalje, autonomni centri mogu biti zahvaćeni epileptičnim pražnjenjem tokom parcijalnih kompleksnih napada, apsansnih napada, generalizovanih toničkih napada i generalizovanih toničko-kloničkih napada. Drugim rečima, autonomni fenomeni se vidjaju kod svih GTK napada i kod otprilike 1/3 fokalnih napada [187].

U prvoj studiji kojom su na sveobuhvatan način ispitane vegetativne manifestacije epileptičkih napada, Van Buren i sar. su pratili autonomne funkcije kod 13 pacijenata za vreme 20 epileptičkih napada u sklopu TLE. Istovremeno sa EEG snimanjem, oni su registrovali autonomne fenomene, kao što su promene u EKG-u, krvnom pritisku, respiratornim pokretima, telesnoj temperaturi, otporu kože i oezofagealnom i gastričnom pritisku. Kod većine pacijenata su uočili potpuno stereotipan obrazac promena u autonomnim funkcijama koji se sastojao od inicijalnog smanjenja kožnog otpora i gutanja, praćenog prestankom respiracija i motiliteta želuca, a potom tahikardijom, hipotenzijom i smanjenjem amplitude pulsa. Na osnovu ovih nalaza su zaključili da je ovaj obrazac zapravo posledica propagacije električne aktivnosti kroz prostrorno odvojene manje autonomne

centre [193]. Sličan obrazac je kasnije uočen i kod pacijenata kod kojih su napadi indukovani u sklopu elektrokonvulzivne terapije [194].

Podaci o postiktalnim autonomnim manifestacijama su relativno oskudni uprkos činjenici da postiktalne izmene u funkciji autonomnog nervnog sistema spadaju u najopasnije i potencijalno životno ugrožavajuće. Dobro je poznato da u postiktalnom periodu dolazi do depresije funkcije nervnog sistema, koja je najizraženija u onom delu korteksa gde se nalazi epileptogena zona, ali može biti i znatno šira. To znači, da kada napadi počinju u delu moždane kore koji je inače zadužen za inhibiciju motorne, emoconalne ili autonomne funkcije (npr. orbitofrontalni korteks), kao rezultat postiktalne depresije može doći do hiperaktivnosti (dezinhibicije) ovih funkcija. S druge strane, posle GTK napada, pacijenti su najčešće jedan kratak period u komi, i za to vreme ili neposredno po budjenju, respiratorna funkcija može biti snižena, odnosno respiratorni refleksi mogu biti narušeni. Na taj način, postiktalna depresija zahvata ne samo kortikalne regione, već i supkortikalne puteve širenja epileptične aktivnosti [195]. Tako je kod pacova pokazano da ponavljane konvulzije mogu dovesti do depresije kardiovaskularne regulacije, što može predstavljati jedan od potencijalnih mehanizama SUDEP-a [196].

5.1.3. Učestalost javljanja PIVZ kod fokalnih epilepsija

U našem radu smo se bavili analizom onih peri-iktalnih vegetativnih znakova (PIVZ) koje je bilo moguće uočiti gledanjem video zapisa napada. Pojava PIVZ je u ranijim studijama u kojima je korišćena analiza video-EEG zapisa, opisana i kod dece i kod odraslih sa fokalnim epilepsijama [170]. Kod odraslih bolesnika, uglavnom sa TLE, opisan je čitav spektar autonomnih manifestacija sa zahvatanjem kardiovaskularnog (promene u krvnom pritisku, tahikardija, bradiaritmija), respiratornog (hiperventlacija, bradipneja, apneja),

gastrointestinalnog (hipersalivacija, povraćanje), kožnog (piloerekcija, znojenje, crvenilo), pupilarnog (midrijaza, mioza) i genito-seksualnog sistema (genitalni i seksualni automatizmi, urgencija mokrenja) [128]. Mnogi autori u PIVZ ubrajaju i epigastričnu auru, kao i postiktalno brisanje nosa [121, 197].

Neki od navednih PIVZ su relativno česti kao npr. tahikardija, izmene u krvnom pritisku i midrijaza. S druge strane, učestlost nekih PIVZ kao npr. iktalnog kašljanja, periiktalnog pijenja vode, iktalnog povraćanja i pljuvanja, ili iktalne urgencije mokrenja je znatno manja, pa su od strane nekih autora nazvani "retki". U studiji Janszky-og i sar. je analizom video-EEG snimaka kod 141 bolesnika sa TLE, utvrđeno postojanje bar jednog PIVZ kod 85% bolesnika. Najčešći vegetativni *simptom* je bila abdominalna aura (62%), a vegetativni *znak* postiktalno brisanje nosa (44%) [128]. Studija koja se bavila analizom učestalosti javljanja tzv. "retkih" PIVZ kod bolesnika sa TLE je pokazala da se periiktalni kašalj javlja kod oko 25%, a periiktalno pijenje vode kod oko 14% ovih bolesnika. Učestalost ostali "retkih" PIVZ je iznosila 0-2% [168].

Analizom video zapisa 1729 napada kod 170 naših bolesnika sa fokalnom epilepsijom (prosečno 10 napada po ispitaniku), uočili smo pojavu nekog (bar jednog) od PIVZ kod 69 (40,6%) ispitanika. Ukupno smo identifikovali 10 različitih PIVZ, od kojih su najčešći bili postiktalno brisanje nosa (28,8%) i periiktalni kašalj (12,9%). Od tzv. "retkih" PIVZ (do 5% ispitanika), najčešće je registrovano periiktalno pijenje vode (4,7%). Slede hipersalivacija (4,1%), iktalna urgencija mokrenja (2,4%), genito-seksualni automatizmi (2,4%), crvenilo lica (2,4%), iktalno povraćanje (1,8%) i iktalno pljuvanje (1,8%). Od svih ispitanika sa PIVZ, njih 41 (59%) je imalo samo jedan PIVZ tokom nekog od registrovanih napada, dok je 28 (41%) imalo dva, tri ili najviše četiri različita PIVZ.

5.1.4. Epigastrična aura kao inicijalni vegetativni simptom

Kao i u mnogim drugim studijama koje su se bavile analizom aura kod fokalnih epilepsija, i u našoj studiji najčešća aura je bila epigastrična (65, odnosno 38,2% ispitanika). Ovi podaci su dobijeni isključivo na osnovu anamnestičkih podataka. Iako mnogi autori epigastričnu auru (EA) svrstavaju u PIVZ, ona nije bila primarni predmet interesovanja u našem istraživanju s obzirom na to da smo se bavili analizom onih vegetativnih manifestacija koje je moguće uočiti gledanjem video zapisa napada. Kako epigastrična kao i sve druge aure, predstavlja isključivo subjektivni osećaj, bez spolja vidljivih manifestacija, analizom video snimka moguće je uočiti jedino voljne reakcije bolesnika koji pokušava pritiskom na dugme da signalizira početak napada, ili da zauzme što povoljniji zaštitni položaj u postelji. Ipak, analiza učestalosti javljanja epigastrične aure za nas je bila interesantna prvenstveno u kontekstu njenog udruženog javljanja sa pojedinim PIVZ, i to iz dva razloga. Prvo, zbog toga što kao inicijalna manifestacija epileptičkog napada aura ima najveći značaj za lokalizaciju simptomatogene odnosno epileptogene zona. Drugo, epigastrična aura, kao vegetativna manifestacija ukazuje na ranu (inicijalnu) zahvaćenost CAM epileptičnim pražnjenjem.

Iako se EA najčešće dovodi u vezu sa TLE, ona se, doduše znatno redje, može sresti i kod bolesnika sa ETLE. Tako je i u našoj studiji, od svih ispitanika koji su imali EA (65), njih 59 (91%) imalo TLE. U stimulacionim studijama, EA je izazvana električnom stimulacijom mezijalnih temporalnih struktura (amigdala, hipokampus), ali i insule, zatim bazalnih ganglija, suplementarne motorne areje, paliduma i centrum medianuma talamusa [198]. Verovatno najvažnije mesto pripada insuli, koja je u najranijoj fazi napada zahvaćena epileptičnim pražnjenjem kod MTLE [199]. Pojava EA kod ETLE, takodje se može objasniti brzom propagacijom epileptične aktivnosti do insule. Uzimajući u obzir mesto insule koje

zauzima u okviru CAM, jasno je da EA predstavlja najraniji simptom zahvaćenosti autonomnog nervnog sistema u okviru fokalnih epileptičnih napada.

5.1.5. *Da li postoji polni dimorfizam za PIVZ?*

Iako su razlike u strukturi i funkciji mozga vezane za pol uočene još u Antičko doba, tokom XIX veka je naglo porastao interes za izučavanje seksualnog dimorfizma mozga [200]. Od tada je publikovano mnogo studija, sa kontroverznim nalazima u pogledu moždane asimetrije i interhemisferičnih veza, neke čak i sa vrlo provokativnim i naučno neutemeljenim zaključcima (npr. to da su muškarci intelektualno superiorniji u odnosu na žene) [201]. Ipak, novije studije potvrđuju da postoje polne razlike u pojediniom moždanim strukturama, posebno u hipotalamusu koji igra važnu ulogu u kontroli cirkadijalnog ritma, seksualnom ponašanju i reproduktivnim funkcijama [202]. *In vivo* volumetrijske studije sa NMR snimanjem mozga kod zdravih ispitanika su pokazale da je seksualni dimorfizam mozga izraženiji u korteksu, i da žene imaju veći volumen (u odnosu na volumen čitavog mozga) u frontalnim i medijalnim paralimbičkim regionima, a muškarci u medijalnom frontalnom korteksu, amigdali i hipotalamusu [203]. Funkcionalni i strukturni dimorfizam pokazan je za pojedine komponente limbičkog sistema, posebno amigdalnu i njene konekcije sa preoptičkom regijom i hipotalamusom, kod nekih vrsta sisara [204]. Ovakve strukturne i funkcionalne razlike, zajedno sa promenama u nivou polnih hormona i njihovih receptora tokom perioda razvoja ili odraslog doba, mogu imati važan uticaj, kako na ponašanje, tako i na manifestovanje pojedinih neuroloških i psihijatrijskih oboljenja [205].

Tako je u jednoj studiji pokazano postojanje polnih razlika u kliničkom ispoljavanju mezijalne temporalne epilepsije. Naime, muškarci su imali češće

sekundarne generalizacije, dok su izolovane aure i lateralizovani EEG ictalni obrazac bili češće prisutni kod žena. Ovakvi nalazi sugerišu mogućnost da kod istog epileptičnog sindroma propagacija napada ima različite puteve u zavisnosti od pola bolesnika i da je kod muškaraca izraženija [206]. Slično, jedna PET studija je pokazala da muškarci sa MTLE imaju češći ipsilateralni hipometabolizam, a žene kontralateralni hipometabolizam što takodje sugerise različite obrasce propagacije napada [207].

U jednoj studiji sa TLE, autori nalaze da se ukupno gledano PIVZ češće ($p=0,007$) javljaju kod osoba ženskog pola. Takodje, pokazano je i statistički značajno češće javljanje postiktalnog brisanja nosa kod žena ($p=0,028$) [128]. Objašnjenje za ovakve nalaze, autori nude u postojanju fizioloških polnih razlika u funkcionisanju autonomnog nervnog sistema, pokazanih u nekoliko studija sa kontrolom kardiovaskularnog sistema. Naime, žene imaju prevagu vagalnog u odnosu na simpatički odgovor dok je kod muškaraca prisutna prevaga simpatičkog u odnosu na vagalni odgovor kada je u pitanju kontrola srčane funkcije [208]. Takodje, eksperimentalne studije na životinjama su pokazale postojanje polnih razlika u fiziologiji autonomnog nervnog sistema još prenatalno [209]. Na kraju, u nekim studijama je pokazano češće javljanje genito-seksualnih automatizama kod žena sa TLE [210].

U našoj studiji nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti javljanja PIVZ u odnosu na pol i starost bolesnika. Distribucija ukupnog javljanja PIVZ je bila gotovo jednaka kod muškaraca i kod žena (39% vs. 42%). Slično je bilo i sa postiktalnim brisanjem nosa (PBN) kao najčešćim pojedinačnim vegetativnim znakom. Tačnije, PBN je medju našim ispitanicima bilo prisutno kod 29,5% žena i 28% muškaraca. Slično studiji Dobesberger i sar. u kojoj je uočena pojava genitalnih automatizama kod 18% muških, naspram 5% ženskih bolesnika [211], u našoj studiji genito-seksualni automatizmi su bili prisutni kod 3 muškarca i 1 žene,

ali ova razlika nije bila statistički značajna, možda i zbog malog broja ispitanika sa ovim manifestacijama.

5.2. Funkcionalna asimetrija hemisfera i PIVZ

Koncept lateralizacije mozga podrazumeva postojanje specifičnosti hemisfera za pojedine funkcije. Tako je leva moždana hemisfera specijalizovana za verbalne funkcije, a desna hemisfera za obradu vizuelnih informacija. Leva hemisfera je analitička, sekvencijalna, a desna sintetička, holistička. Verbalno pamćenje je posredovano levim, a neverbalno pamćenje desnim temporalnim režnjem [212]. Hemisfere imaju i izvesnu inhibitronu ulogu jedna na drugu pa u slučaju oštećenja jedne hemisfere dolazi i do dezinhibicije druge [213]. U normalnim uslovima svesna aktivnost je jedinstven proces u kome skladno učestvuju obe hemisfere, pa lateralizaciju funkcija treba shvatiti relativno. Tim pre što praktično u svakoj funkciji, odnosno ponašanju, učestvuju obe hemisfere, čak i u izrazito asimetričnim funkcijama kao što je govor [214].

5.2.1. Lateralizacija govora i dominantnost ruke

Za razumevanja i produkciju govora je karakteristična "specijalizacija" jedne hemisfere, a to je u oko 90% osoba leva. Tako desnoruke osobe imaju u 95-99% dominantnu levu hemisferu za govor. Dominantnost ruke se odnosi na veću spretnost jedne ruke koja se ogleda u češćem spontanom korišćenju te ruke, naročito kada je potrebna preciznost. Dominantna ruka je ta koja obavlja većinu naučenih veštih pokreta. Većina ljudi (90-95%) ima dominantnu desnu ruku, odnosno veštiji su kada koriste ovu ruku [215].

Medju levorukim osobama, rezultati Wada testa ukazuju na to da je za govor u 70-80% slučajeva dominantna leva hemisfera. Rezultati funkcionalnog NMR ispitivanja pokazuju da je kod prostalih levorukih osoba bilateralna reprezentacija govora prisutna u oko 14%, a desnostrana u oko 8%. Najčešću bilateralnu reprezentaciju govora imaju levoruke osobe sa levaštvom u porodici, tj. u srodnika prvog stepena. Levoruki bez levaštva u porodici po pravilu razvijaju afaziju samo kod levostranih lezija [216].

Ambidekstrija je po definiciji pojava kada neka osoba podjednako vešto koristi obe ruke za iste poslove. Retko postoje pravi ambidekstri i većina ih je pretrpela neko rano oštećenje mozga [217]. Izvestan stepen ambidekstrije na prvom mestu pokazuju levoruki sa porodičnim levaštvom, ali i desnoruki sa porodičnim levaštvom. Iako je dominantnost ruke genetski zakodirana, rana trauma mozga, čak i prenatalna, može da promeni dominantnost hemisfera [218].

5.2.2. Značaj određivanja dominantnosti hemisfere u prehirurškoj evaluaciji

Hirurško lečenje epilepsije ima za cilj ne samo da se ukloni epileptogena zona i da se pacijent uvede u kliničku remisiju, već i da se sačuvaju njegove kognitivne sposobnosti. U pogledu sagledavanja potencijalnog rizika tokom prehirurške evaluacije, dva pitanja su osnovna: **i)** koje su potencijalne posledice hirurške intervencije na kognitivne funkcije? i **ii)** koji moždani potencijali su dostupni za kompenzovanje eventualnog deficita?

Procena govorne funkcije i mogućnosti hipokampusu da održi memoriju, predstavljaju kritičan trenutak prehirurške evaluacije (**Tabela 49**). Tim pre što se esencijalni jezički regioni nalaze unutar granica tipične temporalne resekcije. Upravo zbog toga, najčešći postoperativni deficiti kod leve TLE su anomija i pad verbalne fluentnosti. Istovremeno, kod leve TLE je često prisutna funkcionalna

ipsilaterlna i kontralateralna reorganizacija govora. Ipsilaterlna reorganizacija jezika podrazumeva široku distribuciju jezičkih regiona unutar iste hemisfere, a kontralateralna reorganizacija predstavlja sposobnost mozga da funkcije premesti u homologe regione kontralateralne hemisfere [219].

Tabela 49. Prediktori potencijalnog postoperativnog deficita u imenovanju kod TLE.

Dobri	Loši
Početak epilepsije pre 14 god.	Početak epilepsije posle 14 god.
Operacija pre 30 god. života	Operacija posle 30 god. života
Preoperativni deficit u imenovanju	Preoperativno očuvano imenovanje
Lezionektomija (manja resekcija)	Prednja temporalna lobektomija
Desna (<i>nedominantna</i>) TLE	Leva (<i>dominantna</i>) TLE

5.2.3. Kontralateralna reorganizacija funkcija

Različiti modeli bilateralne reprezentacije funkcija mogu da se vide kod bolesnika sa epilepsijom, a jedan od njih jeste disocijacija između ekspresivnog i receptivnog govora. Takav slučaj smo imali kod pacijenta čiji smo slučaj prikazali, a koji je imao veliki DNET u levom temporalnom režnju, a kao deo semiologije napada iktalno pljuvanje. Osnovni faktori koji doprinose reorganizaciji moždanih funkcija su: **i**) vreme nastanka lezije; **ii**) težina (veličina) hemisfernog ili lobarnog oštećenja; **iii**) individualni potencijal moždane plastičnosti.

Funkcionalna reorganizacija govora je direktna posledica uzrasta (starosti) bolesnika u trenutku nastanka inicijalne lezije. Drugim rečima, atipična dominantnost jezika kod TLE je posledica ranog nastanka lezije mozga i početka epilepsije. Kritičan period za reorganizaciju moždanih funkcija je *prvih pet godina života* [219].

Iako se reorganizacija jezičkih funkcija može očekivati prvenstveno kod onih bolesnika kod kojih je epileptogena lezija smeštena u neposrednoj blizini kortikalnih centara za govor, lezija hipokampusa igra važnu ulogu u određivanju dominantnosti jezika. Tako je npr. 26% levostranih HS udruženo sa pojavom atpične dominantnosti jezika. Drugim rečima, rana lezija hipokampusa u dominantnoj hemisferi predstavlja kritični preduslov za nastanak reorganizacije govornih funkcija [220].

Hipokampalna formacija je dobro poznati anatomski supstrat za memorijske funkcije. Levi hipomampus je specijalizovan za verbalnu memoriju, a desni za neverbalnu memoriju. Drugim rečima, kod leve TLE verbalno učenje i memorija su često zahvaćene, sa tendencijom dodatnog oštećenja posle resekcije mezijalnih struktura levog temporalnog režnja. Kod desne TLE, karakteristično se preoperativno sreće neverbalni memorijski deficit, ali hirurško lečenje ne nameće dodatni gubitak funkcija. Međutim, čak i kod nedvosmisljenih slučajeva levostrane HS, prikazane NMR pregledom, rezultat neuropsihološkog ispitivanja može biti u potpunosti normalan. Na prvom mestu, kod onih pacijenata kod kojih je epileptogena lezija stečena tokom prvih godina života kod kojih plastičnost mozga omogućava da desni temporalni režanj preuzme funkciju verbalne memorije. Sem toga, postoje i specifični podtipovi HS kod kojih su funkcije hipokampusa intaktne. Interesantno, verbalna memorija se može premestiti u desni temporalni režanj čak i u slučajevima kada leva hemisfera ostane dominantna za govor [221].

Koji su najvažniji poremećaji memorijske funkcije posle operativnog lečenja TLE?

Na prvom mestu, to je deficit verbalne memorije koji može nastati posle resekcije dominantnog temporalnog režnja. Resekcija temporalnog režnja iz dominantne

hemisfere kod oko 50% bolesnika dovodi do značajnog deficita verbalne memorije. Manji deficit se zapaža i pri resekciji u nedominantnoj hemisferi [222, 223]. Ovaj gubitak je kompenzovan dobitkom na kvalitetu života ukoliko se uspostavi puna kontrola napada i time značajno popravi kvalitet života. Najveći gubitnicu su bolesnici kod kojih operacija epilepsije ne uspe ("dvostruki gubitnici"). Kod njih se epilepsija sa svim štetnim posledicama nastavlja, a memorijska funkcija je oštećena [224].

Ono čega se svi najviše plaše, jeste postoperativni globalni amnestički sindrom. On nastaje usled bilateralne disfunkcije hipokampusa i retko je posledica današnje hirurgije. Teorijski, može nastati onda kada se ukloni jedan hipokampus, a kontralateralni hipokampus koji ostaje, iz nekog razloga je disfunkcionalan [223].

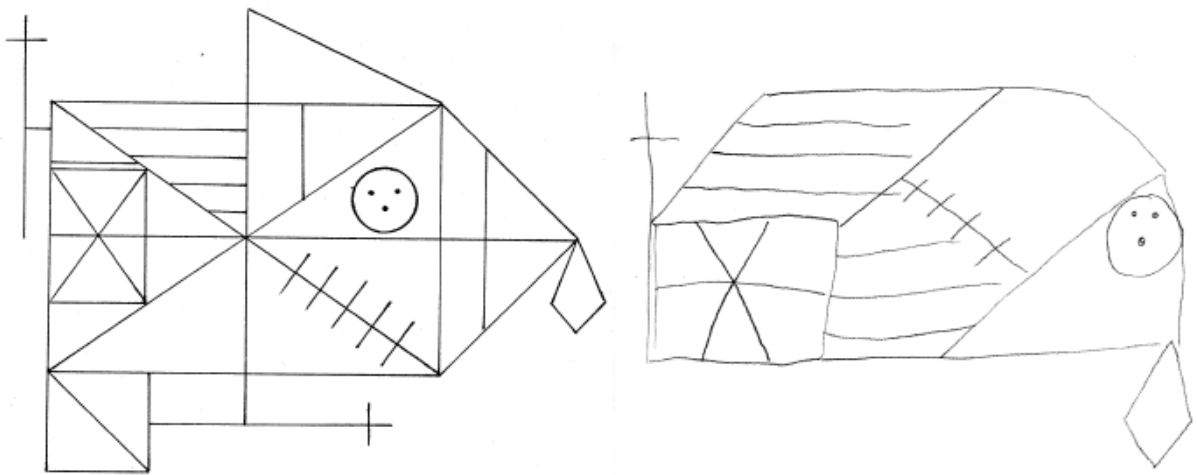
Koji pacijenti su pod povećanim rizikom od nastanka postoperativnog memorijskog deficita?

Cilj neuropsiholoških testova je da se preoperativno utvrdi rizik od oštećenja pamćenja i govora posle resekcije temporalnog režnja. Na žalost, ekstenzivni i dugi neuropsihološki testovi, uprkos velikom trudu, vrlo malo doprinose ovom zaključku [225]. Ipak, kombinacija "mini mental testa", testova dominantnosti ruku i testova pamćenja i govora mogu da ukažu na pretežnu lokaciju govora i pamćenja u odnosu na epileptogenu zonu, tj. da li kod pacijenta postoji verbalni ili figuralni memorijski deficit (**Slika 14**).

Mnogo veću korist pruža jednostavno testiranje svesnosti, razumevanja, izvođenja radnji, sposobnosti komunikacije, govora i vizuelnog i auditivnog pamćenja za vreme epileptičkog napada tokom video-EEG monitoringa. Iako se ovi testovi sprovode samo tokom nekoliko desetina sekundi ili minuta tokom trajanja napada

i neposrednog postiktalnog perioda, obično pružaju više informacija od formalnih neuropsiholoških testova u interiktalnom periodu [184].

Dugo se smatralo da je intraarterijska injekcija amobarbitona (Wada test) kojom se za kratko vreme cela jedna hemisfera anestezira i "isključiti" iz funkcije najpouzdaniji metod za utvrđivanje strane u kojoj su locirani govor i pamćenje. Savremeni nalazi su ovo doveli u pitanje i ukazali da je vrlo verovatno da je pamćenje locirano u morfološki normalnoj dominantnoj hemisferi suprotnoj od one u kojoj se nalazi patološka lezija [226]. Tako, metod funkcionalne magnetske rezonance (fMRI) olakšava neinvazivno preoperativno lociranje i govora i pamćenja (Slika 15) [227].



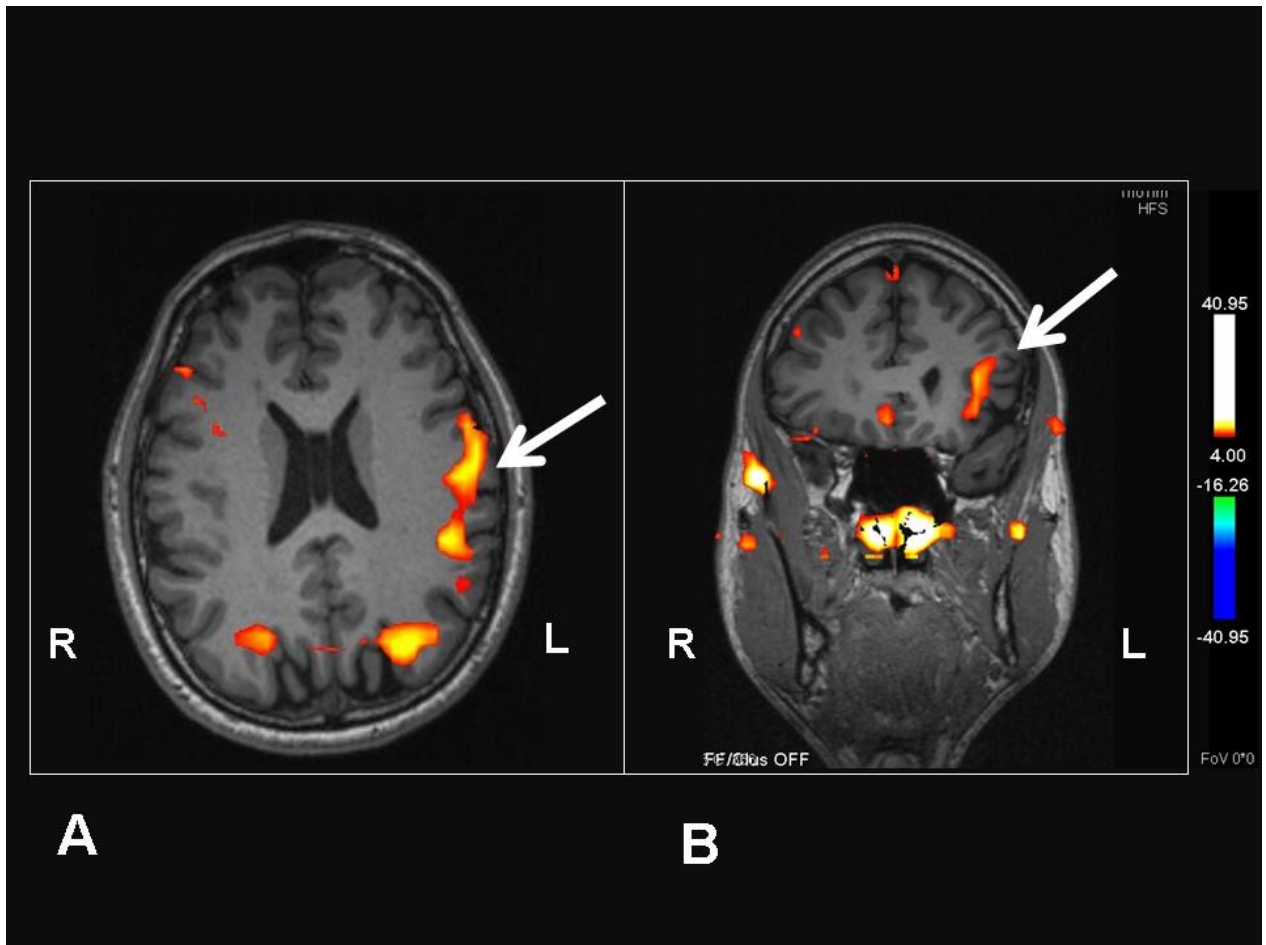
Slika 14. Poremećaj figuralne memorije kod bolesnika sa epilepsijom desnog (nedominantnog) temporalnog režnja (test crtanja *Rey-Osterieth*-ove figure).

Ukratko, na osnovu dosadašnjih iskustava centara koji se bave hirurškim lečenjem epilepsija mogu se izdvojiti sledeći faktori rizika za nastanak postoperativnog verbalnog memorijskog deficita: **i)** leva temporalna resekcija (operacija dominantne hemisfere); **ii)** adekvatna funkcija ipislateralnog hipokampusa (visok

stepen preoperativne verbalne memorije, normalam neuroradiološki nalaz ipsilateralnog hipokampus); **iii**) insuficijentan funkcionalni kapacitet kontralateralnog hipokampus; **iv**) veličina resekcije; **v**) hirurgija u starijoj životnoj dobi i **vi**) kasniji početak epilepsije [221, 222].

5.2.4. PIVZ kao lateralizacioni znaci za nedominantnu hemisferu

Podaci u literaturi koji se odnose na lateralizujući značaj PIVZ su delimično kontroverzni. Većina radova ističe vezu PIVZ sa nedominantnom hemisferom. S druge strane jedan broj studija i prikaza slučajeva isključuje lateralizujući značaj ovih semioloških znakova. Tako je npr. za periiktakno pijenje vode (PPV) u više studija pokazana veza ovog vegetativnog znaka sa nedominantnom hemisferom. U studiji Musilove i sar. je pokazano da se PPV javlja kod 79% bolesnika sa TLE iz nedominantne hemisfere ($p=0,046$) i kod 87% napada iz nedominantne hemisfere ($p=0,003$). U istoj studiji je pokazano da se kod 9 od 10 bolesnika (90%) sa kombinacijom dva različita PIVZ, napadi javljaju iz nedominantne hemisfere. S druge strane, u studiji Janszky-og i sar. nije bilo statistički značajne razlike u pojavi PIVS u odnosu na dominantnost hemisfera. Naime, PIVZ su opservirani kod 40/85 bolesnika sa epilepsijom nedominantnog temporalnog režnja i kod 40/80 bolesnika sa epilepsijom dominantnog temporalnog režnja ($p=0,6$).



Slika 15. fNMR lokalizacija govornih zona kod desnorukog pacijenta sa levostranom TLE. Aksijalni presek zone za receptivni govor (A) i koronarni presek zone za ekspresivni govor (B) pokazuju funkcionalnu aktivaciju na levoj strani (bele strelice).

U našem istraživanju, analiza lateralizacionog značaja je pokazala da se PIVZ češće javljaju kod napada iz nedominantne hemisfere, ali nije bilo statistički značajne razlike (41,7% vs. 40,8%; $p=0,776$). Ova razlika postaje izraženija ukoliko se analiza svede samo na bolesnike sa TLE, ali i dalje ne dostiže statističku značajnost (64,3% vs. 47,1%; $p=0,175$). Takodje, ni udružena pojava PIVZ nije bila statistički značajno češća kod bolesnika sa epilepsijom nedominantne hemisfere. Naime, ukoliko se uzme u obzir svih 26 bolesnika sa pojavom više od jednog PIVZ kod kojih je bilo moguće odrediti da li se radi o

epilepsiji dominantne ili nedominantne hemisfere, udružena pojava PIVZ je bila prisutna kod 13/76 bolesnika sa epilepsijom iz nedominantne i kod 13/84 bolesnika sa epilepsijom iz dominantne hemisfere ($p=0,8322$). Kada se iz navedenih kombinacija isključe bolesnici sa postiktalnim brisanjem nosa, onda ova razlika postaje nešto izraženija u pravcu nedominantne hemisfere, ali je i dalje bez statističkog značaja (11/76 vs. 6/84; $p=0,1982$).

Analiza pojedinačnih PIVZ kod 160 bolesnika sa fokalnom epilepsijom je pokazala da nijedan od 10 analiziranih znakova nije dostigao statistički značajnu razliku iako je većina (izuzev iktalne urgencije mokrenja) bila zastupljena češće kod napada iz nedominantne hemisfere.

Tabela 50. Lateralizacioni značaj "retkih" PIVZ kod naših ispitanika sa fokalnom epilepsijom uz korekciju u odnosu na iktalni govor ($n=160$).

	Dominantna hem. (n=73)	Nedominantna hem. (n=87)	Ukupno (n=160)	p
Periiktalno pijenje vode	1 (1,4%)	7 (8,1%)	8 (5%)	0.0718
Iktalna urgencija mokrenja	1 (1,4%)	2 (2,3%)	3 (1,9%)	1.00
Iktalno povraćanje	1 (1,4%)	2 (2,3%)	3 (1,9%)	1.00
Iktalno pljuvanje	1 (1,4%)	2 (2,3%)	3 (1,9%)	1.00

Ukoliko se odnos napada iz dominantne i nedominantne hemisfere koriguje, tako što se tri bolesnika sa napadima iz dominantne hemisfere kod kojih je registrovan iktalni govor, shvate kao bolesnici sa epileptogenom zonom u nedominantnoj hemisferi ($d/n=76/84 \rightarrow d/n=73/87$), onda se uočavaju dve stvari. Prvo, razlika u učestalosti javljanja periiktalnog pijenja vode kod napada iz dominantne i nedominantne hemisfere se približava statističkoj značajnosti ($p=0,0718$) u korist

nedominantne hemisfere. Drugo, iktalna urgencija mokrenja je češće prisutna kod bolesnika sa napadima iz nedominantne hemisfere mada razlika nije statistički značajna ($p=1,00$) (**Tabela 50**).

Dakle, odsustvo statistički značajne razlike može da se objasni i relativno malim brojem ispitanika sa pojedinim PIVZ, naročito tzv. "retkim" vegetativnim znacima, kao što su periiktalno pijenje vode, iktalno pljuvanje, iktalno povraćanje i iktalna urgencija mokrenja.

5.2.5. Postiktalno brisanje nosa kao motorni lateralizacioni znak

Medju svim analiziranim PIVZ, postiktano brisanje nosa (PBN) predstavlja jedinstven vegetativni znak po tome što može da se posmatra i kao unilateralna motorna manifestacija epileptičkog napada. U ranije publikovanim radovima pokazano je da je PBN fenomen koji se javlja kod fokalnih epilepsija, na prvom mestu TLE [228]. Pretpostavka je da je PBN posledica iktalne aktivacije ANS, posebno amigdale, koja kao rezultat ima pojačanu nazalnu sekreciju [229]. Tokom oporavka stanja svesti, pacijenti na to reaguju brisanjem nosa najčešće jednom rukom. Po pravilu, radi se o ruci ipsilateralnoj epileptičnom fokusu, kao rezultat postiktalne kontralateralne slabosti ili negleka [230]. Na taj način, PBN je definisan i kao postiktalni, ipsilateralni motorni lateralizujući znak. Tako je u jednoj studiji pokazano da se unilaterarno PBN javlja kod 53% bolesnika sa TLE; unutar 60 s od početka napada. Kod 92% bolesnika kod kojih se javilo, unilaterarno PBN je bilo ipsilateralno epileptogenoj zoni. Posebno zanimljiva opservacija je bila ta da 19% bolesnika briše nos više puta istom rukom u toku jednog (unutar 60 s od početka) napada i da se u 100% slučajeva radilo o ruci ipsilateralnoj epileptičnom fokusu [228]. Slična učestalost PBN kod bolesnika sa TLE je pokazana i u drugim studijama, sa ipsilateralnim javljanjem kod 90% bolesnika. PBN je opisana i kod 10-30% bolesnika sa ekstratemporalnim

(uglavnom frontalnim) epilepsijama, ali nikada kod bolesnika sa generalizovanim epilepsijama ili psihogenim neepileptičkim napadima [145].

I u našem radu, analizirali smo lateralizujući značaj PBN kao motornog znaka. Kod bolesnika sa TLE, PBN je bilo prisutno kod 38% ispitanika. Statistički značajno češće, ispitanici su koristili ruku ipilateralnu epileptičnom fokusu, u odnosu na kontralateralnu ruku ili korišćenje obe ruke (21% vs. 9% vs. 7%). Na taj način smo potvrdili da PBN predstavlja lako uočljivu manifestaciju epileptičkog napada, koja pruža korisne informacije u vidu ipsilateralne lateralizacije epileptogene zone kod bolesnika sa TLE.

5.3. Lokalizacioni značaj PIVZ

Uprkos svim potencijalnim ograničenjima, analiza iktalne semiologije predstavlja izuzetno koristan metod u evaluaciji bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom. Do sada je nebrojano puta pokazano da se lobarna dijagnoza fokalnih epilepsija može postaviti najpre na osnovu kliničkih manifestacija napada.

5.3.1. Koncept simptomatogene zone

Simptomatogena zona je onaj deo korteksa koji aktiviran epileptičnim pražnjenem dovodi do produkcije tipičnih iktalnih simptoma i znakova. Koncept simptomatogene zone je inicijalno postavljen pionirskim radom J.H. Jacksona u XIX veku. On je bio prvi koji je definisao lokalizacioni značaj iktalnih simptoma i znakova kod bolesnika sa fokalnom epilepsijom. Njegove kliničke opservacije i autopsijske studije pružile su dokaze o ulozi cerebralnog korteksa u motornim funkcijama i epilepsiji, a njegova definicija epilepsije iz 1873. god. i danas zvuči aktuelno: "*Epilepsija je naziv za povremeno, iznenadno, ekscesivno, brzo i*

lokalizovano pražnjenje u sivoj masi" [231]. Sve do objavljivanja otkrića elektroencefalografije od strane Bergera 1929 god., lokalizacija u hirurgiji epilepsije se bazirala isključivo na određivanju mesta simptomatogene zone. Krajem XIX veka, Macewen i Bennett su izvodili prve operacije epilepsije, tako što su granice resekcije određivali uglavnom na osnovu simptomatologije napada [232, 233]. U drugoj polovini XX veka analizi semiologije napada dat je prvorazredni značaj u radovima Bancauda i Talairacha. Oni su smatrali da je redosled sekvenci epileptičkih napada krucijalan za rekonstrukciju anatomskog porekla epileptičkog pražnjenja. Metodičan opis simptoma i znakova, sa sekvencijalnom analizom njihovog javljanja, doveo je do definisanja sindromskih obrazca napada koji je postao glavna tema većine Bancaudovih publikacija [234].

S druge strane, nemaju svi iktalni simptomi i znaci podjednak lokalizacioni značaj. Za što precizniju lokalizaciju simptomatogene zone najvažniji su inicijalni simptomi i znaci, naročito ukoliko su posledica pražnjenja u strogo definisanim kortikalnim regionima. Takvi su na primer, auditivna aura, lokalizovana utrnulost jedne ruke ili polovine lica ili vizuelna aura. Suprotno, simptom kao što je osećaj strujanja kroz čitavo telo može se sresti u sklopu epileptičnih napada poreklom iz različitih kortikalnih regiona. Dugo se verovalo da je simptomatogena zona mesto početka napada. Medjutim, od suštinskog značaja je saznanje da se simptomatogena i epileptogena zona uglavnom ne preklapaju. U studijama sa stimulacionim tehnikama je pokazano da je najveći deo ljudskog korteksa "nem" i da ne produkuje nikakve simptome kada se stimuliše. Čak i u "elokventnim" delovima korteksa električna stimulacija mora imati određene karakteristike u pogledu intenziteta, trajanja i frekvencije, kako bi se izazvali klinički simptomi. Takodje, različiti delovi "elokventnog" korteksa imaju različiti prag nadražaja za produkciju simptoma. To znači da najveći broj epileptičnih pražnjenja započinje u nemim delovima korteksa i da do kliničkih simptoma dolazi samo kada ta pražnjenja stignu do aktuelne simptomatogene zone. Takodje, to objašnjava zašto

iktalna pražnjenja iz različitih kortikalnih regiona mogu da se prezentuju identičnim simptomima i znacima [235].

5.3.2. PIVZ i TLE

U populaciji odraslih bolesnika, PIVZ su po pravilu opisivani u sklopu TLE [128, 168]. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju da se se PIVZ statistički značajno češće javljaju kod bolesnika sa TLE u odnosu na sve druge fokalne epilepsije (50,0% vs. 23,2%; $p=0,001$). Analiza pojedinačnih PIVZ je pokazala da statistički najveći lokalizacioni značaj za TLE imaju postiktalno brisanje nosa ($p=0,008$), periiktalno pijenje vode ($p=0,035$) i hipersalivacija ($p=0,048$).

Analiza lokalizacione vrednosti PIVZ unutar populacije ispitanika sa TLE je pokazala češće javljanje kod MTLE u odnosu na LTLE, ali nije bilo statistički značajne razlike (51,2% vs. 42,1%; $p=0,474$). Analiza distribucije PIVZ u odnosu na kliničke podtipove TLE je pokazala tendenciju ka češćem javljanju PIVZ kada je epileptogena zona bliža mezijalnim strukturama temporalnog režnja, ali nije bilo statistički značajne razlike (60,6% kod M, 46,3% kod ML, 40,0% kod L i 33,3% kod TP; $p=0,417$).

Naši nalazi predstavljaju kliničku potvrdu činjenice da su pojedine strukture mezijalnih temporalnih regiona, kao npr. hipokampus i amigdala, istovremeno i sastavni deo centralne autonomne mreže i da je pojava PIVZ tokom napada u sklopu TLE u stvari posledica zahvaćenosti ovih struktura epileptičnim pražnjenjem. Praktični značaj ovakvih nalaza ogleda se u mogućnosti da se analizom semiologije napada pouzdano postavi dijagnoza lobarnog epileptičnog sindroma. Drugim rečima, podatak o javljanju PIVZ tokom fokalnog epileptičnog napada ukazuje na verovatnu TLE. Izostanak statistički značajnih razlika u odnosu

na potencijalnu lokalizaciju simptomatogene zone unutar samog temporalnog režnja, najverovatnije je posledica postojanja epileptogene mreže unutar temporalnog režnja i brze propagacije iktalne aktivnosti na veći deo temporalnog režnja u ranoj fazi napada, o čemu će nešto više reći biti kasnije u diskusiji [236].

5.4. PIVZ i etiologija TLE

Hipokampalna skleroza (HS) kao ekskluzivna patološka lezija hipokampusa, predstavlja najčešći uzrok ne samo MTLE i TLE uopšte, već uopšte svih fokalnih epilepsija u populaciji odraslih bolesnika [15, 16, 17]. U našem istraživanju je pokazano da je od 170 bolesnika sa fokalnom epilepsijom, čak 69 (40,6%) imalo kao epileptogenu leziju HS. Uzimajući u obzir samo bolesnike sa TLE (106), odnosno sa MTLE (84) onda su ti procenti još veći (65,1% kod TLE, odnosno 82,1% kod MTLE).

5.4.1. Hipokampalna vs. ekstrahipokampalna epilepsija

U evaluaciji odraslih bolesnika sa fokalnom epilepsijom, razlikovanje hipokampalne od ekstrahipokampalne epilepsije ima višestruki značaj. Prvo, bolesnici sa hipokampalnom epilepsijom kao najčešću epileptogenu leziju imaju upravo hipokampalnu sklerozu. Zatim, kod ovih bolesnika je česta farmakorezistencija na primenu antiepileptika i na nju treba misliti još u inicijalnoj fazi lečenja. Na kraju, bolesnici sa MTLE uzrokovanom hipokampalnom sklerozom spadaju u grupu najčešće uspešno hirurški lečenih bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom [237].

U jednoj studiji sa dubokim elektrodama pokazano je da je 71,4% bolesnika sa HS imalo epigastričnu auru i isto toliko bolesnika oroalimentarne automatizme sa ili

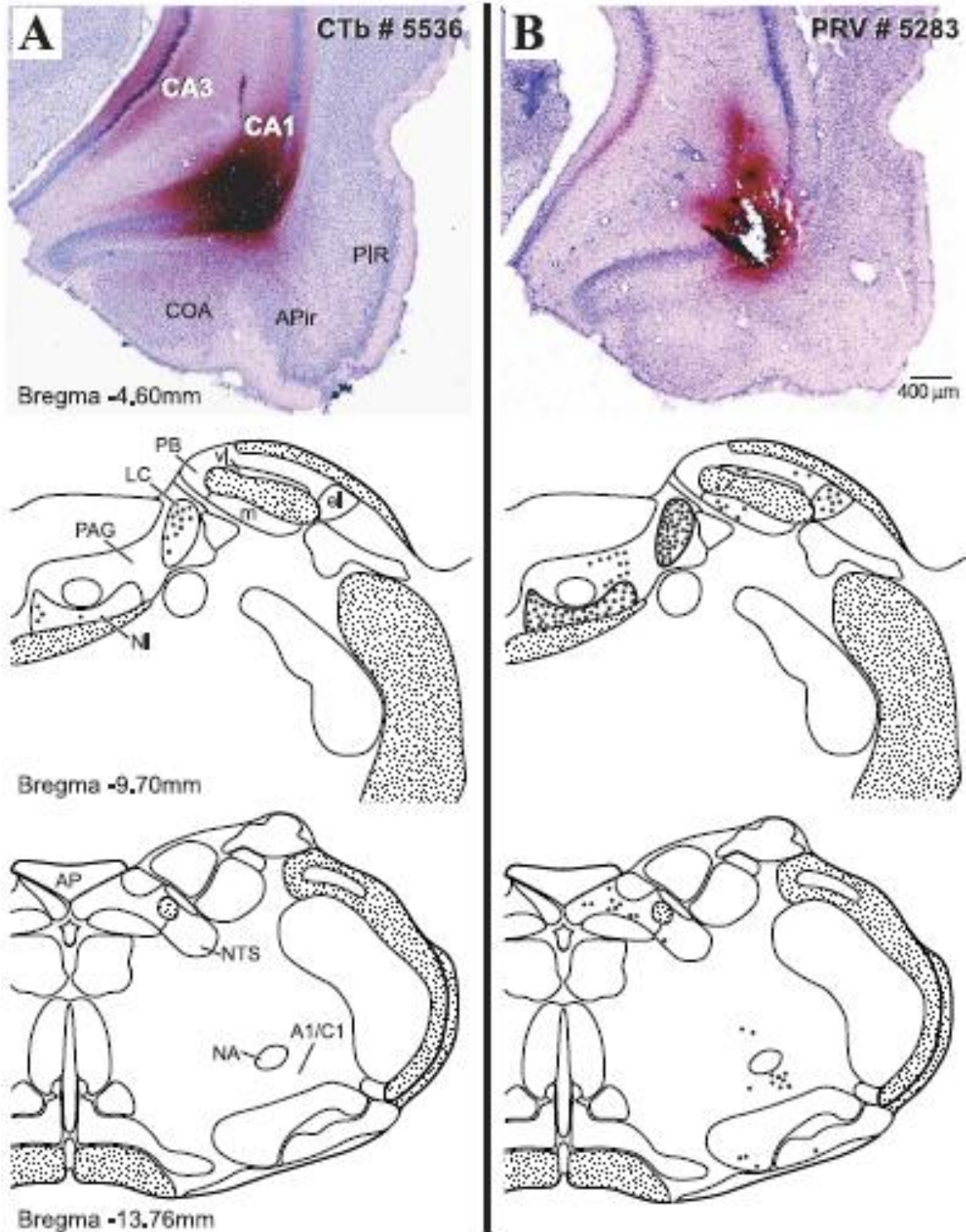
bez iktalne distonije. S druge strane, nijedan pacijent sa ekstrahipokampalnom epilepsijom temporalnog režnja različite etiologije, nije imao epigastričnu auru, a kao najčešće semiološke znake su imali ranu motornu zahvaćenost (uključujući i iktalnu distoniju) kontralateralne ruke [50].

Polazeći od značaja koji ima rano prepoznavanje mezijalne temporalne epilepsije uzrokovane hipokampalnom sklerozom, u našem istraživanju smo analizirali učestalost javljanja PIVZ u odnosu na prirodu epileptogene lezije kod TLE (etiologija TLE). Analiza je pokazala da su se PIVZ statistički značajno češće javljali kod bolesnika sa hipokampalnom sklerozom u odnosu na sve druge uzroke zajedno (58,8% vs. 34,2%; $p=0,015$). Ovaj nalaz smatramo izuzetno značajnim zbog toga što može da usmeri neuroradiološka i invazivna EEG ispitivanja u pravcu MTLE uzrokovane HS, čak i kada su inicijalni neuroradiološki nalazi uredni.

5.4.2. Direktna veza hipokampusa sa ANS

Uzimajući u obzir to da HS predstavlja patološko-anatomske supstrat bolesti hipokampusa i njegove uloge u inicijaciji epileptičkih napada u sklopu TLE, postavlja se pitanje odakle tako snažna veza hipokampusa sa pojavom PIVZ. Već je više puta do sada spomenuto mesto i uloga hipokampusa u okviru CAM. Međutim, ono što bi želeli da istaknemo na ovom mestu jeste mogućnost da postoji direktna povezanost hipokampusa sa autonomnim jedrima moždanog stabla. Naime, pre nekoliko godina je objavljena jedna studija koja je imala za cilj da objasni efekat stimulacije nervusa vagusa na popravljavanje memorijskih funkcija, kako kod pacova, tako i kod ljudi sa farmakorezistentnom epilepsijom. Pacovima je u CA1 hipokampusa ubrizgavana β -subjedinica toksina kolere (CTb) ili svinjski herpes virus (pseudorabies virus-PRV), koji mogu da se koriste kao markeri retrogradnog transneuralnog transporta. Posle četiri dana, CTb i PRV su

zahvatili visceralni deo *nc. tractusa solitarii*, u okviru koga je najveći deo toksina, odnosno virusnih partikula bio u noradrenergičkim jedrima. Takodje, ovaj CTb i PRV su bili prisutni i u drugim autonomnim jedrima moždanog stabla, uključujući parabrahijalna jedra i *locus coeruleus*. Selektivnom primenom imunotoksina, pokazano je da su na ovom putu glavna relejna jedra zapravo noradrenergička jedra *locus ceruleus* i holinergički neuroni medijalnog septuma. Na ovaj način je dokazana multisinaptička veza hipokampusa sa *nc. tractus solitarii* (**Slika 16**) [238].



Slika 16. Uporedni prikaz zahvaćenosti pojedinih struktura moždanog stabla posle ubrizgavanja CTb (A) ili PRV (B) u CA1 sektor hipokampusa. LC-locus coeruleus; NTS-nc. tractus solitarii; PAG-periakveduktalna siva masa; [238].

5.4.3. *Da li postoji amigdalarna epilepsija?*

Koncept amigdalarne epilepsije je postavljen tokom 80-tih godina prošlog veka, u radovima Wiesera, paralelno sa ekspanzijom invazivnog video-EEG monitoringa u sklopu prehirurške evaluacije [239, 240]. Naime, analizirane su semiološke karakteristike bolesnika sa MTLE, za koje je putem dubokih elektroda dokazano da iktalno pražnjenje počinje u amigdalarnom jedru. Kao osnovne semiološke karakteristike izdvojena je pojava iktalnog straha, bolnih gastričnih senzacija, tahikardije i ubrzanog disanja, bledila i izražajne facijalne ekspresije, pa čak i agresivnog ponašanja. Takođe, uočeno je da REM faza spavanja, dramatično povećava pojavu šiljaka u regiji amigdale. Čitav koncept amigdalarne epilepsije sa njenim semiološkim karakteristikama, objašnjen je zapravo snažnim vezama koje amigdala ima sa orbitofrontalnim i temporopolarnim korteksom [241]. Značaj ovih nalaza ogleda se na prvom mestu u tome, što bi kod bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom, terapija izbora mogla biti selektivna stereotaksična amigdalotomija, uz poštedu hipokampusa i samim tim značajno manjim rizikom od nastanka postoperativnog memorijskog deficita, pogotovu kod bolesnika sa dominantnom MTLE.

Polazeći od ovih nalaza, iz podgrupe bolesnika kod kojih smo u dosadašnjoj analizi etiologiju označili kao hipokampalna skleroza, izdvojili smo 9 bolesnika kod kojih je neuroradiološki nalaz nedvosmisleno ukazivao na displastične promene u amigdalarnoj regiji (AD) uz uredan izgled hipokampusa. Analizirajući zatim, distribuciju javljanja PIVZ kod bolesnika sa HS i AD, uočili smo statistički visoko značajnu razliku u vidu češćeg javljanja PIVZ kod bolesnika sa lezijom hipokampusa u odnosu na bolesnike sa lezijom amigdale (66,1% vs. 11,1%; $p=0,0027$) (**Tabela 51**).

Tabela 51. Učestalost javljanja PIVZ kod bolesnika sa hipokampalnom sklerozom (HS) i displazijom amigdale (AD).

			PIVZ		Ukupno
			ne	da	
Etiologija	HS	Broj	20	39	59
		%	33,9%	66,1%	100.0%
	AD	Broj	8	1	9
		%	88,9%	11,1%	100.0%
Svega		Broj	28	40	68
		%	41.2%	58.8%	100.0%

$p=0.0027$

Kako objasniti ovu razliku u ispoljavanju PIVZ?

Pored već spomenutih funkcionalnih veza amigdale sa orbitofrontalnim i temporopolarim korteksom, i naši nalazi ukazuju na to da pojedine strukture mezijalnog temporalnog režnja imaju različite uloge u okviru centralne autonomne mreže. Naime, aktivacija hipokampusa posreduje u pojavi različitih vegetativnih simptoma i znakova, dok zahvaćenost amigdale iktalnim pražnjenjem dovodi do snažne emocionalne reakcije u okviru MTLE [242].

5.5. Koncept temporalne epileptogene mreže

U poslednjih dvadesetak godina prikupljen je veliki broj značajnih dokaza, prvenstveno na animalnim eksperimentalnim modelima, ali i kliničkih nalaza, koji govore u prilog postojanja specifičnih kortikalnih i supkortikalnih neuronskih mreža u genezi i ekspresiji kako fokalnih, tako i generalizovanih epilepsija [243].

5.5.1. Šta je epileptogena mreža?

Epileptogena mreža predstavlja funkcionalno i anatomski povezane i bilateralno reprezentovane, populacije kortikalnih i supkortikalnih moždanih struktura i regiona u kojima aktivnost u jednom delu utiče na aktivnost u svim ostalim delovima mreže. Esencijalni značaj ovakve definicije ogleda se u činjenici da je epileptogena neuronska mreža kao jedna funkcionalna celina odgovorna za kliničke i elektrofiziološke fenomene kojima se karakteriše epilepsija. Pojedine strukture ove neuronske mreže, međusobno funkcionalno i anatomski povezane, su odgovorne za pojavu napada i postojanje epilepsije kao bolesti. S druge strane, nezavisno od toga, propagacija epileptičkog napada može biti varijabilno ekstenzivna i može zahvatiti bilo koji moždani region ili strukturu koja je anatomski povezana sa primarnom epileptogenom mrežom. Drugim rečima, propagacija epileptičkog napada može obuhvatiti mnogo više regiona u odnosu na strukture koje čine mrežu [236].

Važan zaključak koji proističe iz ovakvih tvrdnji jeste da svaki prekid u mreži u strukturnom smislu, ili modifikacija aktivnosti mreže putem električnog, biohemijskog ili metaboličkog uticaja u bilo kom delu mreže, može da izmeni ekspresiju epileptičkih napada i njihovu pojavu. Međutim, u cilju postizanja pune kliničke remisije nije dovoljan samo prekid u bilo kom delu mreže, već je potrebno uklanjanje onog dela mreže koji je odgovoran za sam početak i rano širenje epileptičkog napada [244].

5.5.2. Mezijalna temporalna (limbička) mreža

Dosadašnji rezultati koji proističu iz ekstenzivnog proučavanja kod mnogobrojnih bolesnika sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom, ukazuju na postojanje

nekoliko specifičnih epileptogenih mreža. Mreža o kojoj postoji najviše informacija je ona koja leži u osnovi najčešće farmakorezistentne epilepsije, a to je *mezijalna temporalna ili limbička* mreža. Ova epileptogena mreža se sastoji iz sledećih struktura: hipokampus, amigdala, entorinalni korteks, lateralni temporalni neokorteks i ekstratemporalne strukture kao što su medijalni talamus i donji frontalni režanj. Niz činjenica koje podržavaju hipotezu o postojanju i značaju mezijalne temporalne mreže proističe iz mnogobrojnih kliničkih opservacija, zatim intrakranijalnih EEG studija, funkcionalnih neuroradioloških snimaka i rezultata pojedinih (različitih) operativnih postupaka [245].

Hipoteza o postojanju epileptogene mreže je najviše podržana nalazima dobijenim putem invazivnog EEG snimanja [246]. Pošto čitava epileptogena mreža učestvuje u ekspresiji iktalne aktivnosti, inicijalna epileptička aktivnost može biti varijabilne lokalizacije od napada do napada unutar jedne mreže. Ova inicijalna epileptična aktivnost nije suštinski zona iktalnog početka, zato što se "početak" može prikazati u različitim delovima mreže. Potencijalno objašnjenje za ovu pojavu leži u pretpostavci da se unutar epileptogene zone nalazi više manjih, nezavisnih i međusobno tesno povezanih zona iktalnog početka [247]. To je razlog što iktalna aktivnost može biti različite morfologije na samom početku napada, kada se EEG registruje uvek u jednom istom delu mreže [248]. Međutim, uprkos ovoj varijabilnosti u ranim električnim obrascima, kod većine pacijenata je klinička ekspresija napada (semiologija) stereotipna, što predstavlja ključni dokaz da epileptogena mreža predstavlja jedinstvenu funkcionalnu celinu odgovornu za pojavu epileptičkih napada [249]. Drugim rečima, kliničko ispoljavanje napada se odigrava kao posledica epileptične aktivnosti u čitavoj mreži.

Kako objasniti izvesnu varijabilnost u kliničkom ispoljavanju napada kod nekih bolesnika sa fokalnom epilepsijom?

Kao i pojava sekundarne generalizacije kod fokalnih napada, *varijabilnost* u semiologiji napada je posledica propagacije epileptične aktivnosti. Kao što smo već ranije istakli, napadi se mogu proširiti u bilo koji deo mozga (unilateralno, bilateralno, kortikalno ili supkortikalno) sa kojim postoje anatomske veze, a koji ne mora biti deo same epileptogene mreže, niti učestvovati u genezi i podržavanju epileptične aktivnosti *per se* [250]. Na primer, iako formalno model mezijalne temporalne epileptogene mreže ne uključuje i CAM, danas postoje mnogobojni dokazi o funkcionalnoj povezanosti pojedinih vegetativnih struktura sa mezijalnim strukturama temporalnog režnja o čemu je već bilo reči.

5.5.3. Temporalna epileptogena mreža i evolucija PIVZ

Kao što smo već istakli, nemaju svi simptomi i znaci epileptičkog napada podjednak lokalizacioni značaj. Takodje, značajno je spomenuti da veći lokalizacioni značaj imaju oni simptomi koji se javljaju u najranijoj fazi napada, tj na samom početku napada (aura) [235]. Medjutim, čak i tada donošenje zaključaka na osnovu posmatranja izolovanih simptoma i znakova može biti pogrešno. Na primer, činjenica da se epigastrična aura najčešće javlja kod MTLE ne znači nužno da je simptomatogena zona meziotemporalno kod svake epilepsije sa epigastričnom aurom. Tako je u nekim radovima pokazano da stimulacija prednjeg insularnog korteksa dovodi do viscerosenzitivnih i visceromotornih fenomena sličnih onima kakvi se vidjaju kod MTLE. Ovi nalazi su objašnjeni postojanjem visceralne mreže izmedju insule i mezijalnih struktura temporalnog režnja [199]. Slične veze postoje i sa frontalnim odnosno fronto-orbitalnim korteksom. Upravo postojanje ovako širokih veza izmedju insularnog, mezijalnog

temporalnog i orbitofrontalnog korteksa objašnjava činjenicu da se epigastrična aura može javiti i kod ekstratemporalnih epilepsija [42, 251].

Na koji način je moguće povećati lokalizacioni značaj epigastrične aure?

Tačno utvrđivanje mesta porekla (simptomatogene zone) za svaku iktalnu manifestaciju zahtevalo bi invazivno EEG snimanje sa pokrivanjem širokih kortikalnih regiona dubokim i subduralnim elektrodama, što tehnički nije jednostavno, niti je dostupno mnogim centrima. S druge strane, pažljiva analiza iktalne semiologije, odnosno evolucije simptoma i znakova može u značajnoj meri da poveća lokalizacioni značaj epigastrične aure. Tako je na primer pokazano da je evolucija epigastrične aure u automotorni napad visoko specifična za TLE. S druge strane, u istoj studiji je evolucija epigastrične aure u tonični napad vidjena kod 66% bolesnika sa frontalnom epilepsijom, a evolucija epigastrične aure u klonični napad kod 66% bolesnika sa postcentralnom epilepsijom. Još važnije, evolucija EA u tonični ili klonični napad, nije uočena kod bolesnika sa TLE [131]. Dakle, ovi nalazi ukazuju da analiza evolucije iktalne semiologije ima veliki značaj u lokalizovanju epileptogene zone.

Naše istraživanje je pokazalo da je udruženo javljanje epigastrične aure i PIVZ bilo prisutno kod 18,8% bolesnika sa fokalnom epilepsijom, odnosno PIVZ su se češće javljali kod bolesnika koji su imali EA, ali ova razlika nije bila statistički značajna (49,2% vs. 35,2%; $p=0,071$). Udružena pojava EA i PIVZ nije imala lateralizacioni značaj u odnosu na dominantnost hemisfere ($p=0,954$), ali je statistički značajno češće bila prisutna kod bolesnika sa TLE u odnosu na ETLE (28,3% vs. 1,8%; $p=0,0001$). Zanimljivo, svi ispitanici sa TLE koji su imali udruženu pojavu EA i PIVZ, imali su zapravo sindrom MTLE. Pozitivni prediktivni značaj udruženog javljanja EA i PIVZ za MTLE je iznosio 96,77%, odnosno bolesnici sa udruženim javljanjem EA i PIVZ imaju skoro 22 puta veću šansu za MTLE od bilo kod drugog epileptičnog sindroma.

Udružena pojava EA i PIVZ se statistički značajno češće javlja kod bolesnika sa TLE koji imaju HS u odnosu na sve druge uzroke (39,7% vs. 7,9%; $p=0,0001$). Pozitivni prediktivni značaj udruženog javljanja EA i PIVZ za HS je iznosio 96,67%, odnosno bolesnici sa TLE kod kojih se udruženo javljaju EA i PIVZ, imaju skoro 28 puta veću šansu da imaju HS od bilo kog drugog uzroka epilepsije.

5.6. Fokalne epilepsije i PIVZ: rezime naših rezultata

Kompleksna veza koja postoji između epileptične aktivnosti i centralne autonomne mreže za posledicu ima čestu aktivaciju i/ili inhibiciju pojedinih funkcija autonomnog nervnog sistema, kako tokom generalizovanih tako i tokom parcijalnih epileptičnih napada. Raznovrsni vegetativni fenomeni koji se tom prilikom javljaju mogu varirati u intenzitetu, od vrlo diskretnih i jedva uočljivih tek tokom naknadne detaljne analize video-EEG zapisa, pa sve do vrlo dramatičnih poremećaja kardio-respiratornih funkcija koji mogu čak i životno da ugroze pacijenta [252]. Takođe, predominacija vegetativnih simptoma i znakova mogu često da navedu na pogrešnu dijagnozu neepileptičkih epizoda i stanja [253, 254]. Na kraju, primena antiepileptičkih lekova onda kada je dijagnoza epilepsije nesumljiva, može u manjoj ili većoj meri da utiče na vegetativne funkcije [255, 256]. Upravo zbog svega navedenog, pojava vegetativnih manifestacija tokom epileptičkih napada uvek zahteva pažljivu analizu, korektnu interpretaciju i adekvatnu procenu njihovog potencijalnog značaja [121]. Našim istraživanjem smo obuhvatili samo one vegetativne znake koje je bilo moguće uočiti analizom iktalnog video/audio zapisa. Tako, neki autonomni znaci kao npr. disanje i srčana aktivnost nisu analiziarni, iako su neke studije pokazale postojanje lateralizacionog i lokalizacionog značaja izmene srčane funkcije tokom napada

[257]. Analiza ovih vegetativnih znakova, čiji značaj može biti posmatrana i u kontekstu povećanog rizika od iznenadne smrti bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom, zahteva primenu dodatnih tehnoloških mera, pa ove vegetativne funkcije ostaju kao predmet potencijalnog istraživanja u nekim budućim studijama.

5.6.1. Učestalost javljanja PIVZ kod fokalnih epilepsija

Naše istraživanje je pokazalo da su PIVZ česta klinička manifestacija napada kod bolesnika sa fokalnom epilepsijom. Oko, 40% naših ispitanika je imalo pojavu nekog od PIVZ tokom epileptičkog napada. Najčešći pojedinačni PIVZ su bili postiktalno brisanje nosa i periiktalni kašalj. Od tzv. retkih PIVZ najčešće smo uočili pojavu periiktalnog pijenja vode.

5.6.2. Lateralizacioni značaj PIVZ

Uprkos mnogim navodima iz savremene literatiure [155, 165, 168, 172] da su PIVZ semiološki znaci koji ukazuju na prisustvo EZ u nedominantnoj hemiferi, naši rezultati ukazuju na to da se PIVZ, slično kao i u studiji Janszky-og i sar. [128], javljaju sa skoro podjednakom učestalošću kod napada iz nedominantne, kao i kod napada iz dominantne hemisfere. Ukoliko se posmatra samo podgrupa bolesnika sa TLE, onda razlika u distribuciji PIVZ rasze u korist nedominantne hemisfere, ali i dalje ne dostiže statistički značajnu razliku. Drugim rečima, kod bolesnika sa sindromom TLE, PIVZ mogu da posluže samo kao dodatni ("pomoćni") lateralizacioni znak koji ukazuje na moguće prisustvo EZ u nedominantnijoj hemisferi, ali njihov izolovan značaj, van konteksta drugih semioloških znakova, nije u potpunosti pouzdan. S druge strane, najčešći pojedinačni PIVZ, postiktalno brisanje nosa, može da se posmatra i kao motorni lateralizacioni znak [144]. Kao postiktalni motorni lateralizacioni znak, brisanje nosa

se statistički značajno češće izvršava rukom ipsilateralnom u odnosu na lokalizaciju EZ.

5.6.3. Lokalizacioni značaj PIVZ

Analiza lokalizacionog značaja, pokazala je da se PIVZ statistički značajno češće javljaju kod bolesnika sa TLE u odnosu na sve druge lokalizaciono zavisne sindrome. Unutar populacije bolesnika sa TLE, postoji tendencija ka češćem javljanju PIVZ ukoliko je EZ bliža mezijalnim strukturama temporalnog režnja. Od svih analiziranih PIVZ, najveći lokalizacioni značaj za TLE imaju postiktalno brisanje nosa, periiktalno pijenje vode i hipersalivacija.

5.6.4. Etiologija fokalnih epilepija i PIVZ

Analiza učestalosti javljanja PIVZ u odnosu na prirodu epileptogene lezije kod TLE (etiologija TLE) je pokazala statistički značajno češće javljanje PIVZ kod bolesnika sa hipokampalnom sklerozom (HS) u odnosu na sve druge uzroke zajedno. Ipak, ovakav nalaz treba posmatrati i u kontekstu činjenice da je prisustvo PIVZ češće kod bolesnika kod kojih je EZ bliža mezijalnim strukturama temporalnog režnja, a da je najčešći pojedinačni uzrok MTLE upravo HS.

5.6.5. Dijagnostički značaj evolucije autonomnih fenomena

Pojava epigastrične aure (EA) i PIVZ tokom epileptičkog napada može da se shvati i kao evolucija vegetativnih simptoma u iktalne i postiktalne vegetativne znake. Udruženo javljanje EA kao najčešćeg vegetativnog simptoma i drugih

PIVZ, uočeno je kod oko 1/5 naših ispitanika sa fokalnom epilepsijom. Svi bolesnici sa udruženom pojavom EA i PIVZ su imali sindrom MTLE, što znači da je specifičnost ovog nalaza u našoj studiji bila 100%. Analiza koeficijenta verovatnoće ("odds ratio") je pokazala da bolesnici sa udruženim javljanjem EA i PIVZ imaju 22 puta veću šansu da imaju MTLE od bilo kog drugog epileptičnog sindroma i 28 puta veću šansu da imaju kao epileptogenu leziju hipokampalnu skelrozu, od bilo kog drugog uzroka epilepsije.

5.7. Epilepsija i autonomni nervni sistem: značaj našeg istraživanja

Vegetativni simptomi i znaci tokom epileptičkog napada predstavljaju svojevrsni prirodni eksperiment koji pruža jedinstven uvid u funkcionisanje autonomnog nervnog sistema. Aktuelna literatura još uvek ne pruža potpuni uvid u značaj PIVZ kod bolesnika sa fokalnim epilepsijama, posebno TLE. Razvoj savremene tehnologije kao što je video-EEG telemetrija, omogućio je na prvom mestu, definisanje različitih vegetativnih manifestacija tokom epileptičkih napada kod različitih fokalnih epileptičkih sindroma, ali i neepileptičkih napada [258]. Upravo primena video-EEG monitoringa predstavlja tehnološku osnovu, a detaljna analiza video/audio zapisa epileptičkih napada metodološku osnovu našeg istraživanja.

Primarni cilj našeg rada je bio da se utvrdi učestalost javljanja i raznovrsnost PIVZ, kao i da se definiše lokalizacioni i lateralizacioni značaj PIVZ kod bolesnika sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom. Smatramo da rezultati našeg istraživanja predstavljaju doprinos boljem kliničkom sagledavanju i ranom prepoznavanju epilepsije temporalnog režnja, na prvom mestu sindroma MTLE [254]. Značaj ovih saznanja se ogleda prvenstveno u davanju dugoročne prognoze terapijskog ishoda, boljem definisanju terapijskih i dijagnostičkih strategija i ranoj selekciji dobrih kandidata za hirurško lečenje.

Drugo, rezultati našeg rada doprinose boljem uvidu u tipove vegetativnih znakova koji se mogu uočiti jednostavnom opservacijom (ili analizom video snimka) epileptičkog napada, što je od značaja je za bolju diferencijalnu dijagnozu prema neepileptičnim stanjima koja se mogu manifestovati vegetativnom simptomatologijom. Uprkos činjenici da vegetativne manifestacije nisu retke, što smo pokazali i u našem istraživanju, u kliničkoj praksi se one često previde usled skolnosti lekara da se fokusiraju na motorne i automotorne manifestacije epileptičkog napada. Tendencija ka pogrešnoj dijagnozi je naročito prisutna u situacijama u kojima vegetativni znaci dominiraju nad drugim manifestacijama epileptičkih napada [259]. Propust u dijagnostikovanju epileptičnih sindroma u okviru kojih dominiraju vegetativne manifestacije, za posledicu može imati neadekvatna i skupa ispitivanja, kao i primenu neadekvatnih terapijskih postupaka. Na žalost, posledice mogu biti ozbiljne u vidu pojave epileptičkog statusa, teških trauma, pa čak i iznenadne smrti pacijenta [260, 261].

Treće, naše istraživanje predstavlja doprinos razumevanju koncepta epileptogene mreže ("epileptogenic network") kao patofiziološkoj osnovi farmakorezistentnih fokalnih epilepsija. Analiza semiologije epileptičkih napada koja podrazumeva hronološki tok javljanja pojedinačnih simptoma i znakova i njihovu evoluciju, može biti od značaja za uvid u delove epileptogene mreže odgovorne za pojavu „ranih“ simptoma i znakova kao i puteve dalje propagacije epileptične aktivnosti [236, 247]. Vegetativni znaci kao deo kliničke slike napada kod sindroma MTLE upućuju na funkcionalnu vezu mezijalnih struktura temporalnog režnja sa autonomnim nervnim sistemom i značajnu ulogu CAM u propagaciji epileptičke aktivnosti. Očekuje se da buduće studije koje bi dalje korelisale video-EEG nalaze sa neuroradiološkim i neuropatološkim nalazima, pruže bolji uvid u mesto i ulogu autonomnog nervnog sistema kao dela tzv. epileptogene mreže za koju se danas smatra da leži u osnovi fokalnih farmakorezistentnih epilepsija. Značaj ovih

saznanja leži prvenstveno u činjenici da neki vegetativni fenomeni mogu uticati na dalji morbiditet, pa čak i mortalitet kod pacijenata sa farmakorezistentnom epilepsijom [150, 262].

Na kraju, buduće studije treba da pruže mogućnost boljeg uvida u mehanizme generisanja i propagacije epileptičkih napada što može imati veliki značaj za precizniju lobarnu dijagnozu fokalnih epilepsija, za rano prepoznavanje bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom, za bolju procenu rizika od pojave eventualnih fatalnih komplikacija i za definisanje bolje terapijske strategije uključujući i hirurško lečenje.

6. ZAKLJUČCI

Zaključci našeg istraživanja sprovedenog u Centru za epilepsije, Klinike za neurologiju KCS-a, na grupi od 170 bolesnika sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom su sledeći:

1. Kod 170 bolesnika sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom, analizom video zapisa napada, utvrdili smo pojavu nekog od PIVZ kod 40,6% ispitanika;
2. Ukupno je identifikovano 10 različitih PIVZ od kojih su najčešći postiktalno brisanje nosa (28,8%) i periiktalni kašalj (12,9%). Od tzv. "retkih" PIVZ (do 5% ispitanika), najčešće je registrovano periiktalno pijenje vode (4,7%);
3. Učestalost javljanja PIVZ je bila približno jednaka kod bolesnika muškog i ženskog pola (39% vs. 42%; $p=0,689$). Takođe, starost bolesnika je bila slična u odnosu na prisustvo, odnosno odsustvo PIVZ ($35,62\pm 10,71$ god. vs. $34,02\pm 11,37$; $p=0,357$);
4. Analiza lateralizacionog značaja, pokazala je da se PIVZ javljaju češće kod napada iz nedominantne hemisfere, pri čemu nađena razlika nije dostigla statističku značajnost (41,7% vs. 40,8%; $p=0,776$). Ukoliko se analizom obuhvate samo bolesnici sa TLE, razlika postaje izraženija u korist nedominantne hemisfere, ali i dalje ne dostiže statističku značajnost (64,3% vs. 47,1%; $p=0,175$);

5. Od svih uočenih PIVZ, jedino postiktalno brisanje nosa može da se posmatra i kao motorni lateralizacioni znak. Upotreba ipsilateralne ruke u odnosu na lateralizaciju epileptogene zone, statistički je značajno češća u odnosu na upotrebu kontralateralne ili obe ruke (20,8% vs. 9,4% vs. 7,7%; $p=0,002$);
6. Analiza lokalizacionog značaja, pokazala je da se PIVZ statistički značajno češće javljaju kod bolesnika sa TLE u odnosu na sve druge fokalne, odnosno ekstratemporalne epilepsije (50,0% vs. 23,2%; $p=0,001$);
7. Analiza pojedinačnih PIVZ je pokazala da statistički najveći lokalizacioni značaj za TLE imaju postiktalno brisanje nosa ($p=0,008$), periiktalno pijenje vode ($p=0,035$) i hipersalivacija ($p=0,048$);
8. Analiza lokalizacione vrednosti PIVZ unutar populacije ispitanika sa TLE je pokazala češće javljanje kod MTLE u odnosu na LTLE, ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost (51,2% vs. 42,1%; $p=0,474$);
9. Analiza distribucije PIVZ u odnosu na kliničke podtipove TLE je pokazala tendenciju ka češćem javljanju PIVZ kada je iktalna simptomatogena zona bliža mezijalnim strukturama, ali nije bilo statistički značajne razlike (60,6% kod M, 46,3% kod ML, 40,0% kod L i 33,3% kod TP; $p=0,417$);
10. Analiza učestalosti javljanja PIVZ u odnosu na prirodu epileptogene lezije kod TLE (etiologija TLE) je pokazala statistički značajno češće javljanje PIVZ kod bolesnika sa hipokampalnom sklerozom u odnosu na sve druge uzroke zajedno (58,8% vs. 34,2%; $p=0,015$);

11. Udruženo javljanje epigastrične aure (EA) i PIVZ je bilo prisutno kod 18,8% bolesnika sa fokalnom epilepsijom. S druge strane, PIVZ su se češće javljali kod bolesnika koji su imali EA, ali ova razlika nije bila statistički značajna (49,2% vs. 35,2%; $p=0,071$);
12. Udružena pojava EA i PIVZ nije imala lateralizacioni značaj u odnosu na dominantnost hemisfere ($p=0,954$), ali je statistički značajno češće bila prisutna kod bolesnika sa TLE u odnosu na ETLE (28,3% vs. 1,8%; $p=0,0001$). Zanimljivo, svi ispitanici sa TLE koji su imali udruženu pojavu EA i PIVZ, imali su sindrom MTLE;
13. Pozitivni prediktivni značaj udruženog javljanja EA i PIVZ za MTLE je iznosio 96,77%, odnosno bolesnici sa udruženim javljanjem EA i PIVZ imaju skoro 22 puta veću šansu za MTLE od bilo kod drugog epileptičnog sindroma;
14. Udružena pojava EA i PIVZ se statistički značajno češće javlja kod bolesnika sa TLE koji imaju HS u odnosu na sve druge uzroke (39,7% vs. 7,9%; $p=0,0001$);
15. Pozitivni prediktivni značaj udruženog javljanja EA i PIVZ za HS je iznosio 96,67%, odnosno bolesnici sa TLE kod kojih se udruženo javljaju EA i PIVZ, imaju skoro 28 puta veću šansu da imaju HS od bilo kog drugog uzroka epilepsije;

7. LITERATURA

1. Hauser WA, Hersdorffer DH. Epilepsy: frequency, causes, and consequences. New York: Demos Press, 1990.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for a revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
3. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256-1262.
4. Theodore W.H. Distinguishing lateral temporal neocortical and mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Curr* 2004; 4: 55-56.
5. Murray CJL, Lopez AD, eds. Global comparative assessment in the health sector; disease burden, expenditures, and intervention packages. Geneva: World Health Organisation, 1994.
6. World Health Organization. Neurological disorders public health challenges. Chapter 3. Neurological disorders, a public health approach. 3.2. Epilepsy. *World health organization* 2006:56-69.
7. Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997; 120: 339-377.
8. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683-1700.
9. Salmenpera TM, Duncan JS. Imaging in Epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(Suppl 3): 2-10.
10. Elger CF, von Oertzen J. MRI in Presurgical Evaluation of Epilepsy In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E (eds). *The Treatment of Epilepsy*. Oxford: Blackwell Publishing 2004: 640-651.
11. McBride MC, Bronrtein KS, Bennett B, Erba G, Pilcher W, Berg MJ. Failure of standard magnetic resonance imaging in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1998; 55: 346-348.
12. von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernandez G, Elger CE. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 643-647.
13. Vattipally VR, Bronen RA. MR imaging of epilepsy: strategies for successful interpretation. *Neuroimag Clin N Am* 2004;14: 373-400.
14. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004;3:663-672.

15. Sperling M, Wilson C, Engel J. Magnetic resonance imaging in intractable partial epilepsy: correlative studies. *Ann Neurol* 1986; 20: 57-62.
16. Blumcke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's Horn Sclerosis: A Maldevelopmental Disorder Associated with Temporal Lobe Epilepsy. *Brain Pathol* 2002; 12(2): 199-211.
17. Popović Lj. Značaj aktivacije bazalnih ganglija za propagaciju i terminaciju napada kod epilepsije temporalnog režnja: video-EEG studija. Završni akademski specijalistički rad, Medicinski fakultet, Beograd 2011.
18. Raymond AA, Fish DR, Sisodiya S, Alsanjari M, Stevens J, Shorvon SD. Association of hippocampal sclerosis with cortical dysgenesis in patients with epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 1841-4.
19. Olivier A. Surgery of mesial temporal epilepsy. In: Shorvon SD, Dreifuss F, Fish D, Thomas D, eds. *The Treatment of Epilepsy*. Oxford: Blackwell Science, 1996: 689-98.
20. Baulac M, De Grissac N, Hasboun D, Oppenheim C, Adam C, Arzimanoglou A, Semah F, Lehericy S, Clemenceau S, Berger B. Hippocampal developmental changes in patients with partial epilepsy: magnetic resonance imaging and clinical aspects. *Ann Neurol* 1998; 44: 223-233.
21. Gates JR, Cruz-Rodriguez R. Mesial temporal sclerosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl 3): S55-66.
22. Elwes RD, Dunn G, Binnie CD, Polkey CE. Outcome following resective surgery for temporal lobe epilepsy: a prospective follow up study of 102 consecutive cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(11):949-52.
23. Duvernoy HM. *The Human Hippocampus: Functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI*. Third edition, Springer 2005.
24. de Lanerolle NC et al. A Retrospective Analysis Of Hippocampal Pathology In Human Temporal Lobe Epilepsy: Evidence For Distinctive Patient Subcategories. *Epilepsia* 2003; 44(5): 677-687.
25. Bronen RA, Cheung G, Charles JT, et al. Imaging findings in hippocampal sclerosis: correlation with pathology. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12: 933-940.
26. Bronen RA et al. Regional Distribution of MR Findings in Hippocampal Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1193-1200.
27. Berkovic SF, Andermann F, Olivier A et al. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991; 29: 175-82.
28. Gowers WR. *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases*. London: J and A Churchill, 1881: 309.
29. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia*. 1993; 34 Suppl 1: S37-53.

30. Sloviter RS. The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1994;35:640-654.
31. Lothman EW, Bertram EH 3rd, Stringer JL. Functional anatomy of hippocampal seizures. *Prog Neurobiol.* 1991;37(1):1-82.
32. Bekenstein JW, Lothman EW. Electrophysiological characterization of associational pathway terminating on dentate gyrus granule cells in the rat. *Hippocampus.* 1991 Oct;1(4):399-404.
33. Lothman EW, Williamson JM. Rapid kindling with recurrent hippocampal seizures. *Epilepsy Res* 1993;14(3):209-20.
34. Sato M. Kindling: An experimental model of epilepsy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2008; 36(4): 440–441.
35. Lüders H, et al. Semiological Seizure Classification. *Epilepsia* 1998; 39(9): 1006-1013.
36. Wieser HG, Muller RU. Neocortical temporal seizures. In: H.G. Wieser and C.E. Elger (Eds), *Presurgical Evaluation of Epileptics: Basis, Techniques, Implications.* Berlin: Springer-Verlag 1987: 252-266.
37. Wieser HG. Mesial Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45(6): 695-714.
38. Duncan J, Fish DR, Shorvon SD. *Clinical Epilepsy.* Edinburgh: Churchill Livingstone 1995.
39. Taylor DC, Lochery M. Temporal lobe epilepsy: origin and significance of simple and complex auras. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:673–681.
40. Kramer RE, Bracht KA. Abdominal Auras. In: Lüders H, Noachtar S (ed). *Epileptic Seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology.* Churchill Livingstone 2000: 329-335.
41. Gupta AK, Jeavons PM, Hughes RC, Covanis A. Aura in temporal lobe epilepsy: clinical and electroencephalographic correlation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 1079-1083.
42. Palmini A, Gloor P. The localizing values of auras in partial seizures: A prospective and retrospective study. *Neurology* 1992; 42: 801-808.
43. Williams LB, Thompson EA, Lewis DV. Intractable complex partial seizures: the initial ‘motionless stare’ and outcome following temporal lobectomy. *Neurology* 1987; 37: 1255-1258.
44. Kotagal P, Lüders H, Morris HH, et al. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology* 1989; 39: 196-201.
45. Chassoux F., et al. Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. *Brain.* 2004; 127(1): 164-74.
46. Sokić D. Klasifikacija epileptičkih napada i epileptičkih sindroma. *Klinička i eksperimentalna neurologija* 1996; 1(2): 101-120.

47. Kotagal P, Luders HO, Williams G, Nichols TR, McPherson J. Psychomotor seizures of temporal lobe onset: Analysis of symptom clusters and sequences. *Epilepsy Research* 1995; 20: 49-67.
48. Muniari C, Stoffels C, Bossi L, Bonis A, Talairach J, Bancaud J. Automatic activities during frontal and temporal lobe seizures: are they the same? In: Dam M, Gram L, Penry JK (eds). *Advances in Epileptology: XIIth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press 1981: 287-291.
49. Shorvon S. Introduction to Epilepsy Surgery and its Presurgical Assessment. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E (eds). *The Treatment of Epilepsy*. Oxford: Blackwell Publishing 2004: 579-598.
50. Gil-Nagel A, Risinger MW. Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997; 120: 183-192.
51. Scott CA et al. Presurgical evaluation of patients with epilepsy and normal MRI: role of scalp video-EEG telemetry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 69-71.
52. Williamson PD, French JA, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 1993;34: 781-787.
53. Sadler RM, Lemieux JF, Blume WT. Potential fields of anterior temporal spikes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 58: P47-P48 (abstract).
54. Ebersole JS, Wade PB. Spike voltage topography identifies two types of frontotemporal epileptic foci. *Neurology* 1991; 41: 1425-1433.
55. Holmes MD, Dodrill CB, Ojemann GA, Wilensky AJ, Ojemann LM. Outcome following surgery in patients with bitemporal interictal epileptiform patterns. *Neurology* 1997;48:1037-1040.
56. Sadler RM and Blume W T. Significance of bisynchronous spike-waves in patients with temporal lobe spikes. *Epilepsia* 1989;30: 143-146.
57. Ebersole JS, Pacia SV. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns. *Epilepsia* 1996; 37: 386-399.
58. Burgerman RS, Sperling MR, French JA et al. Comparison of mesial versus neocortical onset temporal lobe seizures: neurodiagnostic findings and surgical outcome. *Epilepsia* 1995; 36: 662-670.
59. Reiher J, Beaudry M, Leduc CP. Temporal intermittent rhythmic delta activity (TIRDA) in the diagnosis of complex partial epilepsy: sensitivity, specificity and predictive value. *Can J Neurol Sci* 1989; 16: 398-401.
60. Geyer JD et al. Significance of interictal temporal lobe delta activity for localization of the primary epileptogenic region. *Neurology* 1999; 52: 202-205.
61. Gambardella A, Gotman J, Cendes F, Andermann F. Focal intermittent delta activity in patients with mesiotemporal atrophy: a reliable marker of the epileptogenic focus. *Epilepsia* 1995;36:122-129.

62. Klass D. Electroencephalographic manifestations of complex partial seizures. In: Penry JK and Daly DD (Eds), *Advances in Neurology*. Vol. 11. *Complex Partial Seizures and Their Treatment*. New York: Raven Press. 1975:113-140
63. Lieb J, Dasheiff R, Engel J. Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 822-837.
64. Foldvary N et al. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 2022-2028.
65. Geiger LR, Harner RN. EEG patterns at the time of focal seizure onset. *Arch Neurol* 1988;35:276-286.
66. Blume WT, Young GB, Lemieux JF. EEG morphology of partial epileptic seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 57: 295-302.
67. Kaibara M, Blume W T. The postictal electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;70:99-104.
68. Sharbrough FW. Scalp-recorded ictal patterns in focal epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:262-267.
69. Gil-Nagel A, Risinger MW. Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997; 120: 183-192.
70. Foldvary N, Lee N, Thwaites G et al. Clinical and electrographic manifestations of lesional neocortical temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1997; 49: 757-763.
71. Spencer S, Williamson P, Bridgers S, et al. Reliability and accuracy of localization by scalp ictal EEG. *Neurology* 1985;35:1567-1575.
72. Risinger M, Engel J, Van Ness P, et al. Ictal localization of temporal lobe seizures with scalp/sphenoidal recordings. *Neurology* 1989; 39:1 288-1293.
73. Blume W T, Kaibara M. The start-stop-start phenomenon of subdurally recorded seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 86: 94-99.
74. Atalla N, Abou-Khalil B, Fakhoury T. The start-stop-start phenomenon in scalp-sphenoidal recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 98: 9-13.
75. Walczak T, Radtke R, Lewis D. Accuracy and interobserver reliability of scalp ictal EEG. *Neurology* 1992; 42: 2279-2285.
76. Quesney LF, Risinger MW, Shewmon DA. Extracranial EEG evaluation. In: J. Engel, Jr. (ed), *Surgical Treatment of the Epilepsies*, second edition. New York: Raven Press. 1993: 173-195.
77. Sirven JI, Liporace JD, French JA, et al. Seizures in temporal lobe epilepsy. I. Reliability of scalp sphenoidal ictal recording. *Neurology* 1997; 48: 1041-1046.
78. Blum D. Prevalence of bilateral partial seizure foci and implications for electroencephalographic telemetry monitoring and epilepsy surgery. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 329-336.

79. Haut SR, Legatt AD, O'Dell C, et al. Seizure lateralization during EEG monitoring in patients with bilateral foci: the cluster effect. *Epilepsia* 1997; 38: 937-940.
80. Sadler M, Desbiens R. Scalp EEG in Temporal Lobe Epilepsy Surgery. *Can J Neurol Sci* 2000; 27(Suppl 1): 22-28.
81. Morgan CLI, Ahmed Z, Kerr MP. Social deprivation and prevalence of epilepsy and associated health usage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 13-17.
82. Kramer G. Broadening the Perspective: treating the Whole Patient. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl 5): 16-22.
83. Hauser WA, Annegers JF, Elveback LR. Mortality in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1980; 21: 399-412.
84. Brown SW. Sudden death and epilepsy: clinical review. *Seizure* 1992; 1: 71-3.
85. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet* 2008; 7: 1021-31.
86. Forsgren L. Epidemiology and Prognosis of Epilepsy and its Treatment. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E (eds). *The Treatment of Epilepsy*. Oxford: Blackwell Publishing 2004: 21-42.
87. Sokić D, Janković S, Vojvodić N. Od ispravnog prepoznavanja do dobrog lečenja epilepsije. U: Kostić V, Apostolski S (ur). *Lekcije dekade mozga*. Medicinski fakultet, Beograd, 2001:146-203.
88. Kwan P, Brodie M. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-319.
89. Pellock JM. Treatment of epilepsy in the new millennium. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 129-138.
90. Cramer JA, French J. Quantitative assessment of seizure severity for clinical trials: a review of approaches to seizure components. *Epilepsia* 2001; 42: 119-129.
91. Kwan P, Brodie M. Effectiveness of First Antiepileptic Drug. *Epilepsia* 2001; 42(10): 1255-1260.
92. Shorvon SD. The temporal aspects of prognosis in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1984; 47: 1157-65.
93. Lhatoo SD, Sander JW, Shorvon SD. The dynamics of drug treatment in epilepsy: an observational study in an unselected population based cohort with newly diagnosed epilepsy followed up prospectively over 11-14 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001; 71: 632-637.
94. Engel JJr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B. Practice Parameter: Temporal Lobe and Localized Neocortical Resections for Epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:741-751.

95. Lhatoo SD, Solomon JK, McEvoy A, Kitchen ND, Shorvon SD, Sander JW. A prospective study of the requirement for and the provision of epilepsy surgery in the United Kingdom. *Epilepsia* 2003; 44: 673-676.
96. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-318.
97. Engel J Jr. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996;334:647-52.
98. Polkey CE. Clinical outcome of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol* 2004;17:173-178.
99. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain*. 2004;127:2018-2030.
100. Berg AT, Langfitt JT, Spencer SS, Vickrey BG. Stopping antiepileptic drugs after epilepsy surgery: a survey of U.S. epilepsy center neurologists. *Epilepsy Behav*. 2007;10:219-222.
101. Ryvlin P. Beyond Pharmacotherapy: Surgical Management. *Epilepsia* 2003;44(Suppl. 5):23-28.
102. Luders HO, Awad I. Conceptual considerations. In: Luders HO (ed). *Epilepsy surgery*. New York, Raven Press 1992: 51-62.
103. Brazdil M, Vojtech Z. Semiinvazivni a invazivni video-EEG. In Brazdil M, Hadač J, Marusič P (eds). *Farmakorezistentni epilepsie*. Triton 2004: 88-101.
104. Shorvon S. Introduction to Epilepsy Surgery and its Presurgical Assessment. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E (eds). *The Treatment of Epilepsy*. Oxford: Blackwell Publishing 2004: 579-598.
105. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683-1700.
106. Lüders H, Noachtar S, Burgess RC. Semiologic Classification of Epileptic Seizures. In: Lüders H, Noachtar S (ed). *Epileptic Seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology*. Churchill Livingstone 2000: 263-285.
107. So EL. Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset. *J Clin Neurophysiol* 2006;23: 353-357.
108. Marks WJ, Laxer KD. Semiology of Temporal Lobe Seizures: Value in Lateralizing the Seizure Focus. *Epilepsia* 1998; 39(7): 721-726.
109. Serles W, Caramanos Z, Lindinger G, Pataria E, Baumgartner C. Combining Ictal Surface-Electroencephalography and Seizure Semiology Improves Patient Lateralization in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(12): 1567-1573.
110. Cascino GD, Andermann F, Berkovic SF, Kuzniecky RI, Sharbrough FW, Keene DL, et al. Gelastic seizures and hypothalamic hamartomas: evaluation of patients undergoing chronic intracranial EEG monitoring and outcome of surgical treatment. *Neurology* 1993;43:747-750.

111. Koubeissi MZ, Bergey GK, Jouny C, Franaszczuk P. Analysis of dynamics of parietal cingulate seizures with secondary mesial temporal involvement [abstract]. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 8:29.
112. O'Brien TJ, Mosewich RK, Britton JW, So EL, Cascino GD, Sharbrough FW III. The accuracy of seizure semiology in localizing and lateralizing frontal and temporal lobe seizures [abstract]. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl 6):113.
113. Rathke KM, Schauble B, Fessler JA, So EL. Reliability of seizure semiology in multifocal epilepsy [abstract]. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 3): A214.
114. Fogarasi A, Jokeit H, Faveret E, Janszky J, Tuxhorn I. The effect of age on seizure semiology in childhood temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 638–643.
115. Kotagal P, Luders HO, Williams G, Nichols TR, McPherson J. Psychomotor seizures of temporal lobe onset: Analysis of symptom clusters and sequences. *Epilepsy Research* 1995; 20: 49-67.
116. Rugg-Gunn FJ, Harrison NA, Duncan JS. Evaluation of the accuracy of seizure descriptions by the relatives of patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2001; 43: 193–199.
117. Deacon C, Wiebe S, Blume WT, McLachlan RS, Young GB, Matijevic S. Seizure identification by clinical description in temporal lobe epilepsy: how accurate are we? *Neurology* 2003; 61: 1686-1689.
118. So EL, Fisch BJ. Drug withdrawal and other activating techniques. In: Engel J, Pedley TA, (eds). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Vol 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 1021-1027.
119. Zhou D, Wang Y, Hopp P, Kerling F, Kirchner A, Pauli E, et al. Influence on ictal seizure semiology of rapid withdrawal of carbamazepine and valproate in monotherapy. *Epilepsia* 2002; 43: 386–393.
120. Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, Mattson RH. Ictal effects of anticonvulsant medication withdrawal in epileptic patients. *Epilepsia* 1981; 22: 297–307.
121. Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord* 2001; 3:103–116.
122. Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 988–1001.
123. Bromfield EB. Somatosensory, special sensory and autonomic phenomena in seizures. *Semin Neurol* 1991; 11: 91-99.
124. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992; 42: 1727-1731.
125. Ostrowsky K, Isnard J, Ryvlin P, et al. Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 681-686.

126. Van Buren JM, Bucknam CA, Pritchard WL. Autonomic representation in the human orbito-temporal cortex. *Neurology* 1961; 11: 214-224.
127. Cechetto DF. Central representation of visceral function. *Fed Proc* 1987; 46: 17-23.
128. Janszky J, Fogarasi A, Toth V, Magalova V, Gyimesi C, Kovacs N, Schulz R, Ebner A. Peri-ictal vegetative symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 125-129.
129. Van Buren JM. The abdominal aura: a study of abdominal sensations occurring in epilepsy and produced by depth stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1963; 15: 1-19.
130. Catenoix H, Isnard J, Guenot M, Petit J, Remy C, Mauguiere F. The role of the anterior insular cortex in ictal vomiting: a stereotactic electroencephalography study. *Epilepsy Behav* 2008; 13(3): 560-563.
131. Henkel A et al. The Localizing value of the abdominal aura and its evolution: A study in focal epilepsies. *Neurology* 2002; 58: 271-276.
132. Kramer RE, Bracht KA. Abdominal auras. In: Lüders H, Noachtar S (ed). *Epileptic Seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology*. Churchill Livingstone 2000: 329-335.
133. So NK. Epileptic Auras. In: Wyllies E (ed): *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices*. Lippincott, Williams & Wilkins, 2011: 144-152.
134. Liporace JD, Sperling MR. Simple autonomic seizures. In: Engel Jr J, Pedley TA (eds). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 549-555.
135. Freeman R, Schachter SC. Autonomic epilepsy. *Semin Neurol* 1995;15:158-166.
136. Blumhardt LD, Smith PE, Owen L. Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. *Lancet* 1986; 1: 1051-1056.
137. Keilson MJ, Hauser WA, Magrill JP, et al. ECG abnormalities in patients with epilepsy. *Neurology* 1987; 37: 1624-1626.
138. Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, et al. Combined depth and subdural electrode investigation in uncontrolled epilepsy. *Neurology* 1990; 40: 74-79.
139. Kuba R, Vojvodic N, Tyrlikova I, et al. Ictal bradycardia and asystole in patients with focal epilepsy: a retrospective study. *Neurol pro praxi* 2011; 12(2): 37-40.
140. Wilder-Smith E. Complete atrio-ventricular conduction block during complex partial seizure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 734-736.
141. Reeves AL, Nollet KE, Klass DW, et al. The ictal bradycardia syndrome. *Epilepsia* 1996; 37: 983-987.
142. Mameli P, Mameli O, Tolu E, et al. Neurogenic myocardial arrhythmias in experimental focal epilepsy. *Epilepsia* 1988; 29: 74-82.

143. Bird JM. Hyperventilation and panic attacks. In: Engel JJ, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 2785-2790.
144. Leutmezer F, Serles W, Lehrner J, et al. Postictal nose wiping: a lateralizing sign in temporal lobe complex partial seizures. *Neurology* 1998; 51: 1175-1177.
145. Geyer J, Payne T, Faught E, et al. Postictal nose-rubbing in the diagnosis, lateralization, and localization of seizures. *Neurology* 1999; 52: 743-745.
146. Wennberg R. Electroclinical analysis of postictal noserubbing. *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 131-136.
147. Van Ness PC, Marotta J, Kucera A, et al. Postictal cough is a sign of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993; 43 (Suppl. 2): A273
148. Monod N, Peirano P, Plouin P, et al. Seizure-induced apnea. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 533: 411-420.
149. Singh B, al Shahwan A, al Deeb SM. Partial seizures presenting as life-threatening apnea. *Epilepsia* 1993; 34: 901-903.
150. Nashef L, Walker F, Allen P, et al. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 297-300.
151. Terrence CF, Rao GR, Perper JA. Neurogenic pulmonary edema in unexpected, unexplained death of epileptic patients. *Ann Neurol* 1981; 9: 458-464.
152. Nelson DA, Ray CD. Respiratory arrest from seizure discharges in limbic system. Report of cases. *Arch Neurol* 1968; 19: 199-207.
153. Devinsky O, Frasca J, Pacia SV, et al. Ictus emeticus: further evidence of nondominant temporal involvement. *Neurology* 1995; 45: 1158-1160.
154. Kramer RE, Luders H, Goldstick LP, et al. Ictus emeticus: an electroclinical analysis. *Neurology* 1988; 38: 1045-52.
155. Voss NF, Davies KG, Boop FA, et al. Spitting automatism in complex partial seizures: a nondominant temporal localizing sign? *Epilepsia* 1999; 40:114-116.
156. Cortes V, Landete L, Gomez E, et al. Partial simple vegetative crisis: importance of electroencephalographic findings. *Rev Neurol* 1997; 25: 1931-1933.
157. Zifkin B, Dravet C. Generalized convulsive seizures. In: Engel JJ, Pedley TA. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 567-577.
158. Rosenberg ML, Jabbari B. Miosis and internal ophthalmoplegia as a manifestation of partial seizures. *Neurology* 1991; 41: 737-739.
159. Afifi AK, Corbett JJ, Thompson HS, et al. Seizure-induced miosis and ptosis: association with temporal lobe magnetic resonance imaging abnormalities. *J Child Neurol* 1990; 5: 142-146.

160. Currier RD, Little SC, Suess JF, et al. Sexual seizures. *Arch Neurol* 1971; 25: 260-264.
161. Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, et al. Sexual automatisms in complex partial seizures. *Neurology* 1983; 33: 527-533.
162. Leutmezer F, Serles W, Bacher J, et al. Genital automatisms in complex partial seizures. *Neurology* 1999; 52: 1188-1191.
163. Klüver H, Bucy P. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch Neurol Psychiat* 1939; 42: 979-1000.
164. Mascia A, Di Gennaro G, Esposito V et al. Genital and sexual manifestations in drug-resistant partial epilepsy. *Seizure* 2005; 14: 133-138.
165. Baumgartner C, Groppe G, Leutmezer F, et al. Ictal urinary urge indicates seizure onset in the nondominant temporal lobe. *Neurology* 2000; 55: 432–434.
166. Blok BFM, Willemsen ATM, Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain* 1997; 120: 111-121.
167. Blok BFM, Sturms LM, Holstege G. Brain activation during micturition in women. *Brain* 1998; 121: 2033-2042.
168. Musilova K, Kuba R, Brazdil M, Tyrlicova I, Rektor I. Occurrence and lateralizing value of rare peri-ictal vegetative symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2010; 19: 372-375.
169. Fauser S, Wuwer Y, Gierschner C, Schulze-Bonhage A. The localizing and lateralizing value of ictal/postictal coughing in patients with focal epilepsies. *Seizure* 2004;13: 403–410.
170. Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Autonomic symptoms during childhood partial seizures. *Epilepsia* 2006; 47: 584–588.
171. Remillard GM, Andermann F, Gloor P, Olivier A, Martin JB. Waterdrinking as ictal behavior in complex partial seizures. *Neurology* 1982; 31: 117–124.
172. Trinka E, Walser G, Unterberger I, et al. Peri-ictal water drinking lateralizes seizure onset to the nondominant temporal lobe. *Neurology* 2003; 60: 873–876.
173. Schachter S. *Brainstorms: epilepsy in our words*. New York: Raven Press, 1993.
174. Berg AT, Berkovic S, Brodie MJ 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): 676–685.
175. Lee BI, Heo K, Kim JS, et al. Syndromic Diagnosis at the Epilepsy Clinic: Role of MRI in Lobar Epilepsies. *Epilepsia* 2002; 43(5): 496-504.
176. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.

177. Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, et al. Semiologic and Electrophysiologic Correlations in Temporal Lobe Seizures Subtypes. *Epilepsia* 2004; 45(12): 1590-1599.
178. Barba C, Barbati G, Minotti L et al. Ictal clinical and scalp-EEG findings differentiating temporal lobe epilepsies from temporal 'plus' epilepsies. *Brain* 2007; 130: 1957-1967.
179. Jin L, Inoue Y. Spontaneous periictal leaving behavior: a potential lateralizing sign in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1560–1565.
180. Oldfield, R.C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9(1): 97-113.
181. Ebner A, Dinner DS, Noachtar S, Luders H. Automatism with preserved responsiveness: A lateralizing sign in psychomotor seizures. *Neurology* 1995; 45: 61-64.
182. Koerner M, Laxer KD. Ictal speech, postictal language dysfunction, and seizure lateralization. *Neurology* 1988; 38: 634-636.
183. Horvath RA, Fogarasi A, Schulz R, et al. Ictal vocalizations occur more often in temporal lobe epilepsy with dominant (left-sided) epileptogenic zone. *Epilepsia* 2009; 50(6): 1542-1546.
184. Lux S, Kurthen M, Helmstaedter C, et al. The localising value of ictal consciousness and its constituent functions. *Brain* 2002; 125: 2691-2698.
185. Matijević M, Babić S. Značaj tehnika periiktalnog neuropsihološkog testiranja. II Simpozijum neuroloških medicinskih sestara-tehničara, Kopaonik, Knjiga apstrakata; 2011: 321.
186. Desmond JE, Sum JM, Wagner Ad et al. Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain* 1995; 118: 1411-1419.
187. Devinsky O. Effects of Seizures on Autonomic and Cardiovascular Function. *Epilepsy Curr* 2004; 4(2): 43-46.
188. Jackson JH. Selected writings of Hughlings Jackson. London: Hodder and Stoughton, 1931
189. Bard P. The central representation of the sympathetic system. *Arch Neurol Psychiatry* 1929;22:23041
190. Cechetto DF. Central representation of visceral function. *Fed Proc* 1987;46: 17-23
191. Reeves Al. Autonomic Activity in Epilepsy: Diagnostic Considerations and Implications. *J Epilepsy* 1997; 10: 111-116.
192. Devinsky O, D'Esposito M. *Neurology of cognitive and behavioral disorders.* : Oxford University Press, 2004: 336–351.
193. Van Buren JM. Some autonomic concomitant of ictal automatism: a study of temporal lobe attacks. *Brain* 1958; 81(4): 505-28.
194. Elliot DL, Linz DH, Kane JA. Electroconvulsive therapy. Pretreatment medical evaluation. *Arch Intern Med* 1982; 142(5): 979-81.

195. Devinsky O, Kelly K, Yacubian EMT, et al. . Postictal behavior: a clinical and subdural electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1994;51: 254–259.
196. Naritoku DK, Casebeer DJ, Darbin O.. Effects of seizure repetition on postictal and interictal neurocardiac regulation in the rat. *Epilepsia* 2003;44: 912–916.
197. Hirsch LJ, Lain AH, Walczak TS. Postictal Nosewiping Lateralizes and Localizes to the Ipsilateral Temporal Lobe. *Epilepsia* 1998; 39(9): 991-997.
198. Van Buren JM. The abdominal aura: a study of abdominal sensations occurring in epilepsy and produced by depth stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1963; 15: 1-19.
199. Isnard J, Guenot M, Ostrowsky K, et al. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 48: 614-623.
200. Hofman MA, Swaab DF. Sexual Dimorphism of the Human Brain: Myth and Reality. *Exp Clin Endocrinol* 1991; 98(2): 161-170.
201. Bolk L. *Hersenen en Cultuur*. Amsterdam, Scheltema en Holkema, 3rd Edn, 1932.
202. Swaab DF, Hofman MA. Sexual differentiation of the human hypothalamus: ontogeny of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. *Dev Brain Res* 1988; 44: 314-318.
203. Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ et al. Normal Sexual Dimorphism of the Adult Human Brain Assessed by In Vivo Magnetic Resonance Imaging. *Cereb Cortex* 2001; 11 (6): 490-497.
204. Nishizuka M, Arai Y. Sexual dimorphism in synaptic organization in the amygdala and its dependence on neonatal hormonal environment. *Brain Res* 1981; 212: 31-38.
205. Bao AM, Swaab DF. Sex Differences in the Brain, Behavior and Neuropsychiatric Disorders. *The Neuroscientist* 2010; 16(5) 550–565.
206. Janszky J, Schulz R, Janszky I, Ebner A. Medial temporal lobe epilepsy: gender differences. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:773–775.
207. Savic I, Engel J. Sex differences in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:910–912.
208. Dart AM, Du XJ, Kingwell BA. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2002;53:678–687.
209. Raisman G, Field PM. Sexual dimorphism in the neuropil of the preoptic area and its dependence on neonatal androgen. *Brain Res* 1973;54:1-29.
210. Remillard GM, Andermann F, Testa GF, et al. Sexual Ictal Manifestations predominate in women with temporal lobe epilepsy: A finding suggesting sexual dimorphism in the human brain. *Neurology* 1983; 33: 323-330.
211. Dobesberger J, Walser G, Unterberger I, et al. Genital automatisms: a video-EEG study in patients with medically refractory seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 777–780.

212. Hellige JB. Hemispheric Asymmetry. *Annual Review of Psychology* 1990; 41: 55-80.
213. Pavlović DM. *Neuropsihologija sa osnovama bihevioralne neurologije*. Kaligraf, Beograd, 2011.
214. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press, 4th Edition, 2004.
215. Knecht S, Drager B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Ringelstein EB, Henningsen H. Language lateralization in healthy right-handers. *Brain* 2000; 123: 74-81.
216. Desmond JE, Sum JM, Wagner AD, Demb JB, Shear PK, Glover GH, Gabrieli JDE, Morrell MJ. Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain* 1995; 118: 1411-1419.
217. Knecht S, Drager B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Floel A, Ringelstein EB, Henningsen H. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain* 2001; 124: 1657-1665.
218. Knecht S, Drager B, Floel A, Lohmann H, Breitenstein C, Deppe M, Henningsen H, Ringelstein EB. Behavioural relevance of atypical language lateralization in healthy subjects. *Brain* 2001; 124: 1657-1665.
219. Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PSF, Brewer CC, Perry HM, Morris GL, Mueller WM. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects. A functional MRI study. *Brain* 1999; 122: 2033-2045.
220. Knecht S. Does language lateralization depend on the hippocampus? *Brain* 2004; 127: 1217-1218.
221. Weber B, Wellmer J, Reuber R, Mormann F, Weis S, Urbach H, Ruhlmann J, Elger CE, Fernandez G. Left hippocampal pathology is associated with atypical language lateralization in patients with focal epilepsy *Brain* 2006; 129: 346-351.
222. Chelune GJ. Hippocampal adequacy versus functional reserve: predicting memory functions following temporal lobectomy. *Arch Clin Neuropsychol*. 1995; 10(5): 413-32.
223. Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy: a study in 140 patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43(1): 87-95.
224. Helmstaedter C, Reuber M, Elger CC. Interaction of cognitive aging and memory deficits related to epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2002; 52(1): 89-94.
225. Lassonde M, Sauerwein HC, Gallagher A, Thériault M, Lepore F. Neuropsychology: traditional and new methods of investigation. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 2): 9-13.
226. Baxendale S, Thompson P, Harkness W, Duncan J. The role of the intracarotid amobarbital procedure in predicting verbal memory decline after temporal lobe resection. *Epilepsia* 2007; 48(3): 546-52.

227. Detre JA. fMRI: applications in epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 4): 26-31.
228. Leutmezer F, Baumgartner C. Postictal signs of lateralizing and localizing significance. *Epileptic Disord* 2002; 4(1): 43-48.
229. Barron KD, Chokroverty S. Anatomy of the autonomic nervous system: brain and brainstem. In: Low PA, ed. *Clinical autonomic disorders*. Boston: Little, Brown, 1993:3-16.
230. Rolak LA, Rutecki P, Ashizawa T, Harati Y. Clinical features of Todd's epileptic paralysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 63-64.
231. Jackson JH. Convulsive spasms of the right hand and arm preceding epileptic seizures. *Med Times Gazette* 1863; 1: 110-111.
232. Macewen W. Tumor of the dura mater removed during life in a person affected with epilepsy. *Glasgow Med J* 1879; 12: 210.
233. Bennett AH, Godlee RJ. Excision of a tumour from the brain. *Lancet* 1884; 1: 1090-1091.
234. Bancaud J, Talairach J. Clinical semiology of frontal lobe seizures. *Adv Neurol* 1992; 57: 3-58.
235. Carreno M, Luders HO. General Principles of Presurgical Evaluation. In: Luders HO, Comair YG (eds). *Epilepsy Surgery*, Second edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 185-200.
236. Spencer S. Neural Networks in Human Epilepsy: Evidence of and Implications for Treatment. *Epilepsia* 2002; 43(3): 219-227.
237. Abou-Khalil B, Andermann E, Andermann F, Olivier A, Quesney Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions: excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia* 1993; 34: 878-83.
238. Castle M, Comoli E, Loewy AD. Autonomic brainstem nuclei are linked to the hippocampus. *Neuroscience* 2005;134(2): 657-69.
239. Wieser HG. Psychomotor seizures of hippocampal-amygdalar origin. In: Pedley TA, Meldrum BS, eds. *Recent advances in epilepsy*, 3. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986: 57-79.
240. Wieser HG. The phenomenology of limbic seizures. In: Wieser HG, Speckmann EJ, Engel J Jr, eds. *The epileptic focus*. London, Paris: John Libbey, 1987: 113-36.
241. Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy versus amygdalar epilepsy: late seizure recurrence after initially successful amygdalotomy and regained seizure control following hippocampectomy. *Epileptic Dis* 2000; 2(3): 141-152.
242. Gotman J, Levtova V. Amygdala-hippocampus relationships in temporal lobe seizures: a phase-coherence study. *Epilepsy Res* 1996; 25: 51-7
243. Gale K. Subcortical structures and pathways involved in convulsive seizure generation. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 264-277.
244. Talairach J, Bancaud J, Bonis A et al. Surgical therapy for frontal epilepsies. *Adv Neurol* 1992; 57: 707-32.

245. Spencer SS, Lamoureux DL. Invasive EEG evaluation for epilepsy surgery. In: Shorvon SD, Dreifuss FE, Fish DF, et al., eds. *The treatment of epilepsy*. Oxford: Blackwell, 1996: 562-588.
246. King D, Spencer SS. Invasive EEG in mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12: 32-45.
247. Nair DR, Mohamed A, Burgess R, Lüders H. A critical review of the different conceptual hypotheses framing human focal epilepsy. *Epileptic Disord* 2004; 6: 77-83.
248. Spencer SS, Guimaraes P, Katz A, et al. Morphological patterns of seizures recorded intracranially. *Epilepsia* 1992; 33: 537-545.
249. Hirsch LJ, Spencer SS, Williamson PD, et al. Comparison of bitemporal and unilateral epilepsy defined by depth EEG. *Ann Neurol* 1991; 30: 340-346.
250. Williamson PD, Spencer SS. Clinical and EEG features of complex partial seizures of extratemporal origin. *Epilepsia* 1986; 27(2): S46-63.
251. Fried I, Spencer DD, Spencer SS. The anatomy of epileptic auras: focal pathology and surgical outcome. *J Neurosurg* 1995; 83: 60-66.
252. Ficker DM, Cascino GD, Clements IP. Cardiac asystole masquerading as temporal lobe epilepsy. *Mayo Clin Proc* 1998;73(8):784-786.
253. Kaufmann H. Syncope. A neurologist's viewpoint. *Cardiol Clin* 1997;15(2):177-94.
254. Sokić D, Nikić P, Vojvodić N, Milivojević D, Janković S. *Gubitak svesti: Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti*. Srpsko lekarsko društvo, Beograd, 2005.
255. Kenneback G, Ericson M, Tomson T, Bergfeldt L. Changes in arrhythmia profile and heart rate variability during abrupt withdrawal of antiepileptic drugs. Implications for sudden death. *Seizure* 1997; 6(5): 369-375.
256. Takayanagi K, Hisauchi I, Watanabe J, Maekawa Y, Fujito T, Sakai Y, Hoshi K, Kase M, Nishimura N, Inoue T, Hayashi T, Morooka S. Carbamazepine-induced sinus node dysfunction and atrioventricular block in elderly women. *Jpn Heart J* 1998; 39(4): 469-479.
257. Fincham RW, Shivapour ET, Leis AA, Martins JB. Ictal bradycardia with syncope: A case report. *Neurology* 1992; 42(11): 222-223.
258. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: A Videometric Analysis of 56 Episodes of Transient Cerebral Hypoxia. *Ann Neurol* 1994; 36: 233-237.
259. Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, von Oertzen J, Elger CE. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia* 2003; 44: 179-185.
260. Linzer M, Grubb BP, Ho S, Ramakrishnan L, Bromfield E, Estes NA. Cardiovascular causes of loss of consciousness in patients with presumed epilepsy: A cause of the increased sudden death rate in people with epilepsy? *Am J Med* 1994; 96: 146-154.

261. Rugg-Gunn F, Simister R, Squirrell M, Holdright D, Duncan J. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet* 2004; 364(9452): 2212-2219.
262. Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K, Trippick K, Johnson C, Bird JM. An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 2010; 68:787–796.

SPISAK SKRAĆENICA

TLE -	<i>Epilepsija temporalnog režnja</i>
LTLE -	<i>Lateralna temporalna epilepsija</i>
MTLE -	<i>Mezijalna temporalna epilepsija</i>
ETLE -	<i>Ekstratemporalna epilepsija</i>
FLE -	<i>Epilepsija frontalnog režnja</i>
PRE -	<i>Perirolandička epilepsija</i>
PCE -	<i>Postcentralna epilepsija</i>
INZ -	<i>Insularna epilepsija</i>
NKL -	<i>Neklasifikovana epilepsija</i>
TPE -	<i>Temporalna "plus" epilepsija</i>
NMR -	<i>Nuklearna magnetna rezonanca</i>
fNMR -	<i>Funkcionalna magnetna rezonanca</i>
PET -	<i>Pozitronska emisiona tomografija</i>
SPECT -	<i>Jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija</i>
EEG -	<i>Elektroencefalografija, elektroencefalogram</i>
HS -	<i>Hipokampalna skleroza</i>
DNET -	<i>Disembrioplastilni neuroepitelijalni tumor</i>
FCD -	<i>Fokalna kortikalna displazija</i>
AD -	<i>Displazija amigdale</i>
EZ -	<i>Epileptogena zona</i>
ANS -	<i>Autonomni nervni sistem</i>
PIVZ -	<i>Periiktalni vegetativni znaci</i>
CAM -	<i>Centralna autonomna mreža</i>
EA -	<i>Epigastrična aura</i>
PBN -	<i>Postiktalno brisanje nosa</i>

BIOGRAFIJA

Vojvodić dr Nikola rođen je 20.01.1969. godine u Beogradu. Medicinski fakultet u Beogradu upisao je 1987. godine, a diplomirao je 1994. godine sa srednjom ocenom 9,26. Diplomski rad na temu "Parkinsonova bolest" odbranio je na Klinici za neurologiju sa ocenom deset (10). Poslediplomske studije iz neurologije upisao je u oktobru 1994. godine. Po završetku opšteg lekarskog staža, u oktobru 1995. godine započeo je specijalizaciju iz neurologije, a specijalistički ispit je položio u oktobru 1999. godine, sa odličnim uspehom. Magistarsku tezu pod nazivom "*Značaj trinukleotidne CAG sekvence za početak, kliničku sliku i diferencijalnu dijagnozu Huntingtonove bolesti*" odbranio je u maju 1999. godine. Od juna 2000. godine zaposlen je na neodređeno vreme kao lekar specijalista u Centru za epilepsije Klinike za neurologiju u Beogradu. U julu 2008. god. izabran je u zvanje asistenta za predmet neurologija, na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Tokom 2007-2009. god. proveo je više meseci na stručnim usavršavanjima u jedinici za Video-EEG telemetriju u Walton centru u Liverpulu i u Centru za epileptologiju i epileptohirurgiju, Univerzitetske bolnice Sv. Ana, u Brnu (Češka Republika). Autor je i koautor u 125 stručnih radova i publikacija, od kojih je 19 objavljeno u časopisima indeksiranim u CC/SCI bazi podataka. Član je Lekarske komore Srbije, Srpskog lekarskog društva, Društva neurologa Srbije i Evropskog udruženja neurologa. Drugi je sekretar Lige za borbu protiv epilepsije Srbije, a od juna 2009. god. je član i Udruženja britanskih neurologa.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Nikola M. Vojvodić

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„ANALIZA KARAKTERISTIKA PERIIKTALNIH VEGETATIVNIH ZNAKOVA ZA
LOKALIZACIJU EPILEPTOGENE ZONE KOD EPILEPSIJA TEMPORALNOG REŽNJA“

- 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, 11.10.2012.

Potpis doktoranda



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Nikola M. Vojvodić

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada: “Analiza karakteristika periiktalnih vegetativnih znakova za lokalizaciju epileptogene zone kod epilepsija temoralnog režnja”

Mentor: Prof. Dr Dragoslav Sokić

Potpisani Nikola M. Vojvodić

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, 11.10.2012.

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:

**„ANALIZA KARAKTERISTIKA PERIIKTALNIH VEGETATIVNIH ZNAKOVA ZA
LOKALIZACIJU EPILEPTOGENE ZONE KOD EPILEPSIJA TEMPORALNOG REŽNJA”**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima 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, 11.10.2012.

Potpis doktoranda

