

**Protokol for udredning og behandling af patienter
med medikamentelt intraktabel epilepsi i Danmark**

Udgave 12

Epilepsikirurgigruppen, Rigshospitalet og Epilepsihospitalet Filadelfia.. Revision 03.03.2014. Godkendt af
Epilepsigruppen 23.06.2014

Definition af epilepsikirurgi

Ved epilepsikirurgi forstås en operation, som udføres på grund af medicinsk intraktabel epilepsi med invaliderende epileptiske anfald, hvor en bagvedliggende neurologisk sygdom ikke i sig selv giver anledning til operation.

Der skelnes imellem resektiv kirurgi og palliativ kirurgi:

- Ved resektiv epilepsikirurgi forstås en operation, der tilstræber en kurativ fjernelse af det epileptogene fokus og dermed årsagen til anfaldene.
- Ved palliativ kirurgi forstås en operation, hvorved symptomerne reduceres, fx ved at spredning af det epileptogene signal forhindres.

Epilepsikirurgisk udredning med henblik på resektiv kirurgi

For at opnå adgang til det præ-operative udredningsprogram forudsættes at:

- Det er sandsynliggjort, at patienten har en fokal epilepsi, dvs. at de tidligste subjektive og/eller objektive anfaldssymptomer kan relateres til et lokaliseret hjerneområde.
- Anfaldene er invaliderende og medicinsk intraktable, dvs. fortsatte anfald trods optimalt gennemført antiepileptisk medicinsk behandling med minimum to *'first-line'* antiepileptika, hver for sig – eller kombinationsbehandling
- Operativ behandling af epilepsi på baggrund af lavgradstumor forudsætter ikke at epilepsien er medicinsk intraktabel.

Henvisningsmetode

Henvisning til udredning med henblik på epilepsikirurgi kan foretages af neurologiske, neurokirurgiske og pædiatriske speciallæger til visitationen ved:

1. Epilepsiklinikken 8501, Neurocentret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København
2. Børneafdelingen 5003, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København
3. Epilepsihospitalet Filadelfia, Kolonivej 1, 4293 Dianalund

Udredningsprogram

Formålene med det præ-operative udredningsprogram er at dokumentere, at personen er en teknisk set velegnet kandidat til epilepsikirurgi og har udsigt til at kunne opnå væsentlige forbedringer af livskvaliteten ved anfaldsfrihed, ved at:

- belyse de epileptiske anfalds ætiologi og den epileptogene zones lokalisation
- vurdere sandsynligheden for, at personen vil kunne opnå anfaldsfrihed eller en væsentlig bedring ved en evt. operation
- bedømme personens risiko for at udvikle negative neurologiske, psykologiske eller sociale følgevirkninger af et eventuelt indgreb.

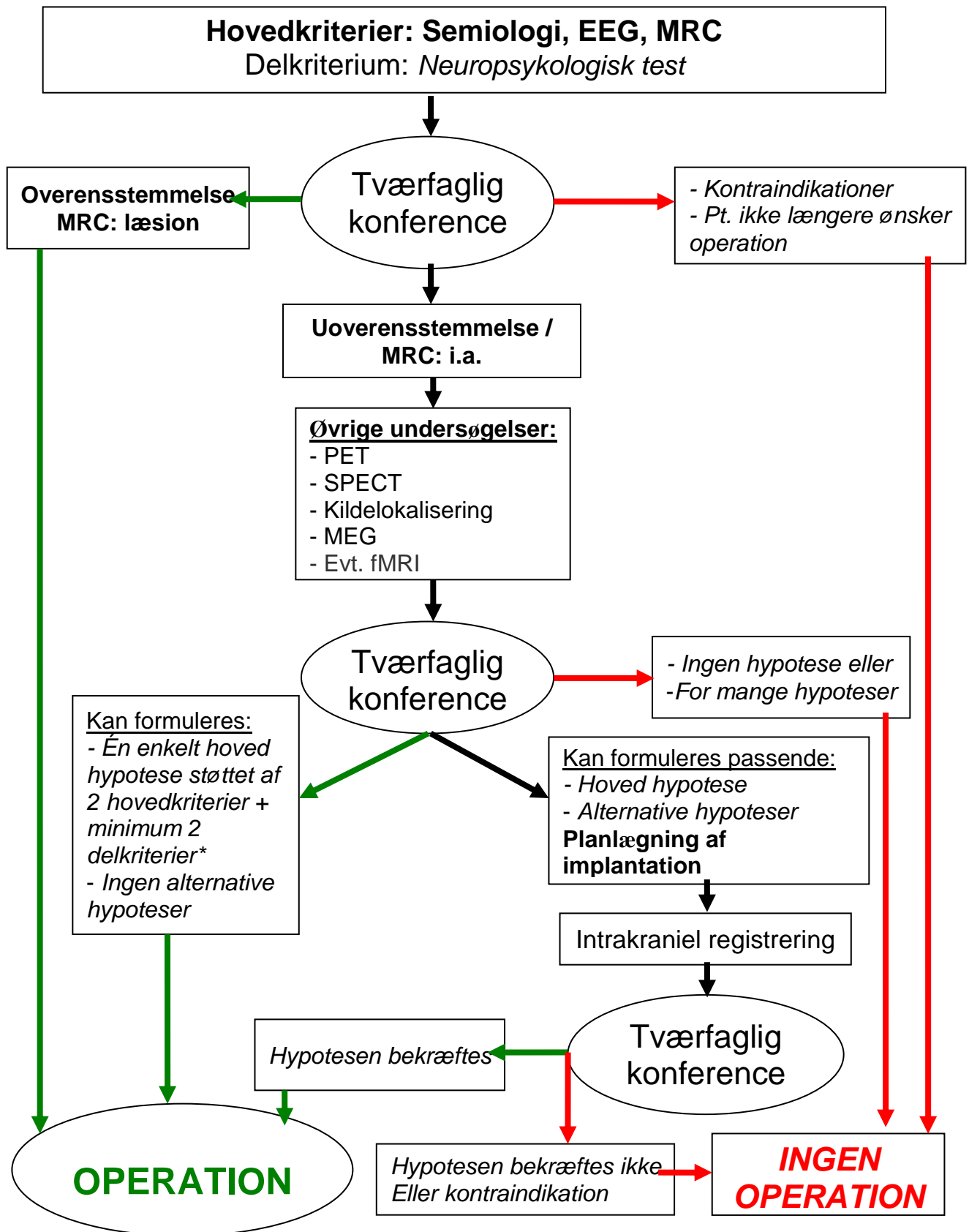
Parakliniske del af undersøgelsesprogrammet

Der skelnes i undersøgelsesprogrammet imellem 'hovedkriterier' og 'delkriterier' afhængigt af undersøgelseernes vægt i de samlede undersøgelses-resultater.

Som udgangspunkt skal der være overensstemmelse imellem **tre** hovedkriterier

- semiologi
- MRskanning af cerebrum
- interiktalt- og / eller iktalt EEG.

Er der ikke overensstemmelse mellem de tre hovedkriterier foretages supplerende undersøgelser i henhold til udredningsalgoritmen (ref. 11).



* Hvis delkriteriet er EEG baseret kildelokalisering, skal resultatet være nyt i forhold til visuel vurdering af EEGet (man må ikke bare duplicere EEG fund)

UNDERSØGELSE	FREMGANGSMÅDE
Semiologi , beskrivelse af anfald (hovedkriterium)	Subjektive og/eller objektive anfaldssymptomer relateret til et lokaliseret hjerneområde ('symptomatogene zone').
MR cerebrum (hovedkriterium)	Foretages og/ eller vurderes for tiden på Hvidovre Hospital efter særlig præ-operativ MR-protokol og med 3T scanner. På denne baggrund dannes hypotese om lokaliseringen af en evt. 'epileptogen læsion'.
Interiktalt EEG (hovedkriterium)	Foretaget ved Video-EEG monitorering. Så vidt muligt skaffes tillige beskrivelse af 'historiske' optagelser. På denne baggrund dannes hypotese om lokaliseringen af den 'irritative zone'.
Ictalt video-EEG (hovedkriterium)	Der tilstræbes registrering af mindst tre ensartede habituelle anfald. Ved MTLE + HS (vurderet ud fra semiologi, MR, interiktalt EEG) accepteres registrering af et enkelt anfald mhp. dokumentation. På denne baggrund dannes hypotese for lokaliseringen af 'seizure onset zone'.
Intrakranielle elektroder* overvejes ved:	<ul style="list-style-type: none"> • Manglende abnorme MR-fund • Bi-temporal epilepsi (hvor lateralisering ikke er muligt ved non-invasive undersøgelser). • Temporallapsepilepsi, hvor lateralisation er klar, men <i>ictal onset zone</i> skal afklares (mesial-, lateral temporal eller propagation fra nabostruktur). • Hvor der ikke opnås overensstemmelse mellem tre hovedkriterier, men hvor der findes holdepunkter for en hovedhypotese samt alternative hypoteser • Hvor cerebral mapping er påkrævet.
SPECT /SISCOM (delkriterium)	Foretages i reglen hos patienter uden abnorme MR-fund. Anvendes til at skabe baggrund for hypotese for lokaliseringen af en 'funktionel deficit zone'.
PET-FDG (delkriterium)	Foretages hos patienter uden abnorme MR-fund. Undersøgelsen har størst sensitivitet ved temporale mesiale foci (mindre ved neocorticale foci). Anvendes til at skabe baggrund for hypotese om lokaliseringen af en 'funktionel deficit zone'.
MEG, ESI	MagnetEncephaloGرافي og Electric Source Imaging kan anvendes.
Neuropsykologisk test (delkriterium, obligatorisk)	Test-batteri: se appendix 1.
Sprog lokalisation	fMRI udføres, hvor der er risiko for, at resektionen kan påvirke sprogfunktionen.
Psykiatrisk undersøgelse (obligatorisk)	Test-batteri: Foretages hos alle patienter ældre end 2 år og hos udvalgte patienter postoperativt.

* Beslutning om behov for invasiv diagnostik tages på ordinær epilepsikirurgikonference i de tilfælde, hvor det non-invasive program har dokumenteret, at patienten har en fokal epilepsi, men hvor det er nødvendigt at præcisere hypotesen for den epileptogene zone. Samtidig foretages en arbejdshypotese med en foreløbig beslutning om hvorvidt der skal benyttes extracerebrale (subdurale elektroder) eller intracerebrale ("dybde"- elektroder) teknikker og den nøjagtige placering af elektroderne. Den endelige beslutning om elektrodeplacering foretages ved "Intrakraniell Konference" umiddelbart for indlæggelsen (se nedenfor). Når den epileptogene zone er defineret, foretages stimulation (funktionel mapping) af det hjerneområde som planlægges reseceret, hvis det befinder sig i nærheden af elokvent cortex.

Konferencer

Der afholdes følgende konferencer om hver patient:

1. 'Mini-epikir' afholdes på RH/Epilepsihospitalet Filadelfia, hvor de foreliggende undersøgelsesresultater diskuteres og patientens videre forløb i programmet beslutes: 1) ikke egnet til operation 2) flere undersøgelser er påkrævede, eller 3) fremlæggelse på ordinær epilepsi-kirurgisk konference 4) tilbud om vagus nerve stimulator (VNS).
2. 'Ordinær epilepsikirurgisk konference', hvor klinikere og paraklinikere diskuterer de opnåede resultater og konkluderer, hvorvidt den epileptogene zone er fastlagt med tilstrækkelig sikkerhed, om patienten er en velegnet kandidat eller om der er behov for flere undersøgelser og hvorvidt operationen kan foretages i Danmark. Hvis patienten er velegnet til operation, giver konferencen et skøn på sandsynligheden for anfaldsfrihed/risici, der meddeles patienten, sammen med de øvrige konference-beslutninger.
Til grund for beslutningerne på konferencerne, er der før konferencen udarbejdet et resume af resultaterne af undersøgelserne i skemaform, hvilket sammen med konklusionen og navnene på de tilstedeværende specialister ved konferencen, således udgør beslutningsreferatet.
Data registreres prospektivt i en database med henblik på løbende opgørelser af resultaterne.
3. I de tilfælde hvor konferencen beslutter, at der er behov for supplerende intrakranielle EEG registreringer, kan patienten indlægges til basis-langtidsvideo EEG på RH, hvis disse er foretaget andre steder end på RH.
Umiddelbart før patienten indlægges til planlagt elektrodeimplantation konfereres den præcise strategi for implantationen ved 'intrakraniell konference', der afholdes mellem kliniker, neurokirurg og neurofysiolog før planlagt operation. Resultatet meddeles patient/pårørende umiddelbart før implantationen. I tilfælde af implantering af intracerebrale elektroder skal der foreligge en MR scanning med i.v. kontrast.
4. To år efter operationen, når samtlige resultater af de post-operative undersøgelser foreligger, konfereres forløbet på baggrund af anfaldsresultatet og de kliniske- og parakliniske resultater. Ved denne lejlighed rubriceres patienten i Engels-/ILAEs 'outcome' skala.

Forberedelse af patienten

Ved start på det præ-operative udredningsforløb udleveres skriftlig patientinformation med oplysninger om det forestående forløb samt et spørgeskema til afklaring af patientens forventninger til det post-operative resultat. Der etableres samtidig kontakt til epilepsikirurgisygeplejersken. Det tilstræbes allerede fra start at sikre at patientens forventninger til den forestående operation ved udredningens begyndelse er realistiske.

Som et vigtigt led i behandlingen skal voksne patienter også deltage i 'støttegruppemøder' med andre patienter i epilepsikirurgisk behandling.

Forældre til børne-epilepsikirurgi kandidater tilbydes kontakt til tidligere opererede børns forældre.

Operativ teknik

Planlægges med udgangspunkt i forhold til den epileptogene zone.

- **Epileptogen zone i mesial temporallap med eller uden radiologiske tegn på hippocampal sclerose**

Som standard anvendes anteromesial temporallapsresektion (a.m. Spencer), omfattende ca. 4 cm af den neocorticalle temporalpol, hippocampus fra midt stammeniveau og anterior, amygdala, gyrus parahippocampale i samme udstrækning som hippocampus resektion, samt entorhinal cortex-

- **Epileptogen zone i temporal neocortex**

Såfremt der ikke er belæg for epileptogen zone i mesiale temporallapsstrukturer, da samme procedure som for ekstratemporal epileptogen zone (se nedenfor).

- **Epileptogen zone ekstratemporal med læsion**

Hvis der er overensstemmelse mellem den formodede epileptogene zone og den billeddiagnostisk påviste læsion, foretages primært resektion af læsionen (tumor, cortical dysplasi, AVM, cavernøst angiom mm.).

Hvis dette område omfatter elokvent område (motor cortex, sprogfunktioner) kan dette kortlægges enten inden resektion med intrakranielle elektroder og mapping i EMU eller ved vågen kraniotomi med peroperativ mapping.

- **Epileptogen zone ekstratemporal uden læsion**

Resektion af den neurofysiologisk påviste epileptogene zone, som i reglen vil være kortlagt med intrakraniell elektrode registrering (grids, strips og/eller dybde-elektroder).

Hvis dette område omfatter elokvent område (motor cortex, sprogfunktioner) kan dette kortlægges enten inden resektion med intrakranielle elektroder og mapping i EMU, eller ved vågen kraniotomi med peroperativ mapping.

Andre forholdsregler:

I tilfælde af at patienten er i behandling med valproat skal kontrolleres for blødningsrisiko. Ved øget blødningsrisiko skal valproat pauseres minimum én uge før operation.

Post-operativ kontrol

1. EEG med søvn: 12 og 24. mdr
2. MR 3T: 24 mdr. (ved lavmaligne tumorer dog efter 3 mdr. og hos børn efter 12 mdr.)
3. Neurokirurgisk klinisk kontrol: 6 uger
4. Neurolog/pædiater RH/KF kontrol: 6 uger samt efter 6 -12 og 24 mdr.
5. Neuropsykologisk undersøgelse: 24 mdr.
6. Psykiatrisk kontrol: Hos udvalgte
7. Status 24 mdr. post-operativt ved Epilepsikirurgisk konference.

Ved anfaldsfrihed overvejes at aftrappe AED efter 24 mdr. eller tidligere hvis særlige forhold taler for det (graviditetsønske, nyttilkomne AED bivirkninger etc.).

Hos patienter med ekstratemporal epilepsi overvejes vedvarende medicinsk behandling.

Non-resektiv/palliativ epilepsikirurgi

I det danske epilepsikirurgiprogram kan flg. palliative indgreb komme på tale:

1. Vagus nerve stimulation (VNS). Implantation forudsætter, at mulighederne for resektiv kirurgi er udelukket ved tertiært center. Foretages også i Aarhus.
2. Multipel subpial transektion (MST).
3. Multipel hippocampal transektion (endnu ikke introduceret).
4. Corpus callosotomi Foretages ikke i DK. Patienterne henvises til behandling i udlandet efter at der er indhentet tilladelse fra Sundhedsstyrelsen.
5. Hemisfærectomi. Udføres ikke i DK, patienterne henvises til behandling i udlandet efter at der er indhentet tilladelse fra Sundhedsstyrelsen.
6. Deep Brain Stimulation (DBS) er en teoretisk mulighed, men behandlingen foretages foreløbig ikke som en del af det danske epilepsikirurgiprogram.

Ordliste / kommentarer

Corpus callosotomi foretages for at mindske/hindre forekomsten af generaliserede anfald (typisk astatiske anfald). Kandidaterne er typisk psykisk og fysisk udviklingshæmmede i nogen grad.

Hemisfærectomi foretages ved omfattende patologi i én hemisfære (fx Rasmussen's encephalitis, hemimegaloencephaly, hemispherisk cortical malformation, stort MCA-infarkt), hvor hemianopsi/hemiplegi er præ-eksisterende.

HS: Hippocampussclerose.

Multipel subpial transection (MTS) foretages ved epileptogen zone i elokvent cortex. Princippet bygger på, at spredning af epileptisk aktivitet hovedsagelig foregår 'horisontalt' (corticalt) og de vigtigste impulser fra cortex bevæger sig centripetalt. Hverved opnås begrænsning af epileptisk aktivitet, med færre neurologiske følger, end hvis området var receseret.

MTLE: Mesial temporallapsepilepsi.

MTS: Mesial temporal sclerose.

P-ECOG: Peroperativ Elektro Corticografi. Resultatet indgår i kirurgens vurdering af resektionens størrelse og ved MTS om det relevante indgreb er selektiv amygdalohippocampectomi, anterior temporallaps resektion +/- amygdalohippocampectomi og temporallapsresektion a.m. Spencer.

PET Foretages som udgangspunkt med FDG-tracer, subs. Flumazenil. med tracerindbygning uden EEGrafisk eller klinisk anfaldsaktivitet.

SISCOM foretages en subtraction af iktal SPECT og interiktal SPECT vurderet ved klinik og/eller EEG med co-registrering til strukturel MR.

Referencer:

(1-11)

Reference List

- (1) **Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, et al. The multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. *Epilepsia* 2003 Nov;44:1425-1433.**
- (2) **Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010 Jun;51:1069-1077.**
- (3) **Schramm J. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. *Epilepsia* 2008 Aug;49:1296-1307.**
- (4) **Willmann O, Wennberg R, May T, Woermann FG, Pohlmann-Eden B. The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy A meta-analysis. *Seizure* 2007 Sep;16:509-520.**
- (5) **Knowlton RC. The role of FDG-PET, ictal SPECT, and MEG in the epilepsy surgery evaluation. *Epilepsy Behav* 2006 Feb;8:91-101.**
- (6) **O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Subtraction peri-ictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome. *Neurology* 2000 Dec 12;55:1668-1677.**
- (7) **O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Subtraction SPECT co-registered to MRI improves postictal SPECT localization of seizure foci. *Neurology* 1999 Jan 1;52:137-146.**
- (8) **Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006 Jun;47:952-959.**
- (9) **Josephson CB, Dykeman J, Fiest KM, et al. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 2013 Apr 30;80:1669-1676.**
- (10) **Mauguiere F, Ryvlin P. The role of PET in presurgical assessment of partial epilepsies. *Epileptic Disord* 2004 Sep;6:193-215.**
- (11) **Duncan JS. Selecting patients for epilepsy surgery: synthesis of data. *Epilepsy Behav* 2011 Feb;20:230-232.**

Appendix 1

NEUROPSYKOLOGISK TESTBATTERI

Test (max score)	revideret dec 2013 /KV
Hele I K Index	
Verbal Forståelse Index	
WAIS-IV Ordfor (57)	
WAIS- IV Info (26)	
WAIS- IV Ligheder (36)	
Forarbejd.hast Index	
WAIS- IV Kod 120 s	
WAIS- IV Sym 120 s	
Trail making A	
Trail making B	
Arbejdshukommelse Index	
WAIS- IV Talspænd (48)	
WAIS- IV Hovedregn (22)	
WMS-III Spatial spændvid (32)	
TOKEN IV(13)	
Stroop kongurent I	
Stroop kongurent II	
Stroop inkongurent III	
Percept. Ræsonering Index	
WAIS- IV Blokmø (66)	
WAIS- IV Visuelle puslesp (26)	
WAIS- IV Matricer (26)	
BOSTON Naming (30)	
Sætningsgengivelse (22)	
Street (20)	
Kopi Reys komplekse figur (36)	
Göteborg	
Rey , 3 min (36)	
Rey, 30 min (36)	
Rey, genk (12)	
QS 50 Ansigter (50)	
QS 50 Ord (50)	
RAVLT, 1. (15)	
RAVLT, tot (45)	
RAVLT, 30 min (15)	
RAVLT, genk (15)	
WMS-III, Tekstgen umidl. (75)	
WMS-III Tekstgen, 30 min (50)	
WMS-III Tekstgenkend (30)	
Wordfluency, dyr 1 min.	
S-ord 1 min.	
A-ord 1 min.	
Design Fluency 180 sek	
SCLR-92 GSI T-score *	
QOLIE-31 Overall T-score	
BDI (13)*	
BDI- II	
BAI	