

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

Epilepsikirurgigruppen. Rigshospitalet og Epilepsihospitalet Filadelfia. Revision 03.03.2014. Godkendt af Epilepsigruppen 23.06.2014. Godkendt af professor Lars Pinborg og professor Christina Høi-Hansen. 17.12.2024.

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 mellem resektiv kirurgi og palliativ kirurgi:

1. Ved **resektiv epilepsikirurgi** forstås en operation, der har til formål at fjerne det hjernevæv, som er nødvendigt for at genere epileptiske anfald og dermed forhindre fortsatte anfald.
2. Ved **palliativ kirurgi** forstås en operation, der har til formål at reducere anfaldsbyrden ved at mindske spredning af abnorm elektrisk aktivitet i det epileptogene netværk.

Epilepsikirurgisk udredning med henblik på resektiv kirurgi

For at opnå adgang til at blive udredt med henblik på mulig epilepsikirurgi skal følgende kriterier være opfyldt:

1. Det skal være sandsynliggjort, at patienten har en fokal epilepsi, dvs. at de tidligste subjektive og/eller objektive anfaldssymptomer kan relateres til et lokaliseret hjerneområde.
2. Den reduktion i patientens livskvalitet, som epilepsi vurderes at medføre, skal stå mål med den risiko, som er forbundet med et eller flere kirurgiske indgreb, som led i epilepsikirurgisk udredning og behandling
3. Patienten skal være medicinsk intraktabel. Det vil sige have epileptiske anfald på trods af minimum to korrekt valgte lægemidler mod epileptiske anfald (ASM) hver for sig – eller i kombination, og i terapeutiske doser.

Såfremt patienten lider af epilepsi på baggrund af lavgradstumor henvises til epilepsikirurgisk udredning såfremt lavgradstumoren i sig selv ikke giver indikation for operation og ovenstående tre kriterier for henvisning til epilepsikirurgisk udredning er opfyldt.

Henvisningsmetode

Udredning med henblik på mulig epilepsikirurgi sker i samarbejde mellem følgende afdelinger:

- Epilepsiklinikken 6202, Afd. for HNS, Neurocentret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København
- Børneafdelingen 5003, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København
- Epilepsihospitalet Filadelfia, Kolonivej 1, 4293 Dianalund

Ved henvisning til udredning med henblik på epilepsikirurgi på Rigshospitalet benyttes følgende henvisningsskabelon: <https://www.rigshospitalet.dk/for-fagfolk/henvisningsskabeloner/Sider/epilepsikirurgi-henvisningsskabelon.aspx?rhKeywords=henvisning+epilepsi>

Udredningsprogram

Formålene med det præ-operative udredningsprogram er følgende:

- Sammen med patient og pårørende at vurdere om epilepsien samlede betydning for patientens livskvalitet står mål med den risiko, som er forbundet med de kirurgiske indgreb både potentielt som led i udredning (intrakraniell EEG registrering) og ved behandling (resektion eller LiTT).
- Ved hjælp af avancerede undersøgelsesmetoder at identificere den epileptogene zone (EZ), d.v.s. det område i hjernen, som er nødvendigt for at generere de epileptiske anfald
- Vurdere risici forbundet med fjernelsen af EZ. Der kan både være tale om risici forbundet med EZ beliggende i eller i umiddelbar nærhed af områder af hjernen med stor betydning for dagligdags funktion som f.eks. sprogområder. Der kan også være tale om operationsområdet er vanskeligt tilgængeligt og derfor med en betydelig blødningsrisiko.
- Ved henholdsvis neuropsykologisk og psykiatrisk samtale og testning, at indhente relevante sociale, kognitive, personlighedsmæssige og psykiatriske oplysninger, som både kan benyttes til rådgivning af patienten forud for operation, men også kan benyttes som sammenligningsgrundlag til vurdering af ønskede og uønskede virkninger af et eventuelt efterfølgende operativt indgreb.

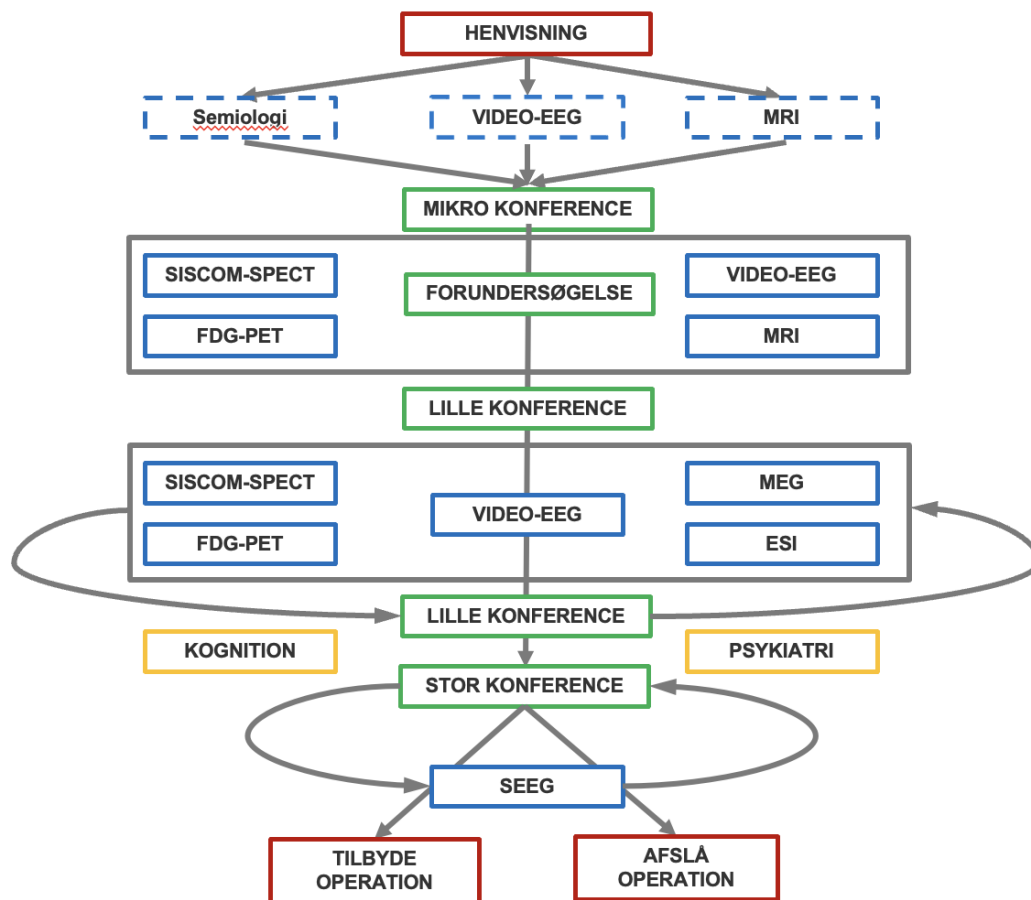
Parakliniske del af undersøgelsesprogrammet

Der skelnes i undersøgelsesprogrammet imellem 'hovedkriterier' og 'delkriterier' afhængigt af undersøgelsesernes vægt i de samlede undersøgelsesresultater (se tabel 1). Som udgangspunkt skal der for at kunne tilbyde epilepsikirurgi være overensstemmelse imellem **tre** hovedkriterier

- Semiologi
- MRskanning af cerebrum
- Iktalt EEG (EMU)

Er der ikke overensstemmelse mellem de tre hovedkriterier foretages supplerende undersøgelser i henhold til udredningsalgoritmen beskrevet internationalt (ref. 11) og nationalt (Pinborg et al. UfL 2018. Ref. 13). De supplerende undersøgelser indgår i beslutningsalgoritmen som delkriterier. Der kan tilbydes epilepsikirurgi, såfremt der er overensstemmelse mellem to hovedkriterier og et eller flere delkriterier. Det er vigtigt at understrege, at vurderingen af, hvorvidt de enkelte hovedkriterier og delkriterier støtter hypotesen om en given epileptogen zone, oftest ikke sker i et binært udfaldsrum (ja eller nej) men et mere graderet udfaldsrum. Beslutningen om at tilbyde epilepsikirurgi eller at gå videre med intrakraniell EEG registrering er altid en conferencebeslutning, som begrundes i et konferencenotat.

UNDERSØGELSE	FREMGANGSMÅDE
Semiologi , beskrivelse af anfald (hovedkriterium)	Anvendes til at identificere den "symptomatogene zone", som er det område i hjernen, som modsvarer patientens subjektive oplevelser under anfald og de objektive fund typisk under video-EEG. Information erhverves ved detaljeret udspørgen af patient ved forundersøgelse, samt ved video EEG monitorering i EMU.
MR cerebrum (hovedkriterium)	Anvendes til at identificere mulige "epileptogene læsioner". Der benyttes en speciel epilepsikirurgisk protokol jf. anbefaling fra den Internationale Liga mod Epilepsi (ILAE). MR foretages aktuelt i samarbejde med MR-afdelingen på Hvidovre Hospital. Der er indgået aftaler med bl.a. Aarhus og Aalborg Universitetshospitaler om, at henviste patienter om muligt forudgående er skannet med anvendelse af epilepsikirurgisk protokol.
Interiktalt og iktalt video-EEG (hovedkriterium)	Anvendes til at identificere den "irritative zone" eller "seizure onset zone". Der anvendes i udvalgte tilfælde elektrisk kilde lokalisation (ESI) til mere præcist at lokalisere udgangspunktet for de elektriske forandringer. Epilepsikirurgisk video-EEG foretages aktuelt på Rigshospitalet og Epilepsihospitalet i Dianalund i et højt specialiseret sengeafsnit = EMU. Patienter henvist fra Aarhus Universitets Hospital har ofte forudgående fået foretaget video-EEG i lokal EMU. Det vurderes for hver patient, om lokal EMU er tilstrækkelig.
SISCOM-SPECT (delkriterium)	Anvendes til at identificere "seizure onset zone". Ved skanningen injiceres et sporstof umiddelbart efter EEG start eller klinisk start på anfald. Der foretages ligeledes en skanning udenfor anfald. De to skanninger trækkes fra hinanden og koregistreres til MR. Foretages på Rigshospitalet.
FDG-PET (delkriterium)	Anvendes til at identificere den "funktionelle deficit zone". Ved skanningen injiceres ¹⁸ FDG, hvis optag i hjernen benyttes som et mål for det lokale forbrug af glukose. Foretages på Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital.
MEG (delkriterium)	Anvendes til at identificere den "irritative zone". Benyttes typisk i de tilfælde, hvor det vurderes, at dipolens orientering kan have betydning for et utilstrækkeligt EEG signal. Foretages på Aarhus Universitetshospital.
Neuropsykologisk test (delkriterium, obligatorisk)	Anvendes til at vurdere kognitiv funktion forud for evt. kirurgi, men kan også bidrage til lokalisation og lateralisering af den epileptogene zone. Foretages hos alle patienter forud for endelig stillingtagen til operation på stor konference. Foretages på Rigshospitalet og Epilepsihospitalet i Dianalund. Test-batteri: se appendix 1
fMRI	Anvendes til sproglokalisaton i situationer, hvor der er risiko for sprogfunktionen ved kirurgi. Foretages på Rigshospitalet Glostrup.
Psykiatrisk undersøgelse (obligatorisk)	Anvendes til at vurdere psykiatrisk sygdom og symptomer forud for eventuel operation. Foretages på Rigshospitalet og Epilepsihospitalet i Dianalund.
Intrakraniel EEG registrering (hovedkriterium)	Anvendes til med høj præcision at identificere "seizure onset zone", når det ikke med anvendelse af hovedkriterier og delkriterier er muligt at nå frem til én hypotese for den epileptogene zone, men der kan defineres én hovedhypotese og én eller flere alternative hypoteser. Intrakraniel EEG registrering aktuelt helt overvejende i form af stereo EEG (SEEG). Foretages på Rigshospitalet
Undersøgelse af synsfelt (perimetri)	Anvendes til at kvantificere eventuelle påvirkning af synsfeltet i tilfælde af operation i umiddelbar nærhed af det visuelle system. I nogle tilfælde foretages synsfeltundersøgelse både forud og efter epilepsikirurgi. Foretages på Rigshospitalet.



Figur 1: Giver et overblik over den epilepsikirurgiske beslutningsproces inklusiv konferencer og forskellige undersøgelsesmetoder. Mikro konference og stor konference afholdes obligatorisk. Det kan besluttes at undlade lille konference og gå direkte til stor konference. Stor og lille konference afholdes afhængigt af undersøgelsesresultater en eller flere gange.

Konferencer

På Rigshospitalet afholdes tre overordnede konferencer i relation til den enkelte patients epilepsikirurgiske udredningsforløb. Hvilke konferencer og hvor mange konferencer afhænger af det enkelte forløb:

1. **Mikro konference** afholdes efter at henvisning er modtaget. Formålet er at vurdere, om patienten opfylder kriterierne for henvisning til epilepsikirurgi, om eventuelt foretagne undersøgelser forud for henvisning kan benyttes fremadrettet i udredningsprocessen, samt at planlægge yderligere undersøgelser, således at udredningsprocessen kan forløbe så hurtigt og effektivt for patienten som muligt. Dette er specielt af betydning for patienter, som er henvist fra det vestlige Danmark. Tilstede er epilepsikirurgi sygeplejerske, en voksen- eller børneneurolog samt en neurofysiolog.
2. **Lille konference** afholdes efter de indledende undersøgelser er foretaget, og patienten er set til forundersøgelse. Formålet er at beslutte, om der skal foretages nye undersøgelser inden patienten tages op på stor epikir konference eller om kirurgi må opgives. Tilstede er repræsentanter for børne- og voksenneurologien, neuropsykologien, neurokirurgien og neurofysiologien samt epilepsikirurgi sygeplejerske.
3. **Stor konference** afholdes, når det vurderes, at tilstrækkelige med undersøgelsesresultater er til stede til at kunne træffe en beslutning om, hvorvidt patienten skal tilbydes operation. Operation skal i denne forbindelse forstås såvel i diagnostisk øjemed (stereo EEG) og i behandlingsmæssigt øjemed (resektion eller LiTT). Tilstede er fra Rigshospitalet de samme

som ved den lille konference, men herudover repræsentanter for Epilepsihospitalet i Dianalund, neuroradiolog fra Hvidovre Hospital og nuklearmedicinere fra Rigshospitalet.

Det tilstræbes i løbet af ca. 6 måneder efter forundersøgelse at nå frem til en beslutning om, hvorvidt det er muligt at tilbyde kirurgi eller ej. Nogen forløb er kortere, men ofte tager forløbene længere tid. Specielt er de forløb, hvor stereo EEG indgår, ofte langvarige tidvis op til 2 år, og den endelige beslutning om kirurgi er forudgået af flere indlæggelser, gentagne undersøgelser og mange konferencer.

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 epilepsikirurgisyegeplejersken. Det tilstræbes allerede fra start at sikre at patientens forventninger til den forestående operation ved udredningens begyndelse er realistiske. Der organiseres på Epilepsihospitalet i Dianalund fællesmøder, hvor patienter og pårørende har mulighed for at møde patienter, som er eller har været i et epilepsikirurgisk udredningsforløb, og sundhedspersonale tilknyttet det epilepsikirurgiske forløb. Forældre til børne-epilepsikirurgi kandidater tilbydes kontakt til tidligere opererede børns forældre.

Operationer

Forud for samtlige kirurgiske indgreb informeres patienter og eventuelle pårørende om de risici og ubehag, som er forbundet med selve indgrebet herunder alvorlige kirurgiske komplikationer, samt vurdering af sandsynligheden for anfaldsfrihed efter operation. For at undgå den situation, at en patient langt henne i udredningsforløbet, vælger at stoppe i udredningen grundet frygt for komplikationer til operationen, tilstræbes for de fleste patienter samtale med neurokirurg relativt tidligt i forløbet. Aktuelt foretages fire typer af operationer:

1. **Intrakraniel EEG registrering:** Foregår hovedsagligt i 2024 som stereo EEG. Patienterne får indlagt EEG elektroder stereotaktisk ved en operation på Rigshospitalet og overflyttes herefter til EMU på Rigshospitalet. Indlæggelsen er typisk ca. 7 dage, men nogle patienter er indlagt op til 14 dage. Til slut i indlæggelsen vil det ofte være aktuelt elektrisk at stimulere på elektroderne med henblik på at understøtte den diagnostiske proces. Der bliver også foretaget radiofrekvens termokoagulation i udvalgte tilfælde, som primært har et diagnostisk formål, men tidvis også kan reducere anfaldsbyrden betydeligt.
2. **Minimal invasiv kirurgi:** Foretages i form af laser interstitial thermal therapy (LiTT). Behandlingen finder sted på en operationsstue under samtidig MR-skanning. Den epileptogene zone destrueres ved at opvarme vævet med et laser kateter indført stereotaktisk ved en hjerneoperation. Operationen indebærer mindre ubehag for patienten i forhold til åben kirurgi, men også en lidt mindre sandsynlighed for efterfølgende anfaldsfrihed.
3. **Åben kirurgi:** Er klassisk neurokirurgi, hvor der skabes adgang til hjernevævet ved åbning af kraniet (kranietomi) og den epileptogene zone identificeres og reseceres. Valget af LiTT versus åben kirurgi afhænger af størrelsen og geometrien af den epileptogene zone samt beliggenheden.
4. **Vagus nerve stimulator** (se selvstændig vejledning herom).

Post-operativ kontrol

Efter resektiv kirurgi eller LiTT følges patienterne i minimum to år, før den videre kontrol igen overtages af henvisende afdeling. I løbet af denne periode ses patienten ved en række ambulante konsultationer og der foretages en række undersøgelser:

Voksne	Neurokirurg	Neurolog	MR	EEG	Kognitiv testning
6 uger	X	X			
6 måneder		X			
12 måneder		X		X	
18 måneder		X			
24 måneder		X	X	X	X

Børn/unge	Neurokirurg	Pædiater	MR	EEG	Kognitiv testning
6 uger	X	X			
6 måneder		X			
12 måneder		X	X	X	
18 måneder		X			
24 måneder		X		X	X

I den postoperative kontrolperiode tages der stilling til udtrapning af ASM ved fortsat anfaldsfrihed. Generelt anbefales at vente med udtrapning af ASM til efter minimum 12 måneder og 24 måneder tilrådes. I tilfælde af anfaldsrecidiv tages stilling til udredning med henblik på ny kirurgi. Ved forekomst af psykiatiske symptomer eller kognitive problemer er der ressourcer til diagnostik og henvisning til behandling / rehabilitering lokalt.

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. Corpus callosotomi Foretages siden 2022 i Danmark.
3. Hemisfærektomi. Udføres ikke i DK, patienterne henvises til behandling i udlandet efter, at der er indhentet tilladelse fra Sundhedsstyrelsen.

Referencer: (1-14)

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 Subcommittee 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. Mauguire 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.
12. Nielsen SH, Rasmussen R, Ziebell M, Hansen AE, Skjøth-Rasmussen J, von Oettingen GB, Pinborg LH, Jespersen B, Møller S. MR-guided laser interstitial thermal therapy in the treatment of brain tumours and epilepsy *Ugeskr Laeger*. 2021 Jun 21;183(25):V02210128.
13. Pinborg LH, Jespersen B, Beniczky S, Fabricius M, Rasonyi G, Uldall P, Tsiropoulos I, Leffers AM, Madsen C, Foged M, Ziebell M, Henriksen O, Jørgensen M, Vinter K, Stauning L, Broholm H, Brennum J, Sabers A, Rubboli G. Epilepsy surgery. *Ugeskr Laeger*. 2018 Mar 26;180(13):V09170653.PMID: 29587957.
14. Andrea BeAndrea Bernasconi¹, Fernando Cendes², William H Theodore³, Ravnoor S Gill¹, Matthias J Koepp⁴, Robert Edward Hogan⁵, Graeme D Jackson⁶, Paolo Federico⁷, Angelo Labate⁸, Anna Elisabetta Vaudano⁹, Ingmar Blümcke¹⁰, Philippe Ryvlin¹¹, Neda Bernasconi¹. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. DOI: [10.1111/epi.15612](https://doi.org/10.1111/epi.15612)

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	