

# Epilepsikirurgisk behandling af børn

Overlæge Peter V. Uldall

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Pædiatrisk Klinik I

Epilepsikirurgi kan defineres som neurokirurgiske indgreb, som udføres alene på grund af medicinsk behandlingsresistente og invaliderende epileptiske anfald. Det er ikke et nyt behandlingstilbud. Den første operation fandt sted i London i 1886. Med introduktion af MR-skanning i 1990'erne blev muligheden for lokalisering af epilepsiens udspring markant forbedret, og siden da er hyppigheden af operationer øget betydeligt. Baseret på en prævalensrate på 3-6 pr. 1.000 har 6.000 børn i Danmark epilepsi. Heraf er 1.500 børn medicinsk intractable. Omkring 300 af disse antages at være kandidater til kirurgisk behandling [1]. I Danmark opereres der i øjeblikket omkring fem børn pr. år med en let stigende tendens. I hvert af de øvrige skandinaviske lande opereres der mere end det dobbelte antal.

## Hvorfor operere børn?

Prospektive undersøgelser af børn med fortsatte epileptiske anfald trods medicinsk behandling viser, at børnenes kognitive funktion forværres [2].

I undersøgelser af omhyggeligt udvalgte opererede børn kan man påvise bedring eller fortsat kognitiv udvikling [3, 4]. Epilepsiens negative psykosociale konsekvenser for uddannelse og livskvalitet er ligeledes velbeskrevet [5]. I små studier har man påvist bedring i specifikke adfærdsproblemer (hyperaktivitet, autistiske træk mv.) hos omkring en tredjedel af børnene efter operation [6]. Et yderligere argument for operation er en ikke negligeabel mortalitet blandt børn med hyppige anfald på grund af *sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP), som ses hos op til en ud af 295 børn pr. år [7].

Operationsresultaterne er gode med omkring 70% anfaldsfrie børn efter et års observation [8], og komplikationer er sjældne.

Den gennemsnitlige epilepsivarighed blandt voksne, der opereres, er 20 år. Langt oftest er epilepsien debuteret i barndommen. Det er i dag muligt at forudsige, om barnet kan »vokse sig fra« sin epilepsi [9]. Der er derfor ikke længere noget argument for en afventende holdning over for børn med fortsatte anfald i barndommen. En afventende holdning til børn med fokal epilepsi, hvor to relevante antiepileptika er afprøvet uden effekt, bør afløses af spørgsmålet: »Drejer det sig om et barn, der kan opereres for epilepsi?«.

## Hvordan og hvem kan opereres?

Almindeligvis opdeles operationstyperne i to: Resektion af et

bestemt område i hjernen, som funktionelt er stumt, og procedurer, hvor man modificerer hjernens funktion ved overskæring af bestemte neuronale forbindelser (**Figur 1**).

Operation med resektion af et bestemt område er langt den hyppigste. Oftest drejer det sig om temporallappen, men for børns vedkommende opereres et tiltagende antal nu ekstratemporalt, især fordi mange udviklingsanomalier er lokaliseret uden for temporallappen. De hyppigste årsager til svær epilepsi, som bliver opereret, ses i **Figur 2**. Omfanget af en resektion strækker sig fra fjernelse af amygdalo og hippocampus til multilobære resektioner eller hemisfærektomi.

Ved funktionelle procedurer fjernes der ikke noget hjernevæv, men hjernens funktion modificeres. Oftest anvendes dette ved hemisfærektomi, hvor hele den syge hemisfære isoleres ved at afskære alle neuronale forbindelser til resten af centralnervesystemet. Hos børn udgør denne procedure i visse serier op mod 25% af alle operationer. De børn, der opereres, har i forvejen en hemiplegi, og indgrebet medfører ingen forværring i deres neurologiske funktion, tværtimod bedres deres adfærd og funktion ofte, fordi de daglige anfald og den deraf følgende påvirkning af den raske hemisfære forsvinder. Et EEG, taget efter operationen, vil fortsat vise epileptisk aktivitet, men anfaldene får ingen klinisk funktionel betydning.

Ved multipel subpial transektion overskæres de horisontale kortikale fibre i et vitalt område, typisk sprogcentret, hvor epilepsien i givet fald udgår fra. Herved kan sprogfunktionen bevares ved de vertikale fibre, men epilepsien bremses via overskæring af de horisontale fibre. Denne operation anvendes især ved Landau-Kleffners syndrom, hvor epilepsien medfører, at børnene mister deres sprog [10].

Corpus callosotomi blev tidligere anvendt til børn med astatiske anfald, men nye medikamenter og ketogen diæt er lige så effektive og har færre komplikationer.

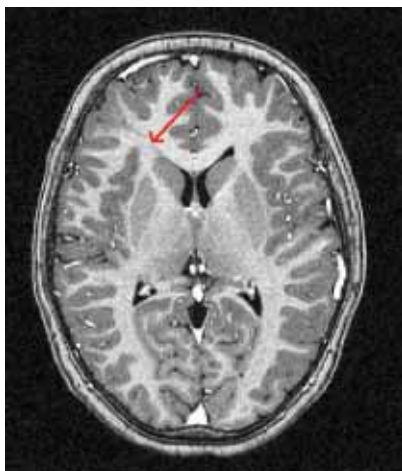
**Figur 1.** Operationstyper ved epilepsi.

1. Fokal resektion
2. Funktionelle procedurer
  - A. Funktionel hemisfærektomi
  - B. Multipel subpial transektion
  - C. Corpus callosotomi

**Figur 2.** De hyppigste årsager til epilepsikirurgi i barnealderen.

1. Benigne tumorer
2. Kortikale udviklingsanomalier (kortikal dysplasi)
3. Vaskulære malformationer (Sturge-Weber, A-V-malformationer)
4. Hippocampussklerose
5. Andre – f.eks. Rasmussen-syndrom, infarkter

**Figur 3.** MR-skanning af et barn med medicinsk intractabel fokal epilepsi. Illustrationerne viser en typisk neuronal migrationsanomalie *focal transmantle dysplasia* (fokal transcerebral dysplasi). Der ses en diskret forandring i ventrikelvæggen, og derfra strækker der sig patologiske strøg som en tynd tråd hele vejen ud til cortex, hvor den er mest voluminøs (MR-afdelingen, H:S Hvidovre Hospital).



For voksne vedkommende kan få anfald om året være invaliderende, hvis man er afhængig af kørekort, og dette kan medføre overvejelse om operation. Hyppigheden af anfald for børn, der opereres, vil altid ligge væsentligt højere, før operation kommer på tale – oftest ugentlige anfald. Man må dog være opmærksom på, at dette også inkluderer »små anfald« med let bevidsthedspåvirkning i 1-2 minutter uden deciderede kramper (kompleks partielle anfald). Disse anfald påvirker nemlig også den kognitive funktion – en oplysning mange forældre ofte ikke kender. Det er derfor nødvendigt med en omhyggelig vurdering af anfaldenes betydning for barnets dagligdag, herunder eventuelle bivirkninger af medicinen, daglige restriktioner pålagt barnet og dets kognitive udvikling. I visse tilfælde kan det være nødvendigt at følge barnet et stykke tid, f.eks. i et år, for at se om udviklingen stagnerer.

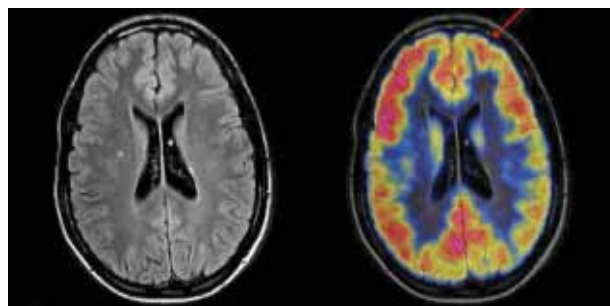
Beslutning om operation er vanskelig. Det er derfor nødvendigt, at forældrene er helt overbeviste om, at en operation er nødvendig. Trods omhyggelig udvælgelse til epilepsikirurgi viser det sig nemlig, at omkring 15% af de opererede børn ingen anfaldsreduktion får efter en operation, og de risikerer endog operationskomplikationer. Da barnet ikke er i en direkte livstruende situation, er det derfor afgørende, at også forældrene oplever og forstår, at barnets forventede livskvalitet med fortsatte invaliderende anfald er så ringe, at de er vilige til at løbe den risiko, som en operation indebærer.

Sådanne overvejelser er ikke helt så vanskelige ved såkaldt *catastrophic epilepsy*, der er karakteriseret ved mange daglige epileptiske anfald, svære adfærdsforstyrrelser med aggressivitet og stop i den kognitive udvikling. Disse børn har typisk udbredt kortikal dysplasi, hvor multilobulær resektion eller hemisfærektomi vil være nødvendig for at gøre barnet anfaldsfri. Det er vigtigt at understrege for forældrene, at barnet ikke bliver »raskt«, men at det får mulighed for at udvikle sig til måske 7-8-års-udviklingstrinnet i stedet for 2-3-års-trinnet – altså at barnet kan få et sprog og udvikle et delvist selvstændigt liv og dermed få en væsentlig højere livskvalitet.

### Præoperative undersøgelser

Formålet med disse er, ud over at vurdere epilepsiens betydning, at diagnosticere anfaldenes udgangspunkt, bedømme sandsynligheden for anfaldsfrihed og risikoen for komplikationsfølger. Det er afgørende at påvise, om et bestemt hjerneområde, der er ansvarligt for anfaldene, præcist kan udpeges. Ingen enkeltstående undersøgelse kan afklare dette. En af de væsentligste undersøgelser er en videooptagelse af flere anfald samtidig med EEG-registrering. Beskrivelse af anfaldets klinik (semilogi) er også en væsentlig faktor ved hypotesedannelsen om anfaldets udgangspunkt. Derudover spiller MR-undersøgelsen en afgørende rolle. Almindelig standard-MR-skanning er oftest ikke tilstrækkelig. Påvisningen af f.eks. diskrete kortikale dysplasi-forandringer er tidskrævende og kræver stor radiologisk erfaring, meget tynde snit, tredimensionel teknik og høje Teslaværdier med større opløselighed af MR-billederne (**Figur 3**). EEG-undersøgelsen kan især hos mindre børn være vildledende på grund af den umodne hjernes høje eksitabilitet. Derfor vil et supplement med funktionelle billeddannende teknikker nogle gange være nødvendigt. En SPECT-undersøgelse med indgivelse af radioaktivt sporstof under et anfald viser oftest hyperaktivitet af blodgennemstrømningen i den epileptogene zone. Tekniske vanskeligheder gør, at denne resursekrævende undersøgelse sjældent kan gennemføres. PET er især værdifuld, når MR-skanningen viser negativt resultat. Et område med lav metabolisk aktivitet er et stærkt indicium for den epileptogene zone (**Figur 4**). En neuropsykologisk test er vigtig for at forudse mulige deficit ved den planlagte operation og skal altid gennemføres før operationen og 1-2 år senere for at vurdere effekten af indgrebet. Endelig bliver alle børnene undersøgt af en børnepsykiater for mulige adfærdsforstyrrelser og af en øjenlæge med henblik på syns-feltsudfald.

Invasive EEG-undersøgelser af anfald, registreret fra intrakranielt placerede elektroder, er nødvendige i udvalgte tilfælde, især ved ekstratemporale operationer. Her vil der også ofte skulle foretages stimulation under EEG-registreringen med præcis kortlægning af sprogcenteret og det motoriske område, når læsionen ligger tæt på disse områder. Nye tek-



**Figur 4.** PET med MR-ko-registrering af et barn med medicinsk intractabel fokal epilepsi viser kileformet aktivitetsdefekt/udtynding, især i sulcus praecentralis' øvre del i venstre frontalregion. EEG viser, at anfaldet starter samme sted. En MR-skanning viser normale forhold. (PET- og Cyklotronenheden, H:S Rigshospitalet).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

nikker som funktionel MR-skanning vil i fremtiden dog formentlig afløse en del af de invasive undersøgelsesmetoder.

**Konklusion**

Der er i dag mulighed for kirurgisk behandling af børn med medicinsk intractabel epilepsi, hvor man tidligere måtte se passivt til, mens barnet voksede fysisk, men stagnerede kognitivt og ofte fik svære adfærdsforstyrrelser. Børnene og deres familier skal igennem et omfattende og resursekrævende program, men de 60-70%, der opnår anfaldsfrihed, får ændret deres livskvalitet og udfoldelsesmuligheder markant. Det er ikke længere rimeligt, at epilepsipatienter i 20 år skal leve i epilepsiens skyggeland, før de som voksne bliver opereret.

Korrespondance: Peter Uldall, Neuropædiatrisk Ambulatorium 5003, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: pu@rh.dk

Antaget: 14. september 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

1. Cross H. Update on surgery for epilepsy. *Arch Dis Child* 1999;81:356-9.
2. Bjørnaes H, Stabel K, Henriksen O et al. The effects of refractory epilepsy on intellectual functioning in children and adults. *Seizure* 2001;10:250-9.
3. Asarnov R, LoPresh C, Guthrie D et al. Developmental outcomes in children receiving resection surgery for medical intractable infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:430-40.
4. Lendt M, Helmstaedter C, Elger CE. Pre- and postoperative neuro- psychological profiles in children and adolescents with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:1543-50.
5. Jalava M, Sillanpaa M, Camfield C et al. Social adjustment and competence 35 years after onset of childhood epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:708-15.
6. Danielsson S, Rydenschag B, Uvebrandt P et al. Temporal lobe resections in children with epilepsy. Neuropsychiatric status in relation to neuropathology and seizure outcome. *Epilepsy Behav* 2002;3:76-81.
7. Nashef L, Fish DR, Garner S et al. Sudden death in epilepsy. *Epilepsy* 1995; 36:1187-94.
8. Sinclair DB, Aronnyte K, Snyder T et al. Extratemporal resection for childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2004;30:177-85.
9. Berg AT, Shinar S, Levy SR et al. Defining early seizure outcomes in pediatric epilepsy: the good, the bad and the in-between. *Epilepsy Res* 2001;43:75-84.
10. Irwin K, Birch V, Lees J et al. Multiple subpial transection in Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:248-52.

# Epilepsikirurgi set fra en dansk synsvinkel

Overlæge Bjarke á Rogvi-Hansen & overlæge Flemming Find Madsen

H:S Rigshospitalet, Neurologisk Afdeling, og Neurokirurgisk Afdeling H

**Resumé**

Ca. en tredjedel af patienterne med epilepsi vil ikke kunne blive anfaldsfri alene som følge af medikamentel behandling. Baggrunden for denne farmakoresistens skal formentlig findes på molekylært niveau. Klinisk kan patienterne relativt hurtigt udpeges på grund af reaktionen på de første valgte antiepileptika. Ved mistanke om en medikamentelt intractabel tilstand, bør der foretages en magnetisk resonans (MR)-skanning af hjernen efter en særlig kirurgisk protokol. Hvis man ved denne undersøgelse finder en strukturel læsion, herunder hippocampal atrofi eller sklerose, bør dette føre til henvisning til en specialafdeling mhp. epilepsikirurgisk udredning. Giver udredningen ikke mulighed for et resektivt indgreb uden væsentlige bivirkninger, kan der være mulighed for et palliativt indgreb. Temporallapsresektioner gør to ud af tre patienter anfaldsfri, hvilket reducerer patientmortaliteten, men ikke nødvendigvis følges af en bedring i de psykosociale kår. Årsagen til dette er formentlig, at patienterne henvises for sent i sygdomsforløbet.

På trods af et stort og støt stigende antal af tilgængelige antiepileptika med effekt på de fleste af epilepsipatienterne, vil ca. en tredjedel af populationen stadig have anfald [1]. For de

fokale epilepsiers vedkommende skyldes farmakoresistensen formentlig ændringer i ionkanaler og neurotransmitterreceptorer [2-4]. Denne medikamentelt intractable tilstand er forbundet med en betydelig morbiditet og øget mortalitet [5]. På grundlag af epidemiologiske undersøgelser og ved hjælp af forbedrede parakliniske undersøgelsesmetoder, er det nu muligt at udpege de patienter, som med stor sandsynlighed vil kunne hjælpes med en kirurgisk behandling [6].

I det følgende gives en oversigt over epilepsikirurgisk behandling af medikamentelt intractabel epilepsi set fra en dansk synsvinkel.

**Epilepsikirurgi i Danmark**

Ved epilepsikirurgi forstås en operation, der udføres på grundlag af medicinsk intractabel epilepsi med invaliderende epileptiske anfald, hvor en bagvedliggende sygdom (f.eks. malign tumor) ikke i sig selv giver anledning til operation [6]. I denne form er epilepsikirurgi blevet udført siden etableringen af den moderne neurokirurgi her i landet med fjernelse af strukturelle læsioner som f.eks. posttraumatiske forandringer og benigne tumorer.

Egentlig systematisk epilepsikirurgi blev først påbegyndt på Rigshospitalet i 1960'erne og fortsat indtil ca. 1987, hvor behandlingen overgik til Hvidovre Hospital. Siden etableringen af Hovedstadens Sygehusfællesskab i 1996 har epilepsikirurgien igen været udført på Rigshospitalet.