

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, Aronite 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.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Inden udførelse af det kirurgiske indgreb skal definitionen af de abnormt fungerende cerebrale områder klarlægges.

Cerebrale områder	Definition	Undersøgelsesmetode
Epileptogen zone	Området, der initierer anfald, og hvor fjernelse eller diskonnexion medfører anfaldsfrihed	Teoretisk begreb
Irritativ zone	Det kortikale område, der genererer interiktale spikes	Elektrofysiologi (invasiv eller noninvasiv)
Iktal onset-zone	Det kortikale område, hvor anfaldet starter	Elektrofysiologi (invasiv eller noninvasiv)
Epileptogen læsion	Den strukturelle læsion, der udløser anfald	Billeddiagnostisk, patologisk
Symptomatogene zone	Det cerebrale område, der udløser de kliniske symptomer	Anamnese og anfaldsobservation
Funktionel deficit zone	Område der ved funktionelt billeddannende undersøgelser viser dysfunktion	Neurologisk- og neuropsykologisk undersøgelse, EEG, PET og SPECT

EEG = elektroencefalogram

PET = positron-emissionstomografi

SPECT = *single photon emission computer tomography***Kandidater til epilepsikirurgi**

Patienter med invaliderende epileptiske anfald, som er medikamentelt terapieresistente, bør if. Sundhedsstyrelsens vejledning henvises til epilepsikirurgisk vurdering, så snart intraktabiliteten er konstateret [6]. Dette kan sædvanligvis gøres inden for få år. Den videre udredning kan foregå på Rigshospitalet, Århus Sygehus og Epilepsihospitalet, Dianalund, den endelige operation foregår på Rigshospitalet eller ved epilepsikirurgiske centre i udlandet (USA, Tyskland og Norge).

Udredningen er krævende for patienten og fordrer en høj grad af Kooperation. Patienter, hos hvem denne forudsætning ikke er til stede, eller som lider af en progredierende lidelse i centralnervesystemet, er ikke kandidater til operation.

Standardudredning**Fase 1**

Formålet med den epilepsikirurgiske udredning er at definere de områder i hjernen, der enten genererer anfaldene eller er involveret i iktal eller interiktal epileptiform aktivitet, og at forudsige eventuelle bivirkninger af indgrebet. *Lüders* [7] har foreslået et teoretisk koncept, hvormed man skelner imellem seks forskellige områder, der kan belyses fra forskellige kliniske og parakliniske vinkler (Tabel 1). Hos den ideelle kirurgikandidat overlapper alle områderne, og der er en høj grad af sandsynlighed for anfaldsfrihed.

Udredningsprotokollen har været næsten uændret siden 1987 (Figur 1) og svarer til fremgangsmåden andre steder [8]. Resultaterne konfereres i Epilepsikirurgi-gruppen, der mødes månedligt og består af de klinikere og paraklinikere, som har

undersøgt patienten samt den faste epilepsikirurg. Selve udredningsprogrammet foregår ved, at man konstaterer den medikamentelle intraktabilitet, indsamler historiske elektroencefalogram (EEG)-data, foretager video-EEG-optagelser under anfald, iktale og interiktale *single photon emission computer tomography* (SPECT)-undersøgelser, MR-skanning efter særlig kirurgisk protokol og neuropsykologisk samt neuropsykiatrisk undersøgelse. Under forløbet bringes patienterne sammen med andre medicinsk intraktable patienter og deres pårørende i en støttegruppe, hvor kirurg, neuropsykolog og en epilepsikirurgisygeplejerske også deltager.

Det skønnes, at 80-90% af de patienter, som skal have foretaget et resektivt indgreb i en temporallap, kan udredes tilstrækkeligt alene med noninvasive undersøgelser [9].

Fase 2

EEG-registreringer intrakranielt foretages ved manglende sikkerhed på den epileptogene zones lokalisation eller afgrænsning, eventuelt suppleret med *mapping* i elokvente områder (f.eks. motoricum og sprog). Ved en formodet epileptogen zone mesialt i en temporallap kan man spare en kraniotomi ved at lægge en elektrode intrakranielt via foramen ovale [10].

Intrakranielt afledt EEG foretages ellers med subduralt placerede elektroder, dybdeelektroder og epiduralt placerede elektroder indlagt via borehuller (PEGs).

En *strip* er en smal silikonestrimmel med en række på 3-12 elektroder. Disse *strips* kan indføres subduralt i lokalbedøvelse via borehuller og skydes hen over de kortikale områder, hvorfra der ønskes registreret.

Grids er silikonoplader af varierende form med elektroderne placeret i rækker med en halv centimeters interval, og de placeres subduralt gennem en stor kraniotomi. Elektrodepladen placeres på den forudbestemte del af cortex' overflade, dvs. hvor det ud fra billeddiagnostik, EEG og klinik må antages, at resektionen skal foretages. *Grids* og *strips* anvendes til at foretage elektrokortikografi (ECoG), som har betydelig større opløselighed og er mindre generet af støj end overflade-EEG. Er der elokvent cortex i den epileptogene zone, er det muligt under rolige omstændigheder at teste funktionen af de

Fase 1 (noninvasiv)

- Anamnese (inkl. tidligere behandling med anti-epilepsimedicin (AED) med doser, plasmaværdier, anfaldskalendere)
- Neurologisk og somatisk undersøgelse
- Interiktal *single photon emission computer tomography* (SPECT) og elektroencefalogram (EEG), også gerne historiske optagelser
- Iktale optagelser (EEG og SPECT)
- Magnetisk resonansskanning efter kirurgisk protokol
- Neuropsykologisk undersøgelse

Fase 2 (invasiv)

- EEG vha. invasive elektroder (subdural, epidural, dybdeelektroder)
- *Functionel mapping* (med subdurale elektroder)
- Wada-test (bilateral amybarbital test)

Figur 1. Standard udredningsforløb ved resektiv kirurgi.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

enkelte elektrodepunkters underliggende cortex på den vågne patient.

Med *grids* og *strips* in situ fortages en MR-skanning og sammenkoblet med neuronavigationsteknik kan der udføres en såkaldt *tailored resection*, hvor en maksimal mængde epileptogent væv fjernes, og elokvent cortex spares.

Dybdeelektroder er ca. 1 mm tynde og har op til 20 elektroder placeret med en halv centimeters interval. Ud fra anfaldstype, interiktalt EEG og billeddiagnostik indføres disse elektroder med stereotaktisk teknik i udvalgte områder. Korte elektroder kan indføres lateralt og lange elektroder kan indføres occipitalt og placeres i f.eks. hippocampus. Elektroderne kan også placeres i andre områder af cerebrum, hvor de kan være vejledende for en eventuel senere resektion.

Intrakarotid amybarbital test (Wada-test) har siden begyndelsen af 1960'erne været anvendt til udvalgte patienter for at lateraliserer sprog- og hukommelsesfunktionen [11]. Undersøgelsen foretages primært ved indgreb i den dominante hemisfære nær elokvente områder og hos ambidekstre. Funktionel MR-undersøgelse forventes at erstatte denne undersøgelse i fremtiden.

Typer af epilepsikirurgiske indgreb

Afhængigt af formålet med de epilepsikirurgiske indgreb kan de forskellige typer opdeles i resektive indgreb, hvor intensjonen er at fjerne den epileptogene zone, og palliative indgreb, hvor hensigten er at undertrykke eller hindre spredning af den epileptiske aktivitet (Figur 2).

De mest udbredte former for resektive indgreb er temporallapsresektioner i form af en bloc lobektomi [12], selektiv amygdalohippokampektomi [13] og »skræddersyede« indgreb vejledt af kortikografi eller kombinationer heraf. Sjældnere udføres der ekstratemporale kortikale resektioner, men der udføres ikke længere egentlige lobektomier. På grund af Sundhedsstyrelsens begrænsninger i anvendelsen af invasive undersøgelser i perioden 1993-2004 [14], har epilepsikirurgi her i landet det seneste årti de facto bestået af standardtemporallapsresektioner eller selektiv amygdalohippokampektomi vejledt af peroperativ ECoG.

Hemisfærektomi foretages typisk hos børn med eksisterende hemiplegi og hemianopsi, pga. af f.eks. Rasmussens encefalitis, Sturge Weber-syndrom og hemimegalencefali [15]

Patienter med medikamentelt inaktabel epilepsi, hvor et resektivt indgreb ikke er muligt, fordi den epileptogene zone ikke kan lokaliseres tilstrækkelig sikkert, eller hvor en resection vil være forbundet med uacceptable følger, kan være kandidater til et palliativt indgreb.

Ved diskonnektive indgreb overskæres ledningsbaner omkring den epileptogene zone, eller den interhemisfæriske udbredelse af anfald hæmmes ved kallosotomi [16]. Indikationen er atoniske, toniske og tonisk-kloniske anfald, som regel på grund af multifokale eller ulokaliserbare foci. Ved at begrænse resectionen til de forreste to tredjedele af corpus callo-

Figur 2. Epilepsikirurgiske procedurer (*foretages p.t. ikke i Danmark).

Resektive

Standard temporallapsresektion
Amygdalohippokampektomi
»Skræddersyet« operation
Multilobær resection*
Hemisfærektomi*

Palliative

Callostomi
Multipel subpial resection (MST)*
N. vagus stimulator (VNS)
Dybdestimulation*
Gammakniv radiokirurgi*

sum mindskes bivirkningerne. Peroperativ EEG-registrering har været anvendt, således at resectionen, der begyndes fra genu corpus callosum gående bagud, afbrydes, når der ikke længere kan ses synkron EEG-aktivitet. Indgrebet er forbundet med betydelige bivirkninger, specielt af neuropsykologisk art, det foretages sjældent i Danmark og er ikke sket siden 1992 [17]. Indgrebet skal i hvert enkelt tilfælde godkendes i Sundhedsstyrelsen.

Multipel subpial transektion (MST) har til formål at bryde horisontal spredning af epileptisk aktivitet, men spare vertikalt orienterede neuronale baner og kar [18]. Indgrebet kan foretages, når den epileptogene zone er lokaliseret i et område af cortex, hvor resection vil efterlade patienten med betydelige neurologiske deficit. Indgrebet foretages ved at gennemskære de længdegående baner i den epileptogene zone, der kan omfatte et op til 5×5 cm stort område. Banerne gennemskæres i 3-4 mm's dybde på tværs af gyrus' længderetning med ca. 8 mm's afstand.

Hos personer med farmakoresistent epilepsi, som ikke er kandidater til en anden form for epilepsikirurgi, kan implantation af en n. vagus-stimulator (NVS) overvejes som supplement til den medikamentelle behandling [19]. Virkningsmekanismen er ikke kendt med sikkerhed. Stimulatoren, der minder om en kardial pacemaker, implanteres under den venstre clavícula. Fra stimulatoren, der kan programmeres løbende efter implantationen, går en elektrode subkutant til n. vagus på venstre side af halsen.

Stereotaktisk radiokirurgi med gammakniv har været anvendt i fire årtier til behandling af tumorer og vaskulære malformationer. Behandlingen anvendes nu til behandling af foci i temporallappen og hypotalamiske hamartomer. De foreløbige resultater er lovende, men effekten lader vente på sig i op til et år [20].

Resultater af epilepsikirurgi

Resultaterne af epilepsikirurgi kan opdeles i tre hovedgrupper: anfaldsændring, psykosociale konsekvenser af operationen og bivirkninger/komplikationer.

Anfald

Resektive indgreb

I en metaanalyse af 73 publicerede studier af temporallaps-

Formålene med epilepsikirurgi

1. At bringe de epileptiske anfald til ophør eller reducere dem væsentligt
2. At hindre progression af lidelsen
3. At reducere den forbundne morbiditet og mortalitet
4. At forbedre livskvaliteten

operationer, som inkluderede knap 4.000 patienter og blev foretaget af U.S Department of Health and Human Services [21], fandt man de bedste resultater af resektioner mesialt i temporallappen, idet op til 75-80% var anfaldsfrie et år efter operationen – lidt ringere for de temporale neortikale resektioner. De tilsvarende danske tal er 66% anfaldsfrie, 26% med nogen bedring og 8% uændrede eller med forværring [6].

Resultaterne af ekstratemporale resektioner, hvad angår anfaldsfrihed, er generelt ringere med omkring 40-50% anfaldsfrie [22]. Hemisfærektomi medfører anfaldsfrihed hos over 80% [22].

Palliative indgreb

Anfaldsfrihed efter palliativ kirurgi er i sagens natur sjælden, bortset fra ved MST, hvor 37-57% angives at blive anfaldsfrie. Anfaldsfrihed som følge af NVS og anden stimulationskirurgi er meget sjælden, men ved NVS ses dog ca. en halvering af anfaldsfrekvensen hos halvdelen af patienterne [20].

Psykosocialt

Det er veldokumenteret, at personer med epilepsi har ekstraordinære problemer med uddannelse, beskæftigelse og personlige relationer. Interessen for disse parametre er relativt ny, hvilket illustreres af, at man kun i 5% af 105 artikler om resultaterne af temporallapskirurgi rapporterede om beskæftigelsesmæssige forhold [21]. I metaanalysen fandt man ingen signifikant ændring efter operationen, hvad angår beskæftigelse/studier eller erhvervelse af kørekort [21].

Bivirkninger/komplikationer

Komplikationer ved den invasive del af udredningen er bl.a. opgjort i Sverige, hvor man på baggrund af 205 invasive elektroprocedurer fandt komplikationsrater på 3,8% for anlægelse af *strips* og 14,3% for *grids* [22].

Ca. 2% af de resektivt opererede får en eller anden form for blivende neurologisk følgevirkning, hyppigst i form af forskellige grader af hemiparese, afasi, synsfeltdefekter og kognitive udfald (primært hukommelse). Mortaliteten opgives i en metaanalyse til at være omkring 0,24% [21]. I det danske program er en patient død af operationskomplikationer (sinus sagittalis-trombose).

Særligt ved indgreb i temporallappen er der grund til bekymring for neuropsykiatriske og neuropsykologiske følger.

Ved en metaanalyse fandt man de novo-depression hos 4-24% af de opererede uden at kunne afgøre, om årsagen var kausal eller gøre rede for det store interval [21]. 3% af de opererede fik psykoser, hvilket var omkring det forventelige for populationen og altså generelt næppe direkte forårsaget af indgrebet.

Behandlingsrefraktær epilepsi kan være forbundet med et langsomt progredierende tab af kognitive færdigheder. I en metaanalyse interesserede man sig for ændringer i intelligenskvotient (IK) og hukommelse. Postoperativt fandt man hos 13% en bedring i IK og hos 10% en forværring. Ud fra en tærskelanalyse konkluderede man, at det formentlig kun er et fåtal af patienterne, som får ændringer i IK som en direkte følge af operationen [21].

Mortaliteten i forbindelse med kallosotomi og risikoen for permanente neurologiske følger er blandt de højeste ved epilepsikirurgi [21], hvorfor der lokalt og internationalt vises tilbageholdenhed med dette indgreb.

Diskussion

»The optimum treatment for temporal lobe epilepsy, one of the most common forms of drug resistant epilepsy, is no longer controversial«, fremgik det af en statusartikel i British Medical Journal i 2002 om nye landvindinger i neurologien [23]. Baggrunden for påstanden var to nyligt publicerede artikler. Den ene var en randomiseret, kontrolleret undersøgelse af behandling af medikamentelt intractabel temporallapsepilepsi, hvoraf det fremgik, at 58% af de opererede var anfaldsfrie et år efter operationen, mod 8% af de medicinsk behandlede [24]. I den anden undersøgelse fandt man, at de terapiresistente tilfælde relativt hurtigt kunne udpeges, idet kun 14% af dem, som havde erfaret svigt af et *major-drug* kunne forvente at blive anfaldsfrie ved at forsøge et nyt stof og 3% ved hjælp af polyterapi [1]. Baggrunden for farmakoresistensen er formentlig betinget af flere forskellige *multidrug resistance-related* (MDR) proteiner [25]. Ikke desto mindre er der, ikke blot i Danmark, men i de fleste andre lande, hvor der findes epilepsikirurgiske programmer, en betydelig diskrepans imellem antallet af epilepsikirurgiske kandidater og antallet af opererede [26]. Dette til trods for dokumenterede gode resultater, og til trods for at såvel sundhedsfaglige myndigheder, videnskabelige selskaber som patientforeninger anbefaler behandlingen. Set i skandinavisk sammenhæng er antallet af opererede i landene signifikant forskellige. I Norge f.eks. opererer man omtrent lige så mange patienter på to år (50-60 årlig), som der er opereret i Danmark på ni år (i perioden 1993-2001). Årsagen til de få opererede i Danmark er manglende henvisninger til de tertiære centre, men forklaringen på denne tilbageholdenhed kendes ikke med sikkerhed. I en vurdering af ulemper og risici ved et evt. epilepsikirurgisk indgreb må også indgå konsekvenserne af ikke at foretage det. Ud over det psykosocialt invaliderende ved at have inkontrollable anfald [27-29] har disse patienter en betydeligt øget mortalitet pga. ulykker, pludselig uventet død (SUDEP) og suicidier [30]. Således

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

fandt *Sperling* i en undersøgelse af mortaliteten blandt epilepsioopererede, at ingen af de 199 patienter, som blev anfaldsfrie af operationen, døde i observationsperioden, mens der døde 11 ud af de 194 patienter, som ikke blev anfaldsfrie [31].

En væsentlig kritik af epilepsikirurgien går på, at der er tale om en klassisk »apparatfejlsmodel«, og at de psykosociale gevinster ikke står mål med de anfaldsmæssige, således at formålet med operationerne i bedste fald kun opfyldes delvist – selv ved anfaldsfrihed [32]. En kritik, der bekræftes i en metaanalyse, hvor man ikke fandt signifikante ændringer efter operationen mht. mulighederne for beskæftigelse/studier eller erhvervelse af kørekort [21]. Paradoksalt kan over halvdelen af de anfaldsfrie patienter opleve betydelige vanskeligheder med at indstille sig på en tilværelse uden anfald, en problemstilling, der i angelsaksisk litteratur refereres til som *the burden of normality* [33]. Spørgsmålet er dog, om det er en kritik, der skal rettes imod epilepsikirurgien som sådan, eller imod den lange latensperiode før henvisning til behandlingen. Tiden fra epilepsidebut til operation nærmer sig to årtier ved de fleste centre, og mange af patienterne er på dette tidspunkt midaldrende. Da er de psykosociale stigmata nær fastlåste, og det vil nogen kirurgisk eller medicinsk behandling næppe kunne ændre. Hvis patienterne var blevet henvist væsentlig tidligere, ville det antagelig have påvirket resultatet i positiv retning, da det præoperative funktionsniveau er prædikator for det postoperative, psykosociale resultat. De bedste resultater har de relativt velfungerende, men man må frygte, at mange i dag er blevet for dårligt fungerende til at have et forventeligt godt resultat.

Epilepsikirurgi skal ikke længere betragtes som et ultimum refugium.

Korrespondance: *Bjarke á Rogvi-Hansen*, Neurologisk Afdeling, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København. E-mail: rh04959@rh.dk

Antaget: 23. september 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
2. Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001;42:357-62.
3. Loscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:7-14.
4. Benardo LS. Altered sodium channels underlie anticonvulsant drug insensitivity. *Epilepsy Curr* 2003;3:227-8.
5. Rogvi-Hansen B, Christensen J. Morbiditet og mortalitet ved epilepsi. *Ugeskr Læger* 2004;166:XXXX-X.
6. Notat vedr. den fremtidige tilrettelæggelse af epilepsikirurgi. København: Sundhedsstyrelsen, 2004.
7. Lüders HO, Engel J Jr, Munari C. General Principles. I: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993:137-53.
8. Siegel AM. Presurgical evaluation and surgical treatment of medically refractory epilepsy. *Neurosurg Rev* 2004;27:1-18.
9. Spencer SS, Sperling M, Shewmon DA. Intracranial electrodes. I: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997:1719-47.
10. Wieser HG, Siegel AM. Analysis of foramen ovale electrodes recorded seizures: correlation with outcome following amygdalohippocampectomy. *Epilepsia* 1991;32:838-50.
11. Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of speech dominance: experimental and clinical observations. *J Neurosurg* 1960;17:266-82.12
12. Walker AE. Temporal lobectomy. *J Neurosurg* 1967;26:642-9.
13. Wieser HG, Yasargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiotemporal limbic epilepsy. *Surg Neurol* 1982;17:445-7.
14. Retningslinjer for anvendelse af kirurgisk behandling af medikamentelt in-traktabel epilepsi af 4. august 1993. København: Sundhedsstyrelsen, 1993.
15. Hemispherectomy VJG. I: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D et al, eds. *The treatment of epilepsy*. Oxford: Marston, 1996:713-21.
16. Bogen JE. Some historical aspects of callosotomy for epilepsy. I: Reeves A, Roberts DW, eds. *Epilepsy and the corpus callosum*. 2nd edn. New York: Plenum, 1993:107-22.
17. Andersen B, á Rogvi-Hansen B, Kruse-Larsen C. Corpus callosotomy: seizure and psychosocial outcome. *Epilepsy Res* 1996;23:77-85.
18. Morrell F, Whisler WW, Bleck TP. Multipel subpial transection: a new approach to the surgical treatment of epilepsy. *J Neurosurg* 1989;70:231-9.
19. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 2002;1:477-82.
20. Regis J, Rey M, Bartolomei F et al. Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia* 2004;45:504-15.
21. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Management of treatment-resistant epilepsy. U.S. Department of Health and Human Services 2002. www.ahrq.gov/clinic/epcsums/epilsum.htm /jan 2002.
22. Rydenhag B, Silander HC. Complications of epilepsy surgery after 654 procedures in Sweden, September 1990-1995. *Neurosurgery* 2001;49:51-7.
23. Wiebe S, Nicolle MW. Recent developments in neurology. *BMJ* 2002;324:656-60.
24. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-8.
25. Aronica E, Gorter JA, Ramkema M. Expression and cellular distribution of multidrug resistance-related proteins in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:441-5.
26. Engel J. A greater role for surgical treatment of epilepsy – when and why? *Epilepsy Currents* 2003;3:37-40.
27. Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E et al. Patient validated content of epilepsy-specific quality-of-life measurement. *Epilepsia* 1997;38:233-6.
28. Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O et al. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *NEJM* 1998;338:1715-22.
29. Vickrey BG, Hays RD, Rausch R et al. Outcomes in 248 patients who had diagnostic evaluations for epilepsy surgery. *Lancet* 1995;346:1445-9.
30. Sander JW, Bell GS. Reducing mortality: an important aim of epilepsy management. *JNNP* 2004;75:349-51.
31. Sperling MR, Feldman H, Kinman J et al. Seizure control and mortality in epilepsy. *Ann Neurol* 1999;46:45-50.
32. Taylor DC, Neville BGR, Cross JH. New measures of outcome needed for the surgical treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:625-30.
33. Bladin PWS, Saling M. The burden of normality: concepts of adjustment after surgery for seizures. *JNNP* 2001;70:649-56.