

C.Z.U.: 616.853-089-073.97:615.213.015.8

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.08>

EVALUAREA PRECHIRURGICALĂ STANDARDIZATĂ ÎN EPILEPSIA FARMACOREZISTENTĂ

Stanislav GROPPA, ORCID: 0000-0002-2120-2408^{1,2},
Cristian BOUR, ORCID: 0009-0001-6664-3143^{1,2},
Siluan STEGĂRESCU, ORCID: 0009-0002-7806-260X^{1,2},
Anatolie VATAMAN, ORCID: 0000-0002-6328-6216^{1,2},
Nadejda GORINCIOI, ORCID: 0009-0009-1067-028X^{1,2},
Diana DRĂGAN, ORCID: 0000-0002-2572-5556^{1,2},
Vitalie CHIOSA, ORCID: 0000-0001-9026-1121^{1,2}

¹Laboratul de Neurobiologie și Genetică medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova

²Centrul Național de Epileptologie, IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

email: stanislav.groppa@usmf.md

Rezumat.

Introducere: Epilepsia farmacorezistentă (EFR) afectează aproximativ o treime dintre pacienții diagnosticați cu epilepsie și se asociază cu o morbiditate semnificativă. Chirurgia epilepsiei reprezintă o opțiune terapeutică eficientă, dar necesită o evaluare prechirurgicală riguroasă pentru a asigura o selecție corectă a candidaților și pentru a minimiza riscurile funcționale.

Scopul studiului: De a efectua o sinteză desfășurată asupra etapelor evaluării prechirurgicale standardizate în epilepsia farmacorezistentă, cu accent pe integrarea metodelor neinvazive și invazive în vederea delimitării zonei epileptogene și a protejării ariilor funcționale elocvente.

Materiale și metode: A fost realizată o analiză a literaturii de specialitate ce a cuprins studii și publicații relevante care cuprind cele patru faze ale evaluării prechirurgicale, evidențiind valoarea specifică a fiecărei investigații în construirea ipotezei rețelei epileptice. Sunt discutate, de asemenea, aspecte legate de acuratețea, aplicabilitatea și limitările fiecărei metode.

Rezultate: Integrarea datelor clinice, neuroimagistice și neurofiziologice într-un cadru multimodal permite localizarea precisă a zonei epileptogene în peste 70% dintre cazurile selectate, crescând șansele de obținere a unei intervenții curative. Cartografierea invazivă funcțională contribuie esențial la reducerea morbidității postoperatorii în intervențiile asupra ariilor corticale elocvente.

Concluzii: Evaluarea prechirurgicală multimodală standardizată este esențială în managementul epilepsiei farmacorezistente. Aplicarea etapizată, adaptată individual, a metodelor disponibile asigură selecția optimă a candidaților pentru intervenții rezectivă, cu un echilibru favorabil între eficiența terapeutică și siguranță funcțională.

Cuvinte cheie: drug-resistant epilepsy, presurgical evaluation, video-EEG.

Summary. Standardized presurgical evaluation in drug-resistant epilepsy.

Introduction: Drug-resistant epilepsy (EFR) affects approximately one-third of patients diagnosed with epilepsy and is associated with considerable morbidity. Epilepsy surgery is an effective therapeutic option but requires rigorous presurgical evaluation to ensure proper candidate selection and to minimize functional risks.

Aim of study: To provide a comprehensive synthesis of the standardized presurgical evaluation stages in drug-resistant epilepsy, with a focus on the integration of noninvasive and invasive techniques for accurate delineation of the epileptogenic zone and protection of eloquent cortical areas.

Materials and Methods: We performed a literature review of relevant studies and guidelines encompassing the four phases of presurgical evaluation. The specific value, diagnostic accuracy, and limitations of each method were analyzed in the context of constructing the epileptic network hypothesis.

Results: Multimodal integration of clinical, neuroimaging, and neurophysiological data enables precise localization of the epileptogenic zone in over 70% of selected cases, significantly improving the likelihood of curative surgical outcomes. Functional invasive mapping plays a key role in reducing postoperative morbidity in surgeries involving eloquent cortex.

Conclusions: A standardized, stepwise, and individualized presurgical evaluation is essential in managing drug-resistant epilepsy. Careful application of available methods allows for optimal surgical candidate selection, ensuring a favorable balance between therapeutic efficacy and functional safety.

Keywords: drug-resistant epilepsy, presurgical evaluation, video-EEG.

Резюме. Стандартизированная предоперационная оценка при фармакорезистентной эпилепсии.

Введение: Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) наблюдается приблизительно у трети пациентов с эпилепсией и сопровождается значительной заболеваемостью. Хирургическое лечение эпилепсии является эффективной терапевтической стратегией, требующей тщательной предоперационной оценки для правильного отбора пациентов и снижения функциональных рисков.

Цель исследования: Провести развернутый обзор этапов стандартизированной предоперационной оценки при ФРЭ с акцентом на интеграцию неинвазивных и инвазивных методов для точной локализации эпилептогенной зоны и сохранения функционально значимых участков коры.

Материалы и методы: Был проведен обзор литературы, охватывающий соответствующие исследования и руководства, описывающие все четыре этапа предоперационной оценки. Проанализированы диагностическая ценность, точность и ограничения каждого метода в построении гипотезы эпилептической сети.

Результаты: Мультимодальная интеграция клинических, нейровизуализационных и нейрофизиологических данных позволяет точно локализовать эпилептогенную зону более чем в 70% случаев, существенно увеличивая шансы на успешный хирургический исход. Инвазивное функциональное картирование критически важно для снижения послеоперационных осложнений при вмешательствах в функционально значимые зоны коры головного мозга.

Выводы: Стандартизированная мультимодальная предоперационная оценка имеет ключевое значение в ведении пациентов с ФРЭ. Этапное и индивидуализированное применение современных методов позволяет достичь оптимального баланса между эффективностью лечения и функциональной безопасностью.

Ключевые слова: лекарственно-резистентная эпилепсия, предоперационная оценка, видео-ЭЭГ.

Introducere.

Epilepsia reprezintă un grup eterogen de afecțiuni neurologice care afectează peste 50 de milioane de persoane la nivel mondial, ocupând locul 5 în rândul bolilor neurologice în ceea ce privește anii de viață ajustați pentru dizabilitate (DALY - Disability-Adjusted Life Years). Costul economic global anual asociat epilepsiei este estimat la aproximativ 119,27 miliarde de dolari [1]. Recurența crizelor epileptice și impactul lor fizic și psihologic, contribuie la povara majoră pe care această afecțiune o reprezintă pentru pacient. Cu toate acestea, tratamentul medicamentos cu antiepileptice de primă linie poate duce la suprimarea completă a crizelor în aproximativ 70% dintre cazuri, dacă este administrat în mod corespunzător [2]. În ciuda disponibilității a peste 30 de medicamente antiepileptice, aproximativ o treime dintre pacienți rămân neresponsivi la tratament. Această farmacorezistență se asociază cu riscuri crescute de deces prematur, inclusiv prin moarte subită neașteptată în epilepsie (en. SUDEP – Sudden Unexpected Death in Epilepsy), accidente sau suicid. De asemenea, pacienții prezintă o reducere generală a speranței de viață și o morbiditate crescută, care include boli cardiovasculare, cerebrovasculare, tulburări psihiatrice și declin cognitiv, în special la vârstă înaintată [1]. Potrivit definiției Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei (ILAE), epilepsia farmacorezistentă (EFR) este diagnosticată atunci când două strategii terapeutice bine tolerate, corect alese și administrate, fie ca monoterapie, fie în combinație, nu reușesc să obțină absența susținută a crizelor [3]. Studiile populaționale indică o prevalență a EFR de aproximativ 30%. Incidența variază între

15% la copii și 34% la adulți, fără diferențe regionale semnificative. Într-o cohortă din Glasgow, Scoția, 36% dintre pacienții cu epilepsie primar diagnosticată, care au fost urmăriți timp de cel puțin 2 ani, nu au avut un control complet al crizelor în ultimul an de urmărire. Evoluția a fost heterogenă: 37% au avut remisie imediată, 22% au prezentat recăderi urmate de o remisie susținută, iar 16% au manifestat farmacorezistență de lungă durată, cu perioade tranzitorii de remisie. În total, 25% dintre pacienți au fost constant rezistenți la tratament [4]. Deși pot exista perioade de remisie temporară (la circa 4% dintre adulți anual, cu rate mai mari la copii), crizele tind să recidiveze. Identificarea acestor pacienți este esențială pentru inițierea evaluării prechirurgicale și pentru orientarea către alternative terapeutice disponibile în centre specializate [5]. Chirurgia epilepsiei este o opțiune terapeutică eficientă pentru 10–50% dintre pacienții cu forme farmacorezistente și oferă beneficii superioare tratamentului medicamentos, atât în ceea ce privește controlul crizelor, cât și calitatea vieții, indiferent de vârstă. Intervenția urmărește rezecția țesutului epileptogen, păstrând în același timp ariile cerebrale esențiale pentru a evita deficiturile cognitive și neurologice. Această abordare necesită o evaluare prechirurgicală riguroasă pentru a delimita cu precizie zona epileptogenă și ariile funcționale, urmată de formularea unei strategii chirurgicale personalizate [6]. Nu toți pacienții cu EFR sunt eligibili pentru chirurgie, iar succesul intervenției depinde de o serie de factori individuali. În majoritatea centrelor specializate, selecția candidaților nu urmează protocoale rigide, ci este realizată prin analiza cazurilor în cadrul unei echipe multidisciplinare, cu luarea deciziilor adaptată

fiecărui pacient [7]. EFR se caracterizează prin persistența crizelor convulsive în ciuda utilizării a cel puțin două medicamente anticonvulsivante adaptate sindromului, în doze eficiente. Printre factorii de risc ai EFR, se includ: debutul precoce, dizabilitatea intelectuală și epilepsia focală [8]. O analiză realizată de Kalilani și col. a 35 de studii, care au inclus 13 080 de pacienți cu epilepsie și 3941 de pacienți cu EFR, a arătat că proporția prevalenței combinate era de 0,30, iar proporția incidenței combinate era de 0,15 [9]. Un studiu longitudinal de cohortă, realizat pe o perioadă de 30 de ani, a constatat o proporție similară de persoane care nu aveau un control complet al crizelor la finalul studiului, identificând ca factori de risc pentru acest rezultat numărul de crize survenite în anul anterior începerii tratamentului, consumul anterior de droguri recreative și antecedente familiale de epilepsie la rudele de gradul I [10]. La pacienții cu debut focal al crizelor epileptice, care administrează două sau mai multe medicamente antiepileptice timp de cel puțin 2 ani, sau pacienții cu efecte secundare pronunțate din cauza administrării medicamentelor anticonvulsivante, precum și în cazul în care crizele afectează sau limitează viața de zi cu zi, este indicat tratamentul chirurgical [11]. Rezecția focarului epileptogen la pacienții cu FEP permite obținerea unui control complet asupra crizelor la aproximativ 59-80% dintre pacienți [12], și, de asemenea, să îmbunătățească semnificativ calitatea vieții lor [7]. Diagnosticul de EFR se bazează pe o serie de criterii adiționale față de restricțiile enumerate mai sus. Acestea includ: sindromul epileptic, etiologia epilepsiei, vârsta debutului crizelor, durata epilepsiei, caracteristicile EEG, vârsta de rezistență la medicamente și condițiile de utilizare a medicației antiepileptice.

Evaluarea prechirurgicală.

Evaluarea prechirurgicală are 3 obiective: (1) identificarea zonei epileptogene prin diverse modalități de investigații invazive și noninvazive; (2) de a dezvolta strategii pentru a garanta că leziunea poate fi rezecată în siguranță, fără sechele fizice sau cognitive semnificative; (3) identificarea conceptului de „șase zone corticale” [13].

Evaluarea prechirurgicală este realizată de o echipă multidisciplinară formată din neurologi, neurochirurghi, neurofiziologi, neuroradiologi, psihiatri, psihologi și alți specialiști, după caz. La finalul evaluării, pacientul și familia acestuia sunt informați cu privire la avantajele și dezavantajele diferitelor opțiuni terapeutice, precum și cu privire la riscurile posibile asociate intervenției chirurgicale sau renunțării la aceasta [14]. Evaluarea preoperatorie

începe cu investigații neinvazive (așa-numitele faze 1a și 1b) pentru toți pacienții. Dacă rezultatele sunt concludente, pacientul poate fi supus din start, intervenției chirurgicale. Dacă rezultatele sunt neconcludente sau ambigue, investigații neinvazive suplimentare (faza 1b) pot ajuta la localizarea zonei epileptogene sau pot furniza informații mai bune cu privire la riscul de deficit postoperator potențial. Alegerea investigațiilor din faza 1b depinde de întrebările clinice care rămân fără răspuns după faza obligatorie 1a și de disponibilitatea centrului medical, practicile variind considerabil [1]. Metodele de bază din faza 1, pe lângă evaluarea clinico-anamestică și neuropsihologică, includ: stereo EEG, monitorizare video-EEG (VEM) de lungă durată și neurovizualizare structurală. În același timp, „standardul de aur” în selectarea celor mai promițători candidați pentru intervenții chirurgicale este recunoscută Imagistica prin Rezonanță Magnetică (IRM) de înaltă rezoluție [15]. Metodele suplimentare din faza 1 sunt de obicei utilizate pentru a clarifica lateralizarea și localizarea zonei epileptogene (ZE) sau pentru analiza riscurilor potențialelor deficite postoperatorii în funcție de intervenția planificată, dacă substratul epileptogen se învecinează cu zone funcțional semnificative ale creierului tractografia IRM, rezonanța magnetică funcțională (fMRI), magnetoencefalografie (MEG) și testul carotidian de lateralizare (testul Wada). Astfel, fMRI, MEG și testul Wada sunt utilizate pentru lateralizarea limbajului și pentru prognozarea tulburărilor de memorie post-intervenție. Tractografia prin rezonanță magnetică a buclei Meyer este utilizată pentru evaluarea riscului de defecte postoperatorii ale câmpului vizual; tractul corticospinal, pentru evaluarea riscului de dezvoltare a deficitului motor după intervenție. VEM cu sistem de aplicare a electrozilor 10×20 sau 10×10 și înregistrare video sincronizată a crizelor epileptice și a manifestărilor lor electrografice este examenul neurofiziologic de prim ordin, în complexul de diagnostic prechirurgical [16].

Faza 1a. Evaluarea inițială neinvazivă și selecția candidaților chirurgicali

Faza 1a reprezintă primul nivel de evaluare prechirurgicală la pacienții cu EFR și are rolul de a identifica pacienții eligibili pentru o eventuală intervenție rezectivă. Această etapă include o serie de investigații standardizate, cum ar fi monitorizarea VEM, IRM 3 Tesla și evaluarea neuropsihologică [15-16]. Faza 1a începe cu selecția pacienților eligibili pentru intervenție. Recent, un grup de experți a conceput o scală de evaluare simplă care evaluează probabilitatea pacienților rezistenți la medicamente

de a beneficia de o intervenție chirurgicală rezectivă cu scopul de a controla complet crizele epileptice. Scala de clasificare a Chirurgiei Epilepsiei (Epilepsy Surgery Grading Scale - ESGS) este o scală matematică, derivată empiric din scorurile atribuite la cinci categorii diferite: coeficientul de inteligență (IQ), semiologia crizelor, IRM, electroencefalografia (EEG) și concordanța dintre IRM și EEG. Autorii au validat ulterior scala într-o cohortă retrospectivă, monocentrică, de 407 pacienți cu epilepsie focală supuși unei evaluări prechirurgicale, dintre care 113 au beneficiat de o intervenție chirurgicală rezectivă. Aceștia au demonstrat că ESGS prezice în mod fiabil rezultatul intervenției [17]. În timpul înregistrării VEM, adesea este necesară provocarea crizelor prin întreruperea administrării medicamentelor anticonvulsivante, hiperventilație, privare de somn și stimulare fotică, singure sau în combinație. Deși monitorizarea pe termen lung este, în general, o procedură sigură, ea poate reprezenta o potențială amenințare pentru siguranța pacienților, incluzând SE, psihoză postictală, căderi și leziuni fizice, complicații asociate cu electrozii invazivi și chiar deces [18]. Monitorizarea pe termen lung prin video-EEG este extrem de importantă pentru documentarea evenimentelor clinice captate, stabilirea corelațiilor electroclinice și evaluarea impactului cognitiv al crizelor. Au fost elaborate standarde minime și ghiduri bazate pe dovezi [19]. Într-o analiză sistematică pentru evaluarea dovezilor actuale privind acuratețea diagnosticului și valoarea clinică a monitorizării video-EEG neinvazive pe termen lung în definirea ZE la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală pentru EFR [20], 44 de studii care au inclus 3516 persoane cu epilepsie, au estimat o sensibilitate combinată de 0,70 [interval de încredere (IC) 95%: 0,66–0,73] și o specificitate de 0,40 (IC 95%: 0,33–0,45). În epilepsia lobului temporal lezional (TLE), sensibilitatea a fost de 0,85 (IC 95% = 0,81–0,89) și specificitatea de 0,19 (IC 95% = 0,13–0,28). În epilepsia lobului extratemporal cu leziuni (ETLE), sensibilitatea a fost de 0,47 (IC 95% = 0,36–0,58) și specificitatea de 0,35 (IC 95% = 0,21–0,53). În TLE lezionară, dacă monitorizarea era localizată și concordantă cu locul rezecției, rata de absență a crizelor era de 247 din 333 de cazuri (74%), în timp ce în ETLE lezionară era de numai 34 din 56 de cazuri (61%) [21]. Pe baza acestor date, a unei alte revizuri sistematice [22] și a unei analize aprofundate a literaturii, urmată de un proces Delphi, grupul de lucru comun al Federației Internaționale de Neurofiziologie Clinică (IFCN) și al ILAE a ajuns la concluzia că: „monitorizarea video-EEG pe termen lung trebuie utilizată în evaluarea prechirurgică a

pacienților cu epilepsie rezistentă la medicamente (recomandare puternică)” [22]. Scopul IRM este identificarea unei leziuni epileptogene, ceea ce, la rândul său, crește semnificativ șansele de a nu mai avea crize postoperatorii [23-19]. Este obligatoriu să se utilizeze un protocol specializat, iar recomandările bazate pe consens au fost publicate pe larg [23]. Toate protocoalele elaborate, includ o secvență anatomică 3D T1 ponderată cu ecou gradient, secvențe axiale și coronale ponderate T2 și o secvență de recuperare a inversiunii atenuate de fluid (FLAIR) cu orientări similare ale secțiunilor. Pentru secvențele 3D T1, dimensiunea voxelului nu trebuie să depășească 1 mm. Pentru T2 și FLAIR, grosimea secțiunii nu trebuie să depășească 3 mm. Rețeaua E-PILEPSY a realizat un sondaj privind utilizarea clinică a metodelor de imagistică și postprocesare în evaluarea prechirurgică în cadrul a 25 de centre [24]. Aproape toate centrele (24/25) utilizează protocoale standard de IRM pentru epilepsie, fie la 3 Tesla (15/25), fie la 1,5 Tesla (9/25). Doar șase centre respectă toate secvențele IRM recomandate în ghiduri, cu orientarea și grosimea secțiunii sau dimensiunea voxelului propuse. În total, 22 de centre au raportat 26 de tipuri diferite de IRM. Metodele de postprocesare IRM sunt utilizate în 16 din 25 de centre. Variația mare în ceea ce privește investigațiile diagnostice preoperatorii între centrele de chirurgie a epilepsiei subliniază necesitatea unor recomandări bazate pe dovezi de înaltă calitate. Un prim pas către armonizare a fost recomandarea bazată pe consens a Grupului de lucru pentru neuroimagică al ILAE pentru un set de secvențe, cu achiziții tridimensionale în centrul său (neuroimagică armonizată a secvențelor structurale ale epilepsiei; HARNESS) [23]. Secvențele recomandate sunt disponibile pe majoritatea scannerelor IRM, iar protocolul este aplicabil în majoritatea mediilor clinice și țărilor. Grupul de lucru pentru neuroimagică recomandă, de asemenea, metode de postprocesare asistată de computer a IRM. La pacienții cu IRM normal, 3T a îmbunătățit rata de detectare a leziunilor cu 18% față de 1,5T. La pacienții cu scleroză hipocampală (HS), o intensitate a câmpului mai mare de 1,5T nu a dus la o rată de detectare mai mare. Utilizarea protocoalelor IRM specifice epilepsiei a dus la o rată de detectare de 83% pentru TLE. Protocoalele IRM dedicate și evaluarea de către un neuroradiolog cu experiență în epilepsie au crescut detectarea leziunilor. Pentru HS, 3D T1, T2 și FLAIR au avut fiecare o rată de detectare a leziunilor de aproximativ 90% [23]. Creșterea puterii de rezoluție la IRM 7T poate spori sensibilitatea detectării leziunilor epileptogene cu 23%, ce a fost demonstrat într-un studiu unic pe 41

de pacienți cu IRM 3T convențional negativ. În plus, la peste 50% dintre pacienți, zona de hotar a leziunii epileptogene a fost mai precis delimitată [23]. Rețeaua E-PILEPSY a realizat un sondaj pentru a evalua practicile actuale în evaluarea neuropsihologică [25]. Toate cele 25 de centre efectuează în mod de rutină, evaluări neuropsihologice atât înainte, cât și după operație. A fost raportată o varietate ($n = 186$) de teste și chestionare destinate evaluării prechirurgicale. S-a constatat un consens larg cu privire la indicații [localizare preoperatorie (100 %), monitorizare postoperatorie (96 %), efecte adverse ale medicamentelor (68 %), disfuncții epileptice (56 %)] și domeniile care trebuie evaluate [memorie (86 %), limbaj (82 %), atenție (64 %), funcții executive (64 %), abilități vizuo-spațiale (46 %), inteligență (36 %), comportament și dispoziție (14 %) și funcție motorie (9 %)]. Sondajul evidențiază necesitatea îmbunătățirii validității testelor, a instrumentelor de evaluare a funcționării zilnice și a dereglărilor de memorie, a normelor naționale și a co-normalizării testelor [25]. Concordanța între semiologie, EEG și IRM este esențială. Dacă această concordanță este prezentă, zona epileptogenă este clar delimitată și situată în afara ariilor elocvente, se poate trece direct la intervenție. În absența unei astfel de concordanțe, pacientul este direcționat către investigații suplimentare din fazele 1b sau 2a [16-18].

Faza 1b. Investigații neinvazive avansate

Faza 1b a evaluării prechirurgicale în EFR intervine atunci când informațiile obținute în faza 1a (semiologie, EEG de rutină, imagistică structurală) nu oferă o concordanță suficientă sau sunt neconcludente pentru localizarea precisă a ZE [26]. Această etapă implică o paletă complexă de metode imagistice funcționale și neurofiziologice avansate, utilizate în mod complementar pentru a rafina ipoteza de localizare și a construi o hartă funcțională preliminară a creierului pacientului [27]. Printre metodele centrale utilizate în această etapă se numără monitorizarea VEM, care are rolul de a corela semiologia observată cu descărcările EEG și de a surprinde crizele spontane înregistrate [26]. În paralel, tomografia cu emisie de pozitroni (PET), permite evaluarea hipometabolismului interictal, un marker indirect al rețelelor epileptice, mai ales în cazurile non-lezionale [28]. Prin combinarea PET cu IRM structural, un studiu realizat de Na Hiu și colab. pe 250 de pacienți a demonstrat o sensibilitate crescută de 93% (față de 66% pentru PET) și o specificitate de 90% [29]. În mod similar, utilizarea combinată a Tomografiei cu Emisie de Fotoni Individuali (SPECT) interictal și ictal, împreună cu analiza SISCOP (subtraction ictal

SPECT co-registered to MRI), permite evidențierea hiperperfuziei caracteristice fazei ictale și contribuie semnificativ la localizarea zonei epileptogene. Această metodă este deosebit de valoroasă în cazurile în care IRM este negativ sau investigațiile neinvazive sunt discordante. Studiile au raportat o acuratețe de localizare de până la 88% în epilepsiile de lob temporal și de aproximativ 66% în epilepsiile extratemporale, susținând aplicabilitatea clinică a SPECT + SISCOP în ghidarea monitorizării invazive și a planificării chirurgicale personalizate [14]. Magnetoencefalografia (MEG) oferă o alternativă neinvazivă la EEG intracranian, utilizând câmpuri magnetice pentru localizarea precisă a surselor epileptiforme [26]. MEG este deosebit de utilă în combinație cu imagistica prin tensori de difuziune (DTI) pentru reconstrucția tracturilor albe, întrucât permite corelarea topografică a leziunilor epileptice cu structurile funcționale [28]. fMR cu sarcină (task-based) este utilizat în special pentru lateralizarea limbajului și a memoriei verbale, iar tractografia este importantă în evaluarea riscului chirurgical în ariile elocvente [30]. Integrarea acestor date într-un cadru multimodal (multimodal image integration) este crucială pentru interpretarea corectă a informației. Jin și colab. [27] au demonstrat că această integrare crește acuratețea localizării zonei epileptogene și reduce necesitatea explorărilor invazive. Studiile indică faptul că, în cazurile cu IRM negativ, combinația între PET, MEG și EEG crește rata de identificare a unei zone focale până la 70% [26]. Totodată, aceste metode nu sunt echivalente din punct de vedere al accesibilității și preciziei. De exemplu, SPECT ictal necesită injectarea radiotrasorului într-o fereastră extrem de scurtă, ideal în primele 20-30 de secunde de la debutul crizei, pentru a surprinde hiperperfuzia maximă în zona epileptogenă. Acest lucru presupune o coordonare riguroasă între personalul EEG, echipa de medicină nucleară și neurologul responsabil de monitorizare. Întârzierea injectării scade semnificativ acuratețea localizatoare a metodei [31]. În schimb, MEG are avantajul unei bune rezoluții spațiale, dar o disponibilitate mai redusă, fiind concentrată în centre specializate [26]. Un alt aspect important este contribuția testului Wada, care, deși utilizat mai rar în epoca fMR, rămâne util în cazurile în care imagistica funcțională este neconcludentă sau discordantă cu datele neuropsihologice [30]. În cazul copiilor, abordarea trebuie adaptată vârstei și cooperării, iar avansurile în fMRI pediatric și EEG de înaltă densitate permit o evaluare non-invazivă mai eficientă [28]. Astfel, faza 1b este o etapă esențială a evaluării prechirurgicale moderne, care permite construirea unei ipoteze integrate și validate funcțional asupra

rețelei epileptice. Rolul său nu este doar de a localiza focarul, ci și de a proteja funcțiile esențiale în vederea unei intervenții sigure și eficiente [26-27].

Faza 2a. Investigații invazive intracraniene

Faza 2a se adresează pacienților cu epilepsie farmacorezistentă la care investigațiile neinvazive (1a și 1b) nu au putut localiza precis ZE, sau când există dubii legate de extensia rețelei epileptice. În aceste cazuri, se recurge la monitorizarea EEG invazivă, care presupune înregistrarea activității electrice cerebrale prin electrozi implantați intracranian [14]. Cele două metode principale utilizate sunt stereo-electroencefalografia (SEEG) și electrocorticografia (ECoG). SEEG implică implantarea stereotactică a electrozilor profunzi în regiuni corticale și subcorticale suspectate, utilizând abordări minim invazive. Este ideală pentru explorarea tridimensională a rețelilor epileptogene profunde (insula, girus cingular, hipocamp etc.) [16]. În studiul efectuat de Stefanits H. și colab. 10–20% dintre pacienții evaluați prechirurgical sunt supuși SEEG, dintre care până la 67% ajung la intervenție chirurgicală, cu aproximativ 50% rată de absență a crizelor pe termen lung [32]. ECoG utilizează electrozi subdurali (benzi, grile) poziționați direct pe suprafața cortexului prin craniotomie. Este utilă în focarele de suprafață, mai ales în focarele corticale multilobare [14]. Scopul acestor metode este de a delimita cu acuratețe ZE, identificând debutul exact al crizei, și de a defini limitele chirurgicale sigure. Monitorizarea invazivă oferă o rezoluție spațială superioară, esențială în planificarea rezecției chirurgicale [16]. Riscurile asociate includ: hemoragiile (3–4%), infecțiile (2–3%) și, foarte rar, deficite neurologice permanente sau complicații letale (<0,5%) [17]. Beneficiile acestor investigații depășesc de cele mai multe ori riscurile, în special atunci când localizarea exactă a focarului epileptic poate transforma o intervenție incertă într-una curativă. De asemenea, aceste metode pot demonstra că chirurgia nu este fezabilă sau că este necesară o abordare paliativă (stimulare nervului vag, calosotomie etc.) [14]. Integrarea datelor invazive cu cele obținute anterior (fMR, tractografie, evaluări cognitive) este esențială pentru definirea unui plan chirurgical personalizat. Electrozii sunt plasați în funcție de ipoteza rețelei epileptice individuale a pacientului, ceea ce permite un nivel înalt de precizie [17].

Faza 2b. Cartografiere funcțională invazivă

Faza 2b a evaluării prechirurgicale presupune explorarea directă a funcțiilor cerebrale prin stimulare intracraniană, având ca scop delimitarea precisă a ariilor elocvente [33]. Această etapă devine

indispensabilă atunci când ZE se află în vecinătatea ariilor funcționale critice – cum ar fi cortexul motor primar, ariile limbajului sau structurile temporale mediale dominante [34]. Stimularea electrică directă se efectuează fie prin electrocorticografie (ECoG – pentru electrozi subdurali), fie prin SEEG, în timpul unei perioade de monitorizare invazivă prelungită [35]. Protocolul de stimulare presupune aplicarea unor impulsuri de joasă frecvență (1–5 Hz) și înaltă frecvență (50 Hz), cu monitorizarea răspunsurilor motorii, senzitive, de limbaj sau de memorie ale pacientului [33]. Studiile clinice au demonstrat că această tehnică are o sensibilitate ridicată în cartografierea ariilor funcționale, fiind net superioară altor metode în identificarea limitelor chirurgicale sigure [34]. De exemplu, stimularea girusului frontal inferior dominant poate genera inhibiție completă a vorbirii, în timp ce stimularea hipocampului stâng poate induce amnezie temporară, ambele fiind semne de avertizare asupra riscului postoperator [34]. Un aspect esențial este integrarea datelor de cartografiere cu cele obținute anterior: fMR, tractografie DTI, test Wada și evaluările neuropsihologice. Astfel, echipa multidisciplinară poate decide cu mai multă precizie amploarea rezecției și riscurile asociate [35]. Evaluările neuropsihologice în serie, înainte și după stimulare, ajută la cuantificarea funcțiilor cognitive de bază, iar corelarea lor cu hărțile electrice este crucială în chirurgia ariilor elocvente [33-34]. Cockle și colab. [35], într-un studiu internațional, au documentat o variabilitate semnificativă între centre în ceea ce privește pragurile de stimulare, durata impulsurilor și metodele de testare, dar au confirmat caracterul indispensabil al acestei etape în chirurgia personalizată. În același timp, George și colab. [33] au subliniat necesitatea unei standardizări a procedurilor pentru a îmbunătăți comparabilitatea rezultatelor. Importanța fazei 2b este susținută de recomandările internaționale recente, care încurajează utilizarea stimulării intracraniene în situațiile în care zona epileptogenă suspectată se află în apropierea ariilor funcționale elocvente, cum ar fi cortexul limbajului sau cortexul motor. Această practică este menționată ca parte a strategiei de minimizare a deficitelor postoperatorii [33]. În plus, progresul recent în neuronavigație, integrarea imaginilor 3D și utilizarea modelelor computaționale augmentate promet o precizie și mai mare în planificarea chirurgicală [34]. Astfel, faza 2b nu este doar o etapă de validare, ci un instrument activ de protejare a funcțiilor cognitive și motorii ale pacientului, transformând chirurgia epilepsiei într-un demers cu adevărat personalizat și sigur [33-35].

Rezultate și discuții.

Evaluarea prechirurgicală a EFR constituie un pas fundamental în conturarea unei strategii terapeutice personalizate și sigure, cu scopul de a obține un control eficient al crizelor și de a reduce riscul funcțional postoperator. Acest proces implică o abordare integrată, începând cu fazele 1a și 1b, unde monitorizarea video-EEG de lungă durată, imagistica structurală de înaltă rezoluție IRM, fMRI, PET, SPECT, MEG și testul Wada permit, în cele mai multe cazuri, o localizare precisă a zonei epileptogene, inclusiv în situațiile non-lezionale sau când datele clinice par discordante. Dacă investigațiile neinvazive nu aduc suficiente clarificări sau dacă ZE este situată în proximitatea ariilor elocvente, devine necesară faza invazivă (2a), care presupune utilizarea stereo-EEG și electrocorticografiei. Adicional, faza 2b, ce are drept scop cartografierea funcțională directă prin stimularea intracraniană, posedă un rol esențial în minimizarea riscului de deficite cognitive sau motorii postoperatorii, prin furnizarea unei hărți funcționale detaliate, adaptate fiecărui pacient. Datele din literatura de specialitate și din rețelele europene consacrate evidențiază faptul că abordarea multimodală permite localizarea precisă a zonei epileptogene în peste 70% și crește semnificativ șansele de remisie postoperatorie. Totodată, variabilitatea protocoalelor între centrele de epilepsie subliniază nevoia stringentă de armonizare și validare clinică a testelor utilizate.

Concluzii.

Evaluarea prechirurgicală standardizată, etapizată și adaptată individual este o condiție indispensabilă pentru optimizarea rezultatelor intervențiilor chirurgicale în epilepsia farmacorezistentă. Aplicarea etapizată, adaptată individual, a metodelor disponibile asigură selecția optimă a candidaților pentru intervenții rezectivă, cu un echilibru favorabil între eficiență terapeutică și siguranță funcțională. Aceasta nu doar că îmbunătățește selecția candidaților și prognosticul postoperator, dar contribuie esențial la protejarea calității vieții pacienților, într-un cadru terapeutic modern, multidisciplinar.

Bibliografie.

1. Trinká E, Koepp M, Kalss G, Kobulashvili T. *Evidence based noninvasive presurgical evaluation for patients with drug resistant epilepsies*. Curr Opin Neurol [Internet]. aprilie 2024;37(2):141-51. : <https://journals.lww.com/10.1097/WCO.0000000000001253>
2. Beghi E, Giussani G, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. *Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. Lancet Neurol

[Internet]. aprilie 2019;18(4):357-75. : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147444221830454X>

3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. *Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. Epilepsia [Internet]. iunie 2010;51(6):1069-77. : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>

4. Guery D, Rheims S. *Clinical Management of Drug Resistant Epilepsy: A Review on Current Strategies*. Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. iulie 2021;Volume 17:2229-42. : <https://www.dovepress.com/clinical-management-of-drug-resistant-epilepsy-a-review-on-current-str-peer-reviewed-fulltext-article-NDT>

5. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. *Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas*. Neurología [Internet]. septembrie 2015;30(7):439-46. : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213485314001200>

6. Baumgartner C, Koren JP, Britto-Arias M, Zoche L, Pirker S. *Presurgical epilepsy evaluation and epilepsy surgery*. F1000Research [Internet]. 29 octombrie 2019;8:1818. : <https://f1000research.com/articles/8-1818/v1>

7. Arrotta K, Thompson NR, Honomichl R, Najm I, Bingaman W, Busch R. *Quality of life after epilepsy surgery: How domain-specific cognitive changes impact QOL within the context of seizure outcome*. Epilepsy Behav [Internet]. decembrie 2022;137:108948. : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505022003973>

8. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. *Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options*. Pharmacol Rev [Internet]. iulie 2020;72(3):606-38. : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031699724009712>

9. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. *The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis*. Epilepsia [Internet]. 13 decembrie 2018;59(12):2179-93. : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.14596>

10. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. *Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs*. JAMA Neurol [Internet]. 1 martie 2018;75(3):279. : <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2017.3949>

11. Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke I, Braun KPJ, Aichholzer M, Amorim I, et al. *Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study*. Lancet Neurol [Internet]. septembrie 2020;19(9):748-57. : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442220302209>

12. Witt JA, Krutenko T, Gädeke M, Surges R, Elger CE, Helmstaedter C. *Accuracy of expert predictions of seizure freedom after epilepsy surgery*. Seizure [Internet].

august 2019;70:59-62. : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131119303607>

13. Lap Poon T. *Presurgical Evaluation of Epilepsy Surgery*. În: *Epilepsy - Update on Classification, Etiologies, Instrumental Diagnosis and Treatment* [Internet]. IntechOpen; 2021. : <https://www.intechopen.com/books/epilepsy-update-on-classification-etologies-instrumental-diagnosis-and-treatment/presurgical-evaluation-of-epilepsy-surgery>

14. Tamimi A, Juweid M, Tamimi I. *Recent Advances in Epilepsy Surgery*. În: *Advances in Electroencephalography and Brain Connectome* [Internet]. IntechOpen; 2023. : <https://www.intechopen.com/chapters/84141>

15. Kagawa K, Iida K, Baba S, Hashizume A, Katagiri M, Kurisu K, et al. *Effective withdrawal of antiepileptic drugs in premonitoring admission to capture seizures during limited video- <scp>EEG</scp> monitoring*. *Epilepsia Open* [Internet]. 2 iunie 2017;2(2):172-9. : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12047>

16. Shih JJ, Fountain NB, Herman ST, Bagic A, Lado F, Arnold S, et al. *Indications and methodology for video-electroencephalographic studies in the epilepsy monitoring unit*. *Epilepsia* [Internet]. 10 ianuarie 2018;59(1):27-36. : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13938>

17. Conte F, Van Paesschen W, Legros B, Depondt C. *The Epilepsy Surgery Grading Scale: Validation in an independent population with drug-resistant focal epilepsy*. *Epilepsia* [Internet]. 27 august 2019;60(8). : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.16096>

18. Frey K, Zöllner JP, Knake S, Oganian Y, Kay L, Mahr K, et al. *Risk incidence of fractures and injuries: a multicenter video-EEG study of 626 generalized convulsive seizures*. *J Neurol* [Internet]. 10 decembrie 2020;267(12):3632-42. : <https://link.springer.com/10.1007/s00415-020-10065-5>

19. Wong-Kisiel LC, Tovar Quiroga DF, Kenney-Jung DL, Witte RJ, Santana-Almansa A, Worrell GA, et al. *Morphometric analysis on T1-weighted MRI complements visual MRI review in focal cortical dysplasia*. *Epilepsy Res* [Internet]. februarie 2018;140:184-91. : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920121117303509>

20. Kotikalapudi R, Martin P, Marquetand J, Lindig T, Bender B, Focke NK. *Systematic Assessment of Multispectral Voxel-Based Morphometry in Previously MRI-Negative Focal Epilepsy*. *Am J Neuroradiol* [Internet]. noiembrie 2018;39(11):2014-21. : <http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A5809>

21. Kobulashvili T, Kuchukhidze G, Brigo F, Zimmermann G, Höfler J, Leitinger M, et al. *Diagnostic and prognostic value of noninvasive long-term video-electroencephalographic monitoring in epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis from the E- <scp>PILEPSY</scp> consortium*. *Epilepsia* [Internet]. 22 decembrie 2018;59(12):2272-83. : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.14598>

22. Tatum WO, Mani J, Jin K, Halford JJ, Gloss D, Fahoum F, et al. *Minimum standards for inpatient long-term video-electroencephalographic monitoring:*

A clinical practice guideline of the International League Against Epilepsy and International Federation of Clinical Neurophysiology. *Epilepsia* [Internet]. 13 februarie 2022;63(2):290-315. : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.16977>

23. Rados M, Mouthaan B, Barsi P, Carmichael D, Heckemann RA, Kelemen A, et al. *Diagnostic value of MRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: influence of field strength and sequence selection: a systematic review and meta-analysis from the E-PILEPSY Consortium*. *Epileptic Disord* [Internet]. 7 aprilie 2022;24(2):323-42. : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1684/epd.2021.1399>

24. Mouthaan BE, Rados M, Barsi P, Boon P, Carmichael DW, Carrette E, et al. *Current use of imaging and electromagnetic source localization procedures in epilepsy surgery centers across Europe*. *Epilepsia* [Internet]. 25 mai 2016;57(5):770-6. : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13347>

25. Vogt VL, Äikiä M, del Barrio A, Boon P, Borbély C, Bran E, et al. *Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe*. *Epilepsia* [Internet]. 9 martie 2017;58(3):343-55. : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13646>

26. Zijlmans M, Zweiphenning W, van Klink N. *Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery*. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 24 octombrie 2019;15(10):594-606. : <https://www.nature.com/articles/s41582-019-0224-y>

27. Jin L, Choi JY, Bulacio J, Alexopoulos A V, Burgess RC, Murakami H, et al. *Multimodal Image Integration for Epilepsy Presurgical Evaluation: A Clinical Workflow*. *Front Neurol* [Internet]. 4 august 2021;12. : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.709400/full>

28. Goodman AM, Szaflarski JP. *Recent Advances in Neuroimaging of Epilepsy*. *Neurotherapeutics* [Internet]. aprilie 2021;18(2):811-26. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878747923011315>

29. Niu N, Xing H, Wu M, Ma Y, Liu Y, Ba J, et al. *Performance of PET imaging for the localization of epileptogenic zone in patients with epilepsy: a meta-analysis*. *Eur Radiol* [Internet]. 1 august 2021;31(8):6353-66. <https://link.springer.com/10.1007/s00330-020-07645-4>

30. Massot-Tarrús A, Mirsattari SM. *Roles of fMRI and Wada tests in the presurgical evaluation of language functions in temporal lobe epilepsy*. *Front Neurol* [Internet]. 30 septembrie 2022;13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.884730/full>

31. Kim S, Mountz JM. *SPECT Imaging of Epilepsy: An Overview and Comparison with F-18 FDG PET*. *Int J Mol Imaging* [Internet]. 14 iulie 2011;2011:1-9. <https://www.hindawi.com/journals/ijmi/2011/813028/>

32. Stefanits H, Hengsberger A, Gruber A, Aichholzer M. *Invasives EEG bei nichtläsioneller Epilepsie*. *Clin Epileptol* [Internet]. 24 mai 2023;36(2):117-23. <https://link.springer.com/10.1007/s10309-023-00575-3>

33. George DD, Ojemann SG, Drees C, Thompson JA. *Stimulation Mapping Using Stereoelectroencephalography: Current and Future Directions*. Front Neurol [Internet]. 12 mai 2020;11. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.00320/full>
34. Drane DL, Pedersen NP, Sabsevitz DS, Block C, Dickey AS, Alwaki A, et al. *Cognitive and Emotional Mapping With SEEG*. Front Neurol [Internet]. 12 aprilie 2021;12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.627981/full>
35. Cockle E, Rayner G, Malpas C, Alpitsis R, Rheims S, O'Brien TJ, et al. *An international survey of SEEG cortical stimulation practices*. Epilepsia Open [Internet]. 16 septembrie 2023;8(3):1084-95. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12790>