

# Klinički značaj interiktalne jednofotonske emisijske kompjuterizirane tomografije mozga u procjeni funkcionalnog oštećenja mozga u djece s parcijalnom epilepsijom

---

Gjergja Juraški, Romana

Doctoral thesis / Disertacija

2009

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:010974>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-11**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Romana Gjergja Juraški**

**Klinički značaj interiktalne  
jednofotonske emisijske  
kompjuterizirane tomografije mozga u  
procjeni funkcionalnog oštećenja  
mozga u djece s parcijalnom  
epilepsijom**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2009.

Disertacija je izrađena na Klinici za pedijatriju i Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu.

Voditelj rada: Doc. dr. sc. Ljerka Cvitanović-Šojat

*Zahvaljujem se poštovanoj Doc. dr. sc. Ljerki Cvitanović-Šojat bez čije pozitivne energije i strpljenja, izrada ovog rada ne bi bila moguća.*

*Zahvaljujem se poštovanim kolegama prim. dr .sc. Miroslavu Žigmanu i dr Sunčici Andreji Rogan na interpretaciji <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT nalaza, prof Branki Divčić na izradi psihotestova te Doc.dr.sc. Ivanu Mikuli i dipl. ing. Vedranu Čučeku na stručnoj suradnji pri izradi disertacije.*

*I na kraju, od srca zahvaljujem dragim roditeljima koji su u meni razvili ljubav prema znanju i istraživanju te suprugu, sinovima i ostaloj obitelji na trajnoj podršci i vjeri u mene.*

## SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA.....	1
1. UVOD.....	4
1.1. EPILEPSIJA U DJECE.....	4
1.2 KLASIFIKACIJA EPILEPTIČKIH NAPADAJA, EPILEPSIJE I EPILEPTIČKIH SINDROMA U DJECE.....	4
1.2.1 Etiologija epilepsija u djece.....	5
1.2.1.1. Kriptogenost epilepsije.....	6
1.3 PROGNOZA EPILEPSIJE.....	6
1.4 TVRDOKORNOST EPILEPSIJE.....	7
1.5 DIJAGNOSTIKA EPILEPSIJE.....	8
1.5.1 <i>Semiologija epileptičkih napadaja</i> .....	8
1.5.1.1. <i>Funkcionalna organizacija moždane kore mozga</i> .....	9
1.5.1.2. <i>Semiologija parcijalnih epileptičkih napadaja</i> .....	12
1.5.2 <i>Elektroencefalografija u dijagnostici parcijalne epilepsije</i> .....	15
1.5.2.1. <i>Digitalni EEG</i> .....	15
1.5.2.2 <i>EEG mapping – voltažni i frekvencijski mapping</i> .....	16
1.5.3 <i>Neuroslikovne pretrage u dijagnostici epilepsija</i> .....	17
1.5.4. <i>Jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija mozga</i> .....	21
1.5.4.1 <i>Interiktalni SPECT mozga u dijagnostici i praćenju epilepsija</i> .....	23
2. HIPOTEZA, CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA.....	30
2.1 HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....	30
2.2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	30
2.3 SVRHA ISTRAŽIVANJA.....	31
3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA.....	31
3.1 ISPITANICI ISTRAŽIVANJA.....	31
3.2 METODE ISTRAŽIVANJA.....	32
3.2.1 <i>Klinička semiologija napadaja</i> .....	32
3.2.2. <i>Neuropsihologijski status</i> .....	33
3.2.3. <i>Elektroencefalografija uz kompjuterizirani mapping</i> .....	34
3.2.4 <i>Neuroslikovne pretrage - MR mozga</i> .....	37
3.2.5 <i>Interiktalni <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga</i> .....	37
3.3. STATISTIČKE METODE.....	46
4. REZULTATI.....	48
4.1 OSOBINE ISPITANIKA S PARCIJALNOM IDIOPATSKOM I SIMPTOMATSKOM EPILEPSIJOM.....	48
4.2. PARAMETRI BOLESTI U ISPITANIKA S PARCIJALNOM IDIOPATSKOM I SIMPTOMATSKOM EPILEPSIJOM.....	49
4.3. REZULTATI EEG I 3D MAPPINGA U ISPITANIKA S PARCIJALNOM IDIOPATSKOM I SIMPTOMATSKOM EPILEPSIJOM.....	51
4.3.1. <i>Lateralizacija i lokalizacija promjena na EEG –u</i> .....	51
4.3.2. <i>3D EEG mapping - lateralizacija i lokalizacija regija</i> .....	53
4.4. REZULTATI <sup>99m</sup> Tc-HMPAO SPECT MOZGA U ISPITANIKA S PARCIJALNOM IDIOPATSKOM I SIMPTOMATSKOM EPILEPSIJOM.....	55
4.4.1. <i>Rezultati kvalitativne analize <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga</i> .....	55
4.4.2. <i>Rezultati semikvantitativne analize <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga</i> .....	58
4.5 SPOL ISPITANIKA I <sup>99m</sup> Tc-HMPAO SPECT MOZGA (semikvanitativna analiza: lateralizacija i broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom).....	62
4.5.1 <i>Ispitanici s tvrdokornom idiopatskom epilepsijom – spol i <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT</i> .....	62
4.5.2. <i>Ispitanici s kontroliranom idiopatskom epilepsijom – spol i <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT</i> .....	63
4.5.3. <i>Ispitanici s tvrdokornom simptomatskom epilepsijom – spol i <sup>99m</sup>Tc- HMPAO SPECT</i> ....	64

4.5.4. Ispitanici s kontroliranom simptomatskom epilepsijom – spol i $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT..	65
4.6. FEBRILNE KONVULZIJE I NALAZ $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT MOZGA (semikvanitativna analiza: lateralizacija i broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom) .....	66
4.7. PSIHOTEST I NALAZ $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga (semikvanitativna analiza: lateralizacija i broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom).....	71
4.7.1. Idiopatske epilepsije – psihotest i $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga.....	71
4.7.2. Simptomatske epilepsije – psihotest i $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga .....	78
4.8. PARAMETRI BOLESTI I $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT MOZGA.....	85
4.8.1. Tvrdokorna idiopatska epilepsija - parametri bolesti i $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT.....	85
4.8.2. Kontrolirana idiopatska epilepsija - parametri bolesti i $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT.....	87
4.8.3. Tvrdokorna simptomatska epilepsija- parametri bolesti i $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT.....	89
4.8.4. Kontrolirana simptomatska epilepsija- parametri bolesti i $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT.....	91
4.8.5. Sekundarna generalizacija napadaja i $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga .....	93
4.9. MR MOZGA I $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT MOZGA.....	95
4.10. LATERALIZACIJA I LOKALIZACIJA PROMJENA NA EEG-u I MAPINGU U ODNOSU NA KVALITATIVNI I SEMIKVANTITATIVNI $^{99m}\text{Tc}$ - HMPAO SPECT-a MOZGA.....	97
4.10.1. Tvrdokorne idiopatske epilepsije - EEG i 3D mapping nalaz u odnosu na kvalitativni i semikvantitativni $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga.....	97
4.10.2. Kontrolirane idiopatske epilepsije - EEG i 3D mapping nalaz u odnosu na kvalitativni i semikvantitativni $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga.....	101
4.10.3. Tvrdokorne simptomatske epilepsije - EEG i 3D mapping nalaz u odnosu na kvalitativni i semikvantitativni $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga.....	105
4.10.4. Kontrolirane simptomatske epilepsije - EEG i 3D mapping nalaz u odnosu na kvalitativni i semikvantitativni $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga.....	109
4.11. ANTIPILEPTICI I $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT MOZGA (broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom).....	113
4.11.1. Osobine ispitanika s parcijalnom epilepsijom u odnosu na antiepileptičku terapiju	
4.11.2. Antiepileptička terapija i regionalna hipoperfuzija na $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga.....	115
5. RASPRAVA.....	120
5.1 Spol i promjene interiktalne regionalne perfuzije mozga .....	120
5.2 Febrilne konvulzije i promjene interiktalne regionalne perfuzije mozga.....	121
5.3 Neuropsihologijski status i promjene interiktalne regionalne perfuzije mozga.....	123
5.4 Duljina trajanja epilepsije/dob u vrijeme početka bolesti i promjene interiktalne regionalne perfuzije mozga.....	124
5.5 Sekundarna generalizacija napadaja i promjene interiktalne regionalne perfuzije mozga.....	126
5.6 MR mozga i $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga.....	127
5.7. Lateralizacija i lokalizacija EEG i $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalaza.....	129
5.8 Antiepileptici i promjene interiktalne regionalne perfuzije mozga.....	132
6. ZAKLJUČCI .....	134
7. SAZETAK.....	137
8. SUMMARY.....	139
9. LITERATURA.....	141
10. ŽIVOTOPIS.....	154

## POPIS OZNAKA I KRATICA

- ADHD - poremećaj pažnje i hiperaktivnost, *attention deficit hyperactivity disorder*
- ANOVA - jednosmjerna analiza varijance; *one-way analysis of variance*
- AEL - antiepileptički lijekovi
- CBZ - karbamazepin, *carbamazepine*
- DSCMRI - dinamička magnetna rezonancija; *dynamic susceptibility-weighted bolus tracking MRI*
- EEG - elektroencefalogram; *electroencephalography*
- EEG maping, *EEG mapping*
- FDG - 18F-flour-deoksiglukoza
- fMRI - funkcionalna MR mozga, *functional MRI*
- fTCD - funkcionalni obojeni dopler, *functional fTCD*
- FLAIR sekvenca; *fluid attenuated inversion recovery*
- FS IQ - mjerenje kvocijenta inteligencije, *Full scale Intelligence Quotient*
- FTPO test - test za grafomotorne vještine, *Graphical Test of Perceptive Organization*.
- HS-MRI, ER-MRI - vrlo brza MRI, *high-speed MRI, event related MRI*
- ILAE - Internacionalna liga protiv epilepsije; *International League against Epilepsy*
- <sup>123</sup>I-IMP - <sup>123</sup>N-izopropil-jodoamfetamin
- KIE - kontrolirana idiopatska parcijalna epilepsija
- KSE - kontrolirana simptomatska parcijalna epilepsija
- LTG – lamotrigin, *lamotrigine*
- PCT - CT s dinamičkom perfuzijom, *perfusion computed tomography*
- PET - pozitronska emisijska tomografija; *positron emission tomography*
- PHT – fenitoin, *phenitoin*
- PB – fenobarbiton, *phenobarbiton*
- rCBF - regionalni moždani protok; *regional cerebral blood flow*
- rCBV - regionalni moždani volumen, *regional cerebral blood volume*
- RTČ- predškolske razvojne skale; razvojni test Čuturić
- SPECT - jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija mozga; *single photon emission computerized tomography*
- SISCOM - subtrakcijski iktalni SPECT koregistriran s MR mozga; *subtraction ictal SPECT co-registered to MRI*
- TE - temporalna epilepsija
- <sup>99m</sup>Tc-HMPAO - <sup>99m</sup>Tehnecij-heksametil-propilen-amin-oksim
- <sup>99m</sup>Tc ECD - <sup>99m</sup>Tehnecij-etilencistein-dietilester
- TIE - tvrdokorna idiopatska parcijalna epilepsija
- TSE - tvrdokorna simptomatska parcijalna epilepsija
- VPA – valproat; *valproate, valproic acid*

WISC - Wechslerov test inteligencije za djecu; *Wechsler Intelligence Scale for Children*

ROI - regija interesa; *region of interest*

LIF3 ROI – lijeva donja frontalna3 regija interesa

LIF4 ROI – lijeva donja frontalna4 regija interesa

LITA2 ROI – lijeva prednja temporalna donja2 regija interesa

LITP2 ROI - lijeva stražnja temporalna donja2 regija interesa

LOT ROI – lijeva okcipitotemporalna regija interesa

LO ROI – lijeva okcipitalna regija interesa

LFS1 ROI – lijeva gornja frontalna1 regija interesa

LFS2 ROI – lijeva gornja frontalna2 regija interesa

LTSA ROI – lijeva gornja temporalna prednja

LTSP ROI – lijeva gornja temporalna stražnja regija interesa

LSO ROI - lijeva gornja okcipitalna regija interesa

LFPA1 ROI – lijeva frontoparijetalna prednja1 regija interesa

LPA ROI – lijeva parijetalna prednja regija interesa

LPP ROI – lijeva parijetalna stražnja regija interesa

LSO2 ROI- lijeva gornja okcipitalna2 regija interesa

LFPA2 ROI – lijeva frontoparijetalna prednja2 regija interesa

LPP2 ROI – lijeva stražnja parijetalna regija interesa

RIF3 ROI – desna donja frontalna3 regija interesa

RIF4 ROI – desna donja frontalna4 regija interesa

RITA2 ROI – desna prednja temporalna donja2 regija interesa

RITP2 ROI – desna stražnja temporalna donja regija interesa

ROT ROI – desna okcipito-temporalna regija interesa

RO ROI – desna okcipitalna regija interesa

RFS1 ROI – desna gornja frontalna 1 regija interesa

RFS2 ROI – desna gornja frontalna2 regija interesa

RTSA ROI – desna gornja temporalna prednja regija interesa

RTSP ROI - desna gornja temporalna stražnja regija interesa

RSO ROI – desna gornja okcipitalna regija interesa

RFPA1 ROI – desna frontoparijetalna prednja1 regija interesa

RPA ROI – desna parijetalna prednja regija interesa

RPP ROI – desna parijetalna stražnja regija interesa

RSO2 ROI – desna gornja okcipitalna2 regija interesa

RFPA2 ROI – desna frontoparijetalna prednja2 regija interesa

RPP2 ROI – desna stražnja parijetalna2 regija interesa



## 1. UVOD

### 1.1. EPILEPSIJA U DJECE

Epilepsija je prema definiciji Internacionalne lige protiv epilepsije (*ILAE, od engl. International League against Epilepsy*) kronični poremećaj mozga obilježen ponavljanjem epileptičkih napadaja (1,2).

Oko 0.5-1% populacije ima aktivnu epilepsiju koja je prema definiciji ILAE definirana najmanje jednim napadajem u posljednjih 5 godina kod osobe koja zadovoljava opće kriterije za dijagnozu epilepsije (3). Od epilepsije danas u svijetu boluje oko 50 milijuna ljudi te je stoga epilepsija drugi po redu kronični neurološki poremećaj u neurološkim ambulantomama i odjelima.

Incidencija epilepsije je 40-70 na 100.000 u najrazvijenijim zemljama svijeta, pa do 100-190 na 100.000 u nerazvijenim zemljama (4). Kumulativna incidencija, tj. rizik da za vrijeme našeg životnog vijeka dobijemo epilepsiju je 2-4%, a rizik za jedan napadaj u životu je oko 8%. Kada uključimo zajedno epilepsije, jedan epileptički napadaj u životu, akutne simptomatske konvulzije i febrilne konvulzije, tada je kumulativna incidencija oko 10% do 80. godine života (4).

Prevalencija epilepsije u djece je 4-9 na 1,000 djece i time se svrstava u značajne kronične bolesti pedijatrijske populacije (3). U Hrvatskoj u djece od 0 do 18 godina prevalencija epilepsije iznosi 4,5 na 1,000 djece (5). Učestalost epilepsije je veća u prvih 14 godina, zatim se incidencija bolesti smanjuje i opet se povećava iznad 60 godina (6). U 60% oboljelih epilepsija počinje prije 16. godine života, a u razvijenim zemljama incidencija epilepsije u male djece opada, dok raste u stare populacije (3).

## **1.2 KLASIFIKACIJA EPILEPTIČKIH NAPADAJA, EPILEPSIJE I EPILEPTIČKIH SINDROMA U DJECE**

Klasifikaciju epileptičkih napadaja i korelaciju s EEG nalazom napravio je Gastaut 1970. g (7). ILAE je predložila klasifikaciju epileptičkih napadaja 1981. g. prema kojoj se epileptički napadaji dijele na generalizirane, fokalne/parcijalne napadaje i neklasificirane, uz detaljniju podjelu svakog od njih (1), a prijedlog za reviziju klasifikacije epilepsija i epileptičkih sindroma učinjen je 1989. g. (2). ILAE je 2001. godine napravila i prijedlog za potpuno novi klasifikacijski sustav (8).

Epilepsije koje nastaju do 40. godine života u 50% su parcijalne, dok od 40. do 75. godine raste zastupljenost parcijalnih epilepsija do 75%. (3).

### **1.2.1. Etiologija epilepsije u djece**

Prema uzroku epilepsije dijelimo na idiopatske (primarne, funkcionalne, nasljedne), simptomatske (sekundarne, organske, lezionalne, stečene) i kriptogene (skriveno). Oko 2/3 epilepsija u dječjoj dobi su idiopatske ili pak kriptogene epilepsije (3), a 1/3 simptomatske.

Prema dosadašnjim spoznajama epilepsija je posljedica depolarizacijskog neuronalnog ekscesa s ponavljajućim moždanim napadajima, te je osnovni uzrok epileptogeneze poremećaj membrane neurona koja je nesposobna održati ravnotežu u izmjenjivosti elektrokemijskog gradijenta. Iako glavninu patofiziološkog slijeda epilepsije na staničnoj razini ne poznajemo u potpunosti, znamo da su poremećeni membranski ionski kanali, stečeno ili prirodno.

Etiologija epileptičkih napadaja je multifaktorska u svakog pojedinca i treba je promatrati kao interakciju ranije genetski određenih čimbenika i postojeće patologije koju smo klinički ev. otkrili ili metaboličkih promjena odnosno akutnih precipitirajućih čimbenika.

### **1.2.1.1 Kriptogenost epilepsije**

Učestalost kriptogenih epilepsija bitno se smanjuje nakon uvođenja novih neuroslikovnih tehnika (9) tako da je u zadnjem izvješću ILAE 2001. godine predložila korištenje termina "vjerojatno simptomatska" umjesto kriptogena epilepsija (8). Prema težini bolesti parcijalne kriptogene epilepsije su između idiopatskih i simptomatskih parcijalnih epilepsija (10). Izrađujući skalu težine pedijatrijskih epileptičkih sindroma - *Epileptic Syndrome Severity Scores—Child* (ESSS-C), Dunn i suradnici su angažirali eksperte koju su pak ocijenili težinu kriptogenih parcijalnih epilepsija sa 7 od mogućih 10 bodova (11). Iako se ILAE klasifikacija (2) relativno uspješno koristi i za epilepsije dječje dobi, također ima i kritika u odnosu na primjenjivost ove klasifikacije u kliničkoj praksi (11, 12, 13, 14). Manji postotak (4 to 21%) pacijenata u tercijalnim centrima za epilepsiju imaju dijagnozu specifičnih epileptičkih sindroma, dok je većina pacijenata i dalje u nespecificiranim kategorijama (14). Jedna od tih relativno nespecificiranih kategorija je kriptogena parcijalna epilepsija, jer je do jedne trećine djece s epilepsijom klasificirano pod dijagnozom kriptogene parcijalne epilepsije (15, 16, 17).

S obzirom na očekivanju heterogenost uzorka populacije s kriptogenom epilepsijom, nepredvidljivost dugoročne prognoze za ovu vrstu parcijalne epilepsije i čimbenika rizika koji na to utječu, te s obzirom na potrebu povremene revizije dijagnoze kriptogene epilepsije u traženju etiologije bolesti, u ovom smo se istraživanju odlučili za ispitivani uzorak djece s idiopatskom te sa simptomatskom parcijalnom epilepsijom.

### **1.3. PROGNOZA EPILEPSIJE**

Rizik za ponavljanje napada nakon prvog epileptičkog napada u životu je 16% do 81% u različitim studijama, te ovisi o etiologiji i o prisutnim rizičnim čimbenicima. Od 54-73% pacijenata postigne remisiju bolesti, a čimbenici koji umanjuju te rizike su svakako poznata etiologija epilepsije, parcijalni oblik napadaja te epileptogeno promijenjen elektroencefalogram

(EEG) (18). Obrnuto proporcionalni s remisijom su dob u vrijeme dijagnoze (ekstremi), učestaliji napadaji prije dijagnoze i započinjanja terapije te potreba za više antiepileptičkih lijekova.

U djece s epilepsijom važna su dva prognostička čimbenika – kontrola napadaja i psihosocijalni ishod. Psihosocijalni ishod je rezultat kognitivnog razvoja i akademskih dostignuća što opisujemo kognitivnim varijablama. U dnevnoj praksi, točnija bi klasifikacija epilepsije trebala dovesti do preciznije informacije o prognozi. Nedostatak jasne dijagnoze epilepsije onemogućava formulaciju prave prognoze, pa tako u djece s kriptogenom parcijalnom epilepsijom, nema niti pouzdane dugoročne prognoze bolesti (19, 20, 21).

Poznata etiologija, promjene u neurološkom statusu, parcijalni tip napadaja, dob iznad 16 godina u vrijeme početka bolesti, učestalost napadaja prije terapije, učestalost napadaja nakon uvođenja terapije, višestruka terapija, perzistiranje promijenjenog EEG-a, kratki period bez napadaja nakon ukidanja terapije, sekundarna generalizacija napadaja i miokloni napadaji su povezani s povećanim rizikom relapsa bolesti

#### **1.4. TVRDOKORNOST EPILEPSIJE**

Oko 20-30% bolesnika ima epilepsiju koja je tvrdokorna na terapiju, a 10 - 50% njih možemo liječiti kirurškim putem (3). Entiteti kao što su mezijalna temporalna skleroza, benigna neoplazme, razvojne abnormalnosti, kao i druge fokalne lezije kao što su arterio-venske malformacije prikladni su za kirurško liječenje. Za kirurgiju tvrdokornih epilepsija potrebna je precizna dijagnostička obrada koja je preduvjet uspješnog rezultata operativnog liječenja. U dosadašnjoj literaturi nevedeno je više definicija tvrdokorne epilepsije i znanstvenici još uvijek raspravljaju o tome. Prema definiciji tvrdokorne epilepsije iz 2003. godine prisutan je najmanje jedan epileptički napadaj svaka 2 mjeseca unatoč terapiji s 3 antiepileptika (22). Venkitaraman i suradnici definiraju tvrdokornu epilepsiju kao postojanje dva ili više napadaja mjesečno u razdoblju od 2 godine unatoč liječenju s 2 ili više antiepileptika (23). Camfield i Gucgnen su odredili tvrdokornost epilepsije kao jedan ili više napadaja mjesečno u praćenju od 1 godine uz

liječenje s 2 primarna antiepileptička lijeka (karbamazepin, fenitoin, valproati) i s jednim ili više tzv. novih antiepileptičkih lijekova (24,25).

Anne T. Berg je 2006. godine i objavila 9-godišnje istraživanje epilepsije u kojem je pratila 613 djece s novootkrivenom epilepsijom i zaključila da epilepsija postaje tvrdokornom tek kroz dulje vremensko razdoblje i ovisno o tipu epilepsije (26,27). Njezina definicija tvrdokorne epilepsije podrazumijeva postojanje najmanje jednog epileptičkog napadaja mjesečno unatoč terapiji s dva ili više antiepileptika tijekom 18 mjeseci praćenja. Pri raspodjeli skupina ispitanika za ovo istraživanje koristili smo gore navedenu definiciju tvrdokorne epilepsije od A.T. Berg (26).

## **1.5 DIJAGNOSTIKA EPILEPSIJE**

Osim hetero/anamnestičkih podataka o opisu epileptičkih napadaja tj. semiologije, u dijagnostici epilepsija u djece koristimo se objektivnim dijagnostičkim metodama kao što su EEG i neuroslikovne pretrage te ev. dodatnom obradom (metabolička i druga lab. obrada, analiza likvora, psihološka testiranja itd). Nerijetko nemamo vjerodostojne podatke o semiologiji napadaja u djeteta, pa su nam ostale dijagnostičke metode od izuzetne važnosti za postavljanje točne dijagnoze.

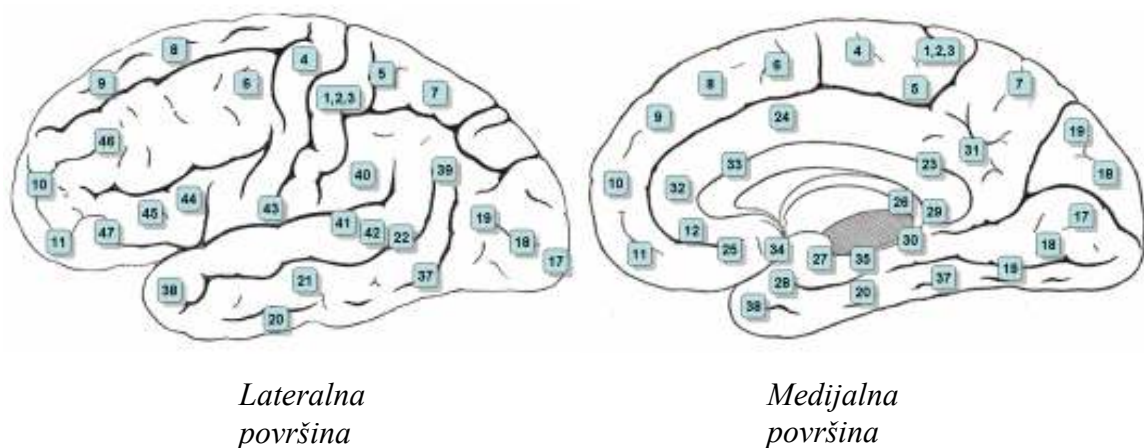
### **1.5.1. Semiologija epileptičkih napadaja**

Dijagnoza epilepsije ovisi o detaljnoj i preciznoj hetero/anamnezi. Epilepsija je klinička dijagnoza, jer nema pretrage koja će stopostotno isključiti ili dijagnosticirati epilepsiju. Klinički podaci nam omogućuju postavljanje dijagnoze, ali i klasifikaciju napadaja. Točna semiologija napadaja nam je najvažnija u određivanju regije u kojoj počinju napadaji u pacijenata s tvrdokornom epilepsijom planiranih za kiruršku terapiju. Preduvjet za ispravno zaključivanje iz dobivenih podataka o kliničkoj semiologiji napadaja je poznavanje funkcionalne organizacije mozga.

### 1.5.1.1. Funkcionalna organizacija moždane kore

Funkcionalnu razliku pojedinih područja moždane kore temeljimo na neurofiziološkim i metaboličko-biokemijskim kriterijima, a na temelju citoarhitektonskog kriterija sastavljene su neuroanatomske citoarhitektonske mape. Kortikalno polje prema citoarhitektonskim kriteriju ne mora uvijek odgovarati funkcionalno određenom polju. Najčešća podjela je prema Brodmannu (slika 1) gdje svako citoarhitektonsko područje označavamo brojevima.

Slika 1. Citoarhitektonska područja moždane kore mozga po Korbinianu Brodmannu, preuzeto iz: (28).



Daljnja podjela neokorteksa uključuje primarna, sekundarna i asocijativna područja (areje) u mozgu. Primarna areja nam služi za elementarnu analizu senzorne obavijesti ili motoričke aktivnosti. Nakon sinaptičke obrade u primarnim kortikalnim područjima složenija obrada senzornih i motoričkih informacija se vrši u sekundarnim područjima. Asocijativna područja

imaju složene integrativne funkcije (asocijativna memorija, učenje, govor i ponašanje). Parasenzorna asocijativna područja se nalaze u parijetalnom, okcipitalnom i temporalnom režnju, dok su opća asocijativna područja u temporalnom i frontalnom režnju. Parasenzorna asocijativna područja omogućavaju razumijevanje vidne, slušne ili somatosenzibilne obavijesti. Područje tzv. multisenzorne asocijativne memorije je između temporalnog, parijetalnog i okcipitalnog korteksa (područje angularnog girusa - polje 39 prema Brodmannu) i integrira sve asocijativno obrađene senzorne obavijesti te ih šalje u opći asocijativni korteks gdje se pohranjuju u memoriju općih asocijativnih područja temporalnog režnja i parahipokampusa. Iz navedenih područja odlaze putevi u asocijativna područja prefrontalnog korteksa gdje se asocijativna memorija koristi za ponašanje pojedinca u vremenu i prostoru, uz obradu emocionalnog značenja obavijesti (29,30).

Neurofiziološki kriteriji određuju funkcionalna svojstva pojedinih područja mozga. To su eksperimentalno određena područja mozga, temeljena na istraživanjima na animalnim i ljudskim modelima. Novija istraživanja primijenjuju metaboličko-biokemijski princip s radioaktivnim metabolitima glukoze za određivanje moždanih funkcija, primjenom pozitronske emisijske tomografije (PET, *od engl. positron emission tomography*) ili primjenom drugih metoda kao što su jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija mozga (*SPECT, od engl. single photon emission computerized tomography*), funkcionalna MR mozga (*fMRI, od engl. functional MRI*) ili funkcionalni obojeni dopler (*fTCD, od engl. functional fTCD*) za određivanje specifične moždane aktivacije.

Frontalni režanj koordinira ponašanje i motoriku u odnosu na vrijeme i prostor. U frontalnom režnju smještene su motoričke funkcije i asocijativno spoznajne funkcije koje određuju ponašanje. Primarni motorički korteks u precentralnom girusu (Brodmann 4) ima funkciju započinjanja voljnih motoričkih pokreta. Sekundarni motorički korteks obuhvaća premotorički korteks (Brodmann 6) i suplementarni motorički korteks te upravlja pripremanjem motoričkih aktivnosti te nadzire automatske pokrete. U premotorički korteks ubraja se i motoričko polje za pokrete očiju (Brodmann 8) te Brokina područja za govor (Brodmann 44 i 45). Suplementarni motorički korteks nalazi se u produžetku Brodmannove areje 6. Asocijativna područja frontalnog režnja nazivaju se i prefrontalni korteks (prednji dijelovi gornjeg, srednjeg i

donjeg frontalnog girusa (Brodmann 9,10,11,12) i prima kortikalna vlakna iz općih asocijativnih područja temporalnog režnja s obavijestima iz parasenzornih asocijativnih područja. Funkcije ovog područja su: usmjerena pažnja, kontrola impulzivnog ponašanja, rješavanje problema, kritično razmišljanje, učenje na temelju iskustva te sposobnost izražavanja emocija. Girus cingulatus nalazi se u dubokim strukturama frontalnog režnja, u mediosagitalnom presjeku mozga. Ima funkcije: prebacivanje usmjerene pažnje, stvaranje ideja i uviđanje različitih mogućnosti pri donošenju odluka, a osjećaj sigurnosti potječe također iz girusa cingulatusa. Značajna funkcija cingulusa je planiranje i određivanje prioriteta i tzv. kognitivna fleksibilnost (17,18).

Parijetalni režanj sastoji se od primarnog somatosenzornog korteksa, sekundarnog (asocijativnog) somatosenzornog korteksa i parasenzornih asocijativnih somatosenzornih područja. Primarni somatosenzorni korteks (Brodmann 3, 2, 1) smješten je u postcentralnom girusu koji na medijalnoj strani hemisfere prelazi u paracentalni lobus. Funkcija primarnog somatosenzornog korteksa je elementarna analiza svjesnog somatskog senzibiliteta. Sekundarni somatosenzorni korteks u gornjem parijetalnom režnjiću (Brodmann 5, 7) funkcionalno integrira somatosenzorne informacije npr. određivanje dimenzija i oblika predmeta u prostoru. Ostale funkcije su: obrada prostornih informacija, vizualno navođenje ruku, prstiju, vidno-motorno navođenje pri hvatanju objekata ili pri posezanju za njima, taktilno prepoznavanje, prikupljanje informacija o položaju ekstremiteta, lokalizacija objekata, vođenje pokreta u prostoru, prostorna detekcija stimulusa, razlikovanje lijeve i desne strane. Parasenzorni asocijativni somatosenzorni korteks nalazi se u donjem parijetalnom režnjiću (Brodmann 40, 39) čija je funkcija, kao i okolnog temporoparijetalnog područja, ujedinjavanje dodirnih kinestetičkih obavijesti u percepciju oblika, veličine; ujedinjeno pod nazivom stereognozija te stvaranje vidnih mapa (29,30).

Funkcije temporalnog režnja su kortikalna obrada slušnih informacija, slušna funkcija govora, memorija i asocijativno prepoznavanje složenih oblika (ljudsko lice). Primarni slušni korteks smješten je na gornjoj površini gornjeg temporalnog girusa (Brodmann 41, 42) i ima funkciju analiziranja tonova pri čemu je izražena tonotopička organizacija, u kojoj se određeni



dio pužnice projecira u određeni dio korteksa. Sekundarno slušno područje nalazi se na vanjskoj površini gornjeg temporalnog girusa (Brodmann 42), a parasenzorno asocijativno slušno područje (Brodmann 22) iza primarnog slušnog korteksa i na vanjskoj površini gornjeg temporalnog girusa. Područje asocijativnog slušnog korteksa za razumijevanje govora naziva se i Wernikova areja. Medijalni temporalni korteks sudjeluje u prepoznavanju ljudskih lica. Područje tercijarne multisenzorne asocijativne memorije na tromeđi temporalnog, parijetalnog i okcipitalnog korteksa odgovara angularnom girusu (Brodmann 39) gdje završavaju sva parasenzorna asocijativna vlakna iz slušnog, vidnog i somatosenzornog područja. Funkcija tog područja je integracija svih asocijativno obrađenih senzornih informacija (29,30).

Na medijalnoj strani okcipitalnog režnja nalazi se primarni vidni korteks (Brodmann 17). Funkcije tog područja su elementarna analiza impulsa iz retine oba oka te određivanje nagiba linije. Sekundarni vidni korteks nalazi se na vrhu lateralne površine okcipitalnog režnja (Brodmann 18), a funkcija mu je obrada vidnih informacija. Parasenzorno asocijativno vidno područje nalazi se ispred sekundarnog (Brodmann 19), a funkcija mu je kompleksno razumijevanje videnog, npr. prepoznavanje znakova (29,30).

#### **1.5.1.2. Semiologija parcijalnih epileptičkih napadaja**

Pri bilježenju semiologije parcijalnih napadaja, moramo tražiti što preciznije podatke za sve četiri faze napadaja: prediktalnu fazu, početak iktusa, iktalnu i postiktalnu fazu. Prediktalna faza uključuje prvocirajuće čimbenike kao što su bolest, vrućica, visina, manjak sna, menstruacija, nedostatak suradnje, ozljeda glave. Tu također spadaju i prodromi koji mogu trajati minutama, ali i danima, kao što je glavobolja, iritabilnost, promjena ličnosti. Početak iktusa može predstavljati bilo kakav kratki fokalni znak ili simptom (aura) na početku. Obično pacijenti opišu te događaje kao “upozorenje”. Iktalna faza tj. iktus je obično povezan s gubitkom svijesti ili s promijenjenim stanjem svijesti koje je osobina kompleksnih parcijalnih napadaja. Promjene u postiktalnoj fazi klinički izgledaju kao deficit određenih funkcija kao što je Toddova pareza ili ispad vida (asocijativni funkcionalni korteks kontralateralne hemisfere), postiktalna disfazija

(dominantna hemisfera). Jaka postiktalna glavobolja obično prati napadaje iz okcipitalnog režnja ili geneneralizirane toničko kloničke napadaje (31).

Danas u bolje opremljenim ustanovama, semiološka obilježja bilježimo i kvalitetnim video-monitoringom. Video monitoring nam pruža detaljniji uvid gdje počinje napadaj, moguće je snimke i naknadno reproducirati, a uz EEG signal u isto vrijeme, možemo diferencijalno odrediti da li je riječ o pseudokonvulzijama ili pravom epileptičkom napadaju. Posebno je važno pažljivo diferencirati parcijalne napadaje s početkom iz frontalnog režnja i one iz temporalnog režnja, kao i primarno generalizirane od parcijalnih sa sekundarnom generalizacijom, pa za takvo očitavanje EEG-a uz video-monitoring treba imati dovoljno kliničkog iskustva (Tablice 1. i 2.).

Tablica 1. Semiologija parcijalnih napadaja s ishodištem iz frontalnog i temporalnog režnja (prilagođeno, prema Jan MMS (31)).

<b>OBILJEŽJA</b>	<b>FRONTALNI REŽANJ</b>	<b>TEMPORALNI REŽANJ</b>
Učestalost napadaja	Učestali, svakodnevni	Rjeđi
Aktivacija spavanjem	Često	Rijetko
Početak napadaja	Iznenadan, eksplozivan	Sporiji
Progresija napadaja	Brza	Sporija
Početna nepomična zagledanost	Rijetko	Često
Automatizmi	Rijetko	Često i duljeg trajanja
Bipedalni automatizmi	Često	Rijetko
Kompleksni položaji	Rano, često i izražajni	Rijetko
Hiperkinetski motorički znakovi	Kasno, rijetko, manje izražajni	Često
Somatosenzorni simptomi	Često	Rijetko
Govor	Glasna vokalizacija(mrmljanje, vrištanje)	Verbalizacija u napadajima iz nedominantne hemisfere
Trajanje napadaja	Kratko	Dulje
Sek. generalizacija	Česta	Rjeđa
Postiktalna smetenost	Manje izražena, kratka	Izraženija, dulja
Postiktalna disfazija	Rijetko, osim kod širenja u dominantni temporalni režanj	Često, u napadajima iz dominantnog temporalnog režnja

Tablica 2. Semiološka obilježja parcijalnih i sekundarno generaliziranih napadaja koja nam pomažu u lateralizaciji i/ili lokalizaciji, (prilagođeno prema 31.).

Semiološka obilježja	Lateralizacija i/ili lokalizacija
<u>1- Automatizmi</u>	1.
Oralni automatizmi	TR, hipokampus
Unilateralni automatizmi udova	Na strani ishodišta napadaja
Unilateralni treptaji očima	Na strani ishodišta napadaja
Bipedalni automatizmi	FR
Iktalno pljuvanje ili pijenje	Desni TR
Iktalni smijeh (Gelastička epi)	Hipotalamus, mezijalno temporalno ili frontalno cingulus
Postiktalno češanje nosa	Na strani ishodišta napadaja, TR
Postiktalni kašalj	TR
<u>2- Jezični poremećaji</u>	2.
Iktalni zastoj govora	TR, obično dominantna hemisfera
Iktalna perseveracija	TR, obično nedominantna hemisfera
Postiktalna disfazija	Dominantna hemisfera
<u>3- Motorički poremećaji</u>	3.
Rano neforsirano okretanje glave	Na strani ishodišta napadaja
Kasno forsirano okretanje glave	Kontralateralno ishodištu napadaja
Devijacija očiju	Kontralateralno ishodištu napadaja
Fokalni klonički trzajevi	Kontralateralno ishodištu napadaja, peri-rolandička
Asimetrični klonizmi na kraju napada	Na strani ishodišta napadaja
Distoni položaj ekstremiteta	Kontralateralno ishodištu napadaja
Tonički položaj ekstremiteta	Kontralateralno ishodištu napadaja
Elevacijski («fencing») položaj ruku	Kontralateralno ishodištu napadaja
Asimetričan tonički položaj ekstremiteta (Znak 4)	Kontralateralni FR (suplementarna motorna area)
Unilateralna iktalna pareza	Kontralateralno ekstenziranom ekstremitetu, TR
Postiktalna Toddova pareza	Kontralateralno ishodištu napadaja
<u>4- Autonomna obilježja</u>	4.
Ictus emeticus	Desni TR
Iktalni nagon na mokrenje	Desni TR
Piloerekcija	Lijeve TR

Kratice: TR-temporalni režanj, FT-frontalni režanj,

### **1.5.2. Elektroencefalografija u dijagnostici parcijalne epilepsije**

EEG nam pomaže u točnijem određivanju dijagnoze epilepsije na koju posumnjamo klinički, ali nam ponekad poteškoće stvaraju uredni EEG nalazi i nalazi s nespecifičnom difuznom i paroksizmalnom sporom aktivnosti. Na EEG nalazima u djece nalazimo često i artefakte, a ponekad niti s EEG-om u spavanju nismo u mogućnosti preciznije odrediti epileptogeno žarište. Nadalje, EEG nalaz za vrijeme epileptičkog napadaja može biti prekriven artefaktima mišićnih potencijala od samog napadaja.

U većini slučajeva je klinička dijagnoza epilepsije ipak u skladu s EEG dijagnozom, a EEG nam je izuzetno važan kada nemamo dovoljno kliničkih podataka ili su nepouzdana. Klasifikacija epileptičkih napadaja i sindroma temelji se na kombinaciji kliničke slike i EEG nalaza. EEG abnormalnosti ne odražavaju uvijek ozbiljnost epilepsije, a više od 40% pacijenata s epilepsijom ima jedan uredan interiktalni EEG, iako taj postotak pada na 8% s više snimanja EEG-a ili EEG u spavanju i s metodama aktivacije. Oko 10% zdravih ljudi mogu imati nespecifične EEG promjene, a 1% i epileptiformne paroksizmalne aktivnosti. Prevalencija ovih abnormalnosti je viša kod djece koja imaju 2-4% izbijanja funkcionalnih šiljaka (32).

Najčešće pogreške pri upotrebi EEG-a su interpretacija EEG-a izvan konteksta kliničke slike te preuveličavanje nespecifičnih EEG abnormalnosti bez utvrđivanja tih istih promjena na EEG-u u spavanju ili s metodama aktivacije.

#### **1.5.2.1. Digitalni EEG**

Digitalni EEG ima mnogo prednosti prema analognim EEG snimanjima, počevši od kompjuterske pomoći pri očitavanju i automatskom prikazivanju pojedinih događaja, pa do adekvatnijeg pospremanja na diskove te kasnije ponovne reprodukcije ili reformatiranja.

Podaci su spremljeni na elektroničkom mediju, uz mogućnost automatskog očitavanja pojedinih događanja u tijeku snimka, kvantifikacije i mogućnosti umrežavanja. Interpretiranje takvog EEG snimka s mogućnošću odabira montaža, filtera, vertikalnog skaliranja (npr. senzitivnost) i

vodoravnog skaliranja (vremenska rezolucija i kompresija) je daleko preciznije od pregledavanja ranijih papirnatih EEG snimaka. Izrada slika iz dijelova digitalnog EEG snimka takodjer više ne predstavlja problem. Nadalje, digitalni EEG omogućuje video snimanje koje bi trebalo postati rutinska praksa u svim bolje opremljenim neurološkim klinikama u Hrvatskoj. Izbijanja na EEG-u su od velike dijagnostičke i terapijske važnosti kada su praćena s kliničkim manifestacijama na video snimci. Ti simptomi mogu biti kratkotrajni i minorni i ostati neprepoznati na rutinskom EEG-u.

### **1.5.2.2 EEG mapping – voltažni i frekvencijski mapping**

Matematičke tehnike koje su u mogućnosti obraditi veliki broj podataka u digitalnom EEG snimku koriste filtriranje, analizu amplituda i frekvencija te kolor mapiranje. Takav pristup nazivamo kvantitativni EEG, jer se razlikuje od tradicionalnog koji ne pravi mjerenja podataka, već se oslanja na kvalitativnu procjenu ili izgled uzorka valova. S mogućnošću simultanog snimanja većeg broja digitalnih EEG kanala stvorena je tako krajem 80-tih nova tehnika – EEG topografija mozga. U ovoj tehnici veći je broj elektroda smješten na skalp i kompjuterski program kodira količinu aktivnosti (npr. amplituda valova, frekvencije) u više tonova boja. Prostorne točke koje leže medju elektrodama se izračunavaju matematičkim tehnikama interpolacije, tj. računajući intermedijalne vrijednosti na temelju vrijednosti susjednih vrijednosti i tako se postiže postupna gradacija boja. Ovaj pristup pruža točniji i svakako reprezentativniji pregled lokacije i alteracija ritma i amplitude te zbog toga i češće otkrivanje fokalnih promjena nego uobičajeni EEG prikaz (33). EEG mapping (*od engl. mapping*) predstavlja računalnu kvantifikaciju i topografsku lokalizaciju električne aktivnosti mozga, što je posebno važno u fokalnim cerebralnim lezijama. Nadalje, EEG mapping pokazuje direktno prostornu povezanost EEG podataka između pojedinih elektroda (tj. mjesta snimanja) i na taj način poboljšava dosadašnji pregled montaža (34,35,36,37).

Osim što je ovom metodom omogućeno preciznije označavanje lokacije ranije uočenih promjena na konvencionalnom EEG snimku, upotreba animacije korištenjem nekoliko

sekvencijskih slika u nizu omogućila je i dinamičku studiju funkcije mozga. EEG topografiju odnosno mapping mozga ne radimo uvijek kada i snimamo moždanu aktivnost s EEG-om. Glavne indikacije za EEG mapping su određivanje prisutnosti tumora ili fokalne bolesti mozga (parcijalna epilepsija, arterio-venske malformacije, moždani udar), a koristi se i u poremećajima svijesti kao što je to kod narkolepsije ili kome. U zadnje vrijeme se EEG topografija mozga sve više koristi za monitoriranje nakon prestanka uzimanja psihoaktivnih supstanci, u infektivnim bolestima mozga (meningitis) i u praćenju pacijenata nakon operacije mozga. U psihijatriji se EEG topografija koristi u identifikaciji bolesti kao što su shizofrenija, demencije, hiperaktivnost, depresija, atrofija mozga i poremećaj pažnje i hiperaktivnost (*ADHD, od engl. attention deficit hyperactivity disorders*) u djece (38).

U ovom istraživanju smo EEG mapping koristili u cilju preciznije lokalizacije fokalnih izbijanja na digitalnoj EEG snimci u djece s parcijalnom epilepsijom, odnosno lokalizacije regije u kojoj su izbijanja započela u odnosu na one regije gdje su se izbijanja proširila.

### **1.5.3 Neuroslikovne pretrage u dijagnostici epilepsija**

ILAE je donijela preporuke za neuroslikovne metode u osoba s epilepsijom općenito (39), u osoba s tvrdokornim epileptičkim napadajima i njihovoj prekirurškoj evaluaciji, (40) te za funkcionalne neuroslikovne metode u epilepsiji (41). Svrha neuroslikovnih metoda u epilepsiji je otkrivanje promjena kao što su tumori, granulomi, vaskularne malformacije, traumatske lezije ili moždani udar. Neuroslikovne metode omogućavaju precizniju dijagnostiku postojanja određenog sindroma i određene etiologije te na taj način pružaju mogućnost točnije prognostike epilepsije.

MR mozga kao metoda ima bolju senzitivnost i specifičnost od CT u otkrivanju malih lezija i abnormalnosti u moždanom korteksu. MR mozga treba sadržavati i T1 i T2 snimke sa što tanjim rezovima. T1 snimke daju visok signal masti, dok T2 snimke daju vrlo visok signal vode. Prema ovim snimkama se uspoređuju sve ostale tehnike, te kažemo da je snimka T1-mjerena ili T2-mjerena. Lezije kao što su fokalne kortikalne displazije zahtijevaju upotrebu FLAIR snimki

(od engl. *fluid attenuated inversion recovery*) pa su i te sekvence dio standardnog protokola za epilepsiju. Minimalni standardi zahtijevaju da MR mozga obavezno moraju napraviti bolesnici s fokalnim i/ili sekundarno generaliziranim napadajima koji su tvrdokorni na terapiju i koji imaju razvoj progresivnih neuroloških deficita, a u idealnim uvjetima svaki pacijent s epilepsijom bi trebao imati napravljen MR mozga, osim ev. pacijenti s definitivnom elektrokliničkom dijagnozom idiopatske generalizirane epilepsije ili benigne fokalne epilepsije dječje dobi (32).

Međutim, ne moraju svi bolesnici imati simptomatsku parcijalnu epilepsiju odnosno strukturne promjene na mozgu, već mogu imati funkcionalne patofiziološke deficite intaktnog tkiva mozga uz elektroklinički nedefiniran tip parcijalne epilepsije. Tada nam strukturni slikovni prikazi kao što su MR i CT mozga ne uspijevaju otkriti leziju mozga tj. anatomsko porijeklo epileptogenih izbijanja, već su nam od velike koristi slikovno-funkcionalne metode.

Mozak nema energetske zaliha, a aktivnost neurona ovisi o opskrbi s kisikom i glukozom koje osigurava moždani protok krvi. Dovod kisika i glukoze ovisi o metaboličkim potrebama te regije tj. o intenzitetu aktivnosti neurona. Tako moždana perfuzija ovisi o intenzitetu aktivnosti neurona, a u samom mozgu postoji autoregulacijski mehanizam koji održava moždani protok krvi (42,43).

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća unaprijeđene su brojne metode za slikovni i funkcionalni prikaz moždane hemodinamike i moždanog metabolizma te neuroreceptorskih funkcija, kao što su npr. PET, SPECT, CT s dinamičkom perfuzijom (*PCT, engl. perfusion computed tomography*), dinamička magnetna rezonancija (*DSCMRI, engl. dynamic susceptibility-weighted bolus tracking magnetic resonance imaging*) i ostale tehnike. Sve navedene metode pružaju slične informacije o regionalnom moždanom protoku (*rCBF, engl. regional cerebral blood flow*) ili volumenu (*rCBV, engl. regional cerebral blood volume*). Metode za prikaz moždane perfuzije također se razlikuju prema prostornoj i vremenskoj razlučivosti, mogućnostima kvantitativne procjene promjena u moždanom protoku. Jedna od prvih metoda za mjerenje moždanog protoka bila je udisanje plina dušikovog oksidula poznate koncentracije uz istovremeno uzimanje uzorka arterijske krvi i venske krvi. Daljnja metoda prikazivanja protoka

krvi kroz mozak bila je gama encefalografija. Intravenski bi se primijenio radiofarmak, a gama-kamerama bi se bilježila raspodjela radiofarmaka u moždanom krvotoku. Danas se gama-encefalografija rijetko koristi zbog visoke osjetljivosti modernih metoda za slikovni i funkcionalni prikaz mozga. Primjena radioaktivnog ksenona ( $^{133}\text{Xe}$ ) je tradicionalno najvažnija metoda za mjerenje moždane hemodinamike jer je određivanje rCBF postalo moguće uvođenjem metode intrakarotidnog davanja  $^{133}\text{Xe}$ . Obzirom na agresivnost intrakarotidnog davanja ksenona vrlo brzo se prešlo na intravensko davanje ksenona ili na primjenu ksenona inhalacijom. Gama-zrake koje emitira  $^{133}\text{Xe}$  su niske energije, podložne raspršivanju i ograničene prostorne rezolucije (44).

PET je neinvazivna dijagnostička metoda koja omogućava procjenu kvantitativnih parametara moždane hemodinamike, mjerenje regionalne frakcije ekstrakcije kisika, metaboličku aktivnost živčanih stanica, procese neurotransmisije itd. Prikazi nastaju uz pomoć radioizotopa koji emitiraju pozitrone. Mjerenje regionalnog moždanog protoka pomoću PET-a vrši se radioizotopima kao što su  $^{15}\text{O}_2$  i  $^{11}\text{C}$  i drugi. Većina mjerenja se izvode intravenskom aplikacijom radioizotopa  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  ili kontinuiranom inhalacijom radioizotopa  $\text{C}^{15}\text{O}_2$ . Primjena  $^{18}\text{F}$ -flour-deoksiglukoze (FDG) koristi se za mjerenje regionalne potrošnje glukoze i za procjenu metaboličkog deficita. PET radiofarmaci su proizvod ciklotrona i imaju kratko poluvrijeme raspada. Doza zračenja iznosi oko 0.5-2.0 mSv; po snimanju. Akvizicija podataka traje od 5-9 minuta. Osnovna prednost PET-a je kvantitativna točnost te visoka reproducibilnost, a ograničavajući čimbenici u širokoj primjeni su troškovi metode i vremenska ograničenost (44).

Posljednjih godina razvijaju se metode vrlo brze magnetne rezonancije (*HS-MRI, engl. high-speed MRI; ER-MRI, event related MRI*) kojima se mogu prikazati promjene u moždanom protoku i stupanj oksigenacije krvi. Uporabom vrlo brzih sekvencija snimanja, kompjuterskom se analizom mogu registrirati promjene u intenzitetu signala tijekom promjena u protoku krvi kroz mozak, tzv. *fMRI* ili dinamička MRI. Naime, parametri tkivne relaksacije osjetljivi su na promjene paramagnetnog stanja deoksigeniranog hemoglobina (T2) ili na promjene u tkivnoj perfuziji (T1). Kortikalna područja s većim udjelom oksigeniranog hemoglobina i višim T2, pokazuju svjetliji MR signal na fMRI prikazu. DSC-MRI se temelji na mjerenju T2 tijekom



prvog prolaza endovaskularnog liganda kroz kapilarnu mrežu. Indikacije za DCS-MRI su akutna ishemija, kronična cerebrovaskularna bolest i tumori (44).

#### **1.5.4 Jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija mozga**

SPECT metoda je metoda nuklearne medicine koja upotrebljava radiofarmake koji ulaze u neurone te na taj način procjenjuje regionalnu moždanu perfuziju i indirektno - metaboličku aktivnost mozga.

Osnovne indikacije za scintigrafiju mozga SPECT metodom su: akutne i kronične cerebrovaskularne bolesti, lokalizacija epileptičnih žarišta, traumatska ozljeda mozga, psihijatrijski poremećaji dijagnoza demencije, virusni encefalitis, vaskulitis, HIV encefalopatija i potvrđivanje moždane smrti.

SPECT metoda utvrđuje trodimenzionalnu raspodjelu radioaktivnosti u tijelu korištenjem niza dvodimenzijskih snimaka dobivenih okretanjem kamera oko tijela ispitanika. Tako se kompjuterskom obradom prikupljenih podataka može izbjeći prekrivanje aktivnosti i bitno poboljšati kontrast lezije u odnosu na zdravo tkivo. SPECT se koristi gama-zrakama koje emitiraju jednofotonski radionuklidi. Radiofarmaci  $^{99m}\text{Tc}$ -heksametil-propilen-amin-oksim ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO),  $^{99m}\text{Tc}$ -tehnećij-etilencistein-dietilester ( $^{99m}\text{Tc}$ -ECD) i  $^{123}\text{I}$ -izopropil-jodoamfetamin ( $^{123}\text{I}$ -IMP) se najčešće primjenjuju za prikaz moždane hemodinamike. Tipične doze iznose: 20 milicurie-a (mCi) za  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO ili 6.88 mSv; 30 mCi (12.21 mSv) za  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD te 5 mCi (3.53 mSv) za  $^{123}\text{I}$ -IMP. Tijekom primjene ovakvih radiofarmaka vrijeme snimanja iznosi oko 10-15 minuta, a kontinuirana akvizicija može skratiti ukupno vrijeme snimanja. Za akviziciju podataka koriste se multi-detektorske gama kamere (s dvije ili tri glave), jer pružaju bolje rezultate u odnosu na jednoglave gama kamere. Rekonstrukcija dvodimenzijalnih prikaza se najčešće izvodi algoritmom unazadnog projekiranja i drugima algoritmima za korekciju atenuacije fotona. Stupanj raspršenja može varirati od 10%-60%. Ovisno o programskoj podršci, obrada podataka obično traje oko 5 minuta. Reproducibilnost rezultata iznosi oko 10%. Tipična prostorna rezolucija SPECT-a iznosi 4-6 milimetara (44).

Specifična indikacija za SPECT pretragu je epileptični napadaj, a u dijagnostici i praćenju tvrdokornih epilepsija ova metoda ima veliku lokalizacijsku vrijednost u odnosu na ishodište napadaja. S obzirom da se primjenjuju retencijski radiofarmaci, aplikacija je moguća u trenutku napadaja, a snimanje se može naknadno izvesti nakon stabilizacije bolesnika kako bi se odredio žarišni fokus (45).

SPECT studije s  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO kao radiofarmakom daju preciznu sliku regionalne moždane perfuzije.  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO ulazi u moždano tkivo 2 minute nakon injekcije te ostane fiksiran za tkivo mozga 6- 8 sati. Kao rezultat efekta prvog prolaza dobijemo stabilnu sliku regionalne moždane perfuzije u vrijeme injekcije izotopa. SPECT studije mogu biti interiktalne, iktalne i postiktalne, ovisno o vremenu kada se daje radiofarmak – između napadaja, za vrijeme napada ili do 10 minuta poslije epileptičkog napadaja (27,28).

Poznavanje normalne moždane perfuzije je prijeko potrebno za objektivnu i uspješnu interpretaciju nalaza. Potrebno je također znati prepoznati normalnu moždanu perfuziju i prihvatljive granice varijabilnosti u svakoj regiji. Pacijenti bez bolesti središnjeg živčanog sustava i urednim CT/MR mozga trebali bi imati obostrano simetričnu aktivnost na perfuzijskim SPECT snimkama mozga. Aktivnost je najveća duž konveksiteta frontalnih, temporalnih, parijetalnih i okcipitalnih režnjeva što odgovara anatomske kortikalnoj sivoj tvari. Aktivnost je također visoka u regijama koje odgovaraju bazalnim ganglijima i talamusu. Regije između bazalnih ganglija i konveksiteta odgovaraju anatomske kortikalnoj bijeloj tvari i moždanim komorama i imaju manju aktivnost.

Pri interpretaciji nalaza scintigrafije mozga u djece različite dobi važno je znati da moždana perfuzija podliježe određenim promjenama ovisno o dobi djeteta. Pri rođenju kortikalne regionalne perfuzije niže su nego one kod odraslih; nakon rođenja one se povećavaju te u dobi od 3 godine imaju iste relativne uzorke protoka kao odrasli, a s 5. ili 6. godina su vrijednosti 50%-85% viših nego kod odraslih te se nakon toga smanjuju dostižući razine kao kod odraslih između 15 i 19 godina (46). Mena i suradnici su usporedili rezultate moždane perfuzije s  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-om u zdrave djece i odraslih te pokazali smanjenje distribucije HMPAO ovisno o dobi u oba parijetookcipitalna i u frontalnom režnju (47).

Veći broj istraživača koji su upotrijebili scintigrafiju mozga suočio se s promjenama perfuzije u nekim kortikalnim i subkortikalnim područjima ovisno o dobi ispitanika. Uočavajući problematiku fizioloških promjena perfuzije mozga koje mogu utjecati na rezultat nalaza perfuzije u određenim bolestima, koriste se različiti radiofarmaci u pojedinim poremećajima, koristeći prednosti pojedinih radiofarmaka u psihijatriji te drugih u neurologiji ili neurokirurgiji i srodnim granama. U određenom broju istraživanja upotrijebljena su oba radiofarmaka u istraživanju određenih skupina ( $^{99m}\text{Tc-ECD}$  i  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ ) da bi se bolje odredile regionalne razlike u perfuziji dobivenoj sa svakim od njih i tako shvatila bit njihove razlike (48). Oba radiofarmaka su dobri markeri cerebralne perfuzije, ali s različitom farmakokinetikom i retencijom.

Za ovo istraživanje iskoristili smo neke prednosti HMPAO kao farmaka u usporedbi s ECD: HMPAO je do sada najčešće upotrebljavan farmak u djece te imamo dosta podataka u literaturi s normalnim  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  SPECT nalazima u djece, manje su izražene promjene regionalne kortikalne perfuzije s  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  u odnosu na  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  u zdrave djece iznad 5. godine, a vizualizacija mediotemporalnih regija je bolja s  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  što nam je svakako važno u djece s temporalnom epilepsijom (49). Prema drugim autorima bolje se nakuplja od  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  u: subkortikalnim jezgrama, dijelovima moždanog debla, hipokampusu, te u područjima malog mozga (50).

$^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  ima i nedostataka u odnosu na  $^{99m}\text{Tc-ECD}$ : potreban nam je svježe eluirani tehnezijski generator i nije stabilan kao  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  nakon više sati od pripreme što nam za ovo istraživanje nije potrebno, jer je ovo istraživanje interiktalne faze bolesti. Također se navodi slabija senzitivnost  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  u području bazalnih ganglija – što je bitnije u neuropsihijatrijskim studijama o kojima se prate promjene u tim regijama mozga (shizofrenije i slične bolesti) (49,50).

#### 1.5.4.1 Interiktalni SPECT mozga u dijagnostici i praćenju epilepsija

U dijagnostici epileptičkih žarišta koristimo se iktalnim/postiktalnim SPECT-om mozga koji je dokazao svoju vrijednost u mnogim dosadašnjim istraživanjima, ali nam je za pravilnu interpretaciju regionalne moždane perfuzije često potrebna usporedba s bazičnim interiktalnim SPECT-om (51). Nadalje, iktalni SPECT mozga ovisi o vremenu kada smo dali radioizotop u odnosu na sam epileptički napadaj, a s ranim i brzim iktalnim širenjem u suprotni temporalni lobus, uzorci perfuzije mogu se krivo interpretirati kao primarne, a ne kao sekundarno uključene regije. Jasno je da postoje individualne razlike u protoku, a i drugi čimbenici, kao što su npr. strukturalna oštećenja, mogu također utjecati na regionalni moždani protok.

Dosadašnji radovi s interiktalnim SPECT studijama u bolesnika s temporalnom epilepsijom pokazali su smanjen protok krvi u mozgu u epileptogenom fokusu za vrijeme interiktalnog razdoblja (52,53,54). Ranija istraživanja su pokazala povezanost metabolizma moždanog tkiva i regionalnog moždanog protoka krvi (55) te je smanjenje u regionalnom moždanom protoku krvi shvaćeno kao metaboličko oštećenje epileptogenog fokusa u interiktalnom stanju (56).

U 45 pacijenata Matsuda i suradnici su utvrdili da SPECT metoda daje korisne podatke o interiktalnoj moždanoj perfuziji u području oko epileptičkog fokusa i o efektu antiepileptičkih lijekova na funkciju mozga kod epilepsije temporalnog režnja. Uzorci perfuzije daju uvid u najvjerojatnije puteve propagacije napadaja u podtipovima epilepsija temporalnog režnja (57).

Uporaba SPECT metode kod dječje populacije je evaluirana u manjem broju istraživanja i na daleko manjem uzorku od istraživanja provedenih kod odraslih (58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68). Danas se interiktalna SPECT metoda i dalje koristi u preoperativnoj obradi epilepsija, ali u subtrakciji iktalnog i interiktalnog SPECT-a i koregistriranog s MR mozga (69), odnosno kao subtrakcijski iktalni SPECT koregistriran s MR mozga (*SISCOM, engl. subtraction ictal SPECT co-registered to MRI*) (70).

Guillon i suradnici su uspoređivali EEG i interiktalni SPECT mozga u pacijenata s temporalnom epilepsijom (TE) te je SPECT nalaz topografski odgovarao iritativnoj zoni na

interiktalnom EEG nalazu (71), a A. Kaminska istražila je 2003. godine mogućnost <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT mozga u preoperativnoj lokalizaciji epileptogenih zona u djece (72). Lawson i suradnici su retrospektivno ispitali ulogu SPECT metode u 65 djece koja su radila video EEG telemetriju (73). SPECT je u većine djece bio u skladu s lezijama koje su već lokalizirane s MR ili su odgovarale epileptičkim sindromima, a potvrdio je lokalizaciju u više od pola djece kod koji nije nadjena lokalizacija s EEG-om. Lemesle i suradnici su korelirali interiktalni SPECT mozga sa interiktalnim EEG-om kod pacijenata s mezijalnom temporalnom epilepsijom, a SPECT nalaz je bio promijenjen kod pacijenata s većom učestalošću napadaja (74). Također su Sarikaya i suradnici utvrdili postojanje pozitivne korelacije frekvencije napadaja i promijenjenog nalaza na interiktalnom SPECT metodom kod djece s parcijalnom epilepsijom (75).

Novija istraživanja potvrđuju visoku specifičnost i senzitivnost (90-100%) iktalnih, odnosno subtraksijskih iktalnih/interiktalnih SPECT studija u određivanju epileptogenih žarišta kod djece sa refrakternim epilepsijama (76,77,78,79,80), a dio ranijih i novih radova bavi se i rezultatima kirurške terapije refrakternih epilepsija u čijom je dijagnostici uvelike pomogla i SPECT scintigrafija mozga (81,82,83,84). Devous i suradnici su u metaanalizi SPECT nalaza kod epilepsije uvidjeli veliku varijabilnost metoda i standarda u radovima te su sugerirali neke određene standarde za buduće studije: dobro opisati nalaz EEG, SPECT i CT/MR te korelaciju i kriterije kojima se definiraju iktalna, postiktalna i interiktalna stanja (85).

Epilepsija frontalnog režnja je varijabilna klinički i elektroencefalografski što čini teškoće u dijagnostici epilepsije, a i senzitivnost iktalnog i interiktalnog SPECT-a u epilepsiji frontalnog režnja je niža nego u TE. Wichert i sur. 1999. su pokušali odrediti ulogu iktalnog i interiktalnog SPECT-a u lokalizaciji epileptogenih zona u frontalnom režnju (86). Bilo je 13 pacijenata (srednja dob - 16 god). Iktalni SPECT je bio odgovarajući EEG nalazu i kliničkoj slici samo u 54%. Interiktalni SPECT pokazao je urednu perfuziju u 45.5%, hipoperfuziju u suspektim epileptogenim zonama u 45.5% te difuzne nalaze u ostalih 9%.

Epilepsije parijetalnog režnja se teže mogu lokalizirati interiktalnim SPECT studijama, a iktalne studije su pokazale diskretnu i kratkotrajnu parijetalnu hiperperfuziju u svih pacijenata. Anteriorna parijetalna hiperperfuzija je bila klinički praćena sa senzorimotornim

manifestacijama, a posteriorna parijetalna hiperperfuzija s parcijalnim kompleksnim napadajima psihoparetskog tipa (zagledavanje i relativna nepokretnost ili hiperkinetska aktivnost) (87).

U dosadašnjim objavljenim istraživanjima su obrasci interiktalne regionalne cerebralne perfuzije manje istraženi od iktalnih promjena, jer se iktalni SPECT dokazao kao visokospecifičan u određivanju epileptogene zone tijekom preoperativne obrade refrakternih epilepsija, a dijagnostička korisnost interiktalnog SPECT-a u parcijalnim epilepsijama je upitna u ranijim kvalitativnim studijama, tj. otkriva hipoperfuziju u manje od 50% pacijenata s temporalnom epilepsijom te ima nižu senzitivnost u lokaliziranju epileptogenog korteksa nego iktalne i postiktalne SPECT studije (85). U usporedbi s drugim slikovnim pretragama (kao što su  $^{18}\text{F}$ FDG PET i MR) u temporalnoj epilepsiji, interiktalni SPECT je imao najnižu senzitivnost (88,89).

Medjutim, interiktalni  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga ima veliku vrijednost kod djece s epileptičkim napadajima koji bitno narušavaju kvalitetu života, ali nisu svakodnevni, pa je teško učiniti iktalni SPECT mozga.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO je nestabilan i treba ga pripremiti nedugo prije injiciranja, tj. ne može se pripremiti  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO i čekati napadaj neodređeno vremensko razdoblje, pogotovo kod djece s noćnim napadajima. Epileptički napadaji u ekstratemporalnim epilepsijama su često brzi i munjeviti te je teže reagirati u kratkom vremenskom roku i pravovremeno injicirati  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO (90). Nadalje, interiktalna zbivanja dobivena SPECT metodom nam svakako mogu pomoći u lateralizaciji epilepsija, tj. lokalizirati funkcionalna oštećenja moždanog tkiva, pogotovo u djece s loše reguliranim idiopatskim parcijalnim ekstratemporalnim epilepsijama gdje su EEG nalazi često nedovoljno precizni ili čak uredni te slikovne pretrage kao što su CT ili MR mozga bez supstrata.

Istraživanja o utjecaju kliničkih parametara (dob pacijenta u vrijeme prvog epileptičkog napadaja, trajanje epilepsije, učestalost napadaja, anamneza o postojanju generaliziranih napadaja, te o ranijim konvulzijama u febrilitetu) na kvalitativnu ili kvantitativnu interiktalnu SPECT analizu pružila su određene rezultate (91,92,93,94). Duncan i suradnici su 1992. godine usporedili interiktalne SPECT nalaze pacijenata s TE te su oni s prisutnom hipoperfuzijom na SPECT-u imali dulje trajanje epilepsije nego oni s urednim SPECT nalazom (92). Druge studije

su našle povezanost s dobi u vrijeme početka bolesti, trajanjem epilepsije i učestalošću napadaja (93,94,95). Duncan i suradnici su 1996. istraživali 2 grupe pacijenata s TE: jednu s hipoperfuzijom na SPECT-u te drugu grupu bez regionalne hipoperfuzije. Pacijenti s vizualno definiranim defektom perfuzije bili su ranije životne dobi kada je bolest počela, a kvantitativna korelacija (regije interesa i indeksi asimetrije) nije dokazana (91).

Istraživanja s PET mjerenjima metabolizma glukoze u komparaciji s kliničkim parametrima sugeriraju povezanost učestalosti napadaja i trajanja epilepsije s hipometabolizmom (95,96), a neke PET studije su pokazale da ne postoje samo regionalne (npr. medijalna prema lateralnoj) metaboličke razlike unutar epileptogenog temporalnog režnja, već da i lateralizacija epileptogenog korteksa može utjecati na stupanj hipometabolizma (95,96,97). Avery i suradnici su 2001. godine ispitali povezanost određenih kliničkih parametara s indeksima asimetrije protoka krvi na interiktalnoj SPECT analizi na većoj grupi pacijenata s temporalnom lobektomijom (98). Kod svih je učinjen preoperativni interiktalni SPECT (bez napadaja više od 24 sata). Pacijenti s desnostranom TE su imali pozitivnu korelaciju s indeksima asimetrije u lateralnoj temporalnoj regiji te u cijeloj temporalnoj regiji u odnosu na dob kada je epilepsija počela dok je duljina trajanja epilepsije bila u negativnoj korelaciji s indeksima asimetrije u prednjoj i mezijalnoj temporalnoj regiji. Kod pacijenata s lijevostranom temporalnom epilepsijom nisu nadjene korelacije s kliničkim parametrima. To znači da ranija dob u vrijeme početka desnostrane TE rezultira u smanjenom interiktalnom protoku krvi, a negativna korelacija između trajanja epilepsije i indeksa asimetrije u desnostranoj TE predviđa veći stupanj hipoperfuzije u onih s duljim trajanjem epilepsije. Dok je Avery utvrdio da ranija dob početka bolesti rezultira u većem stupnju hipoperfuzije, Duncan nije uspio dokazati tu povezanost (92), ali je i u njegovima studijama dokazano da su duljina trajanja epilepsije ili rani početak bolesti povezani sa prisustvom hipoperfuzije (91,92). Jedna ranija kvantitativna SPECT studija nije pokazala povezanost s ranijom dobi početka bolesti, ali je našla negativnu korelaciju između protoka krvi i frekvencije napadaja (94). Negativna korelacija između indeksa asimetrije i trajanja epilepsije može biti odraz progresivnog gubitka neurona te zahtjeva za manjom perfuzijom epileptogenog korteksa pri duljem trajanju bolesti (86). Pozitivna korelacija između indeksa asimetrije i dobi u

vrijeme početka bolesti može predstavljati posljedicu povećane vulnerabilnosti prema oštećenjima u ranijoj životnoj dobi.

Poznavanje različitosti mozga u odnosu na spol u zdravih ljudi je prvi važan korak prema razumijevanju ekspresije neuropsihijatrijskih bolesti u različitim spolova. Spolne razlike u neurofiziološkom funkcioniranju takvih bolesnika se detaljnije istražuju zadnjih desetljeća. Dosadašnje studije su pokazale kontroverzne rezultate, što se obično pripisuje kompleksnosti varijabli koje utječu na kognitivne spolne razlike (99).

Kako postoje mnoge sličnosti u strukturi mozga, funkciji i neuransmitterima u zdravih muškaraca i žena, tako postoje i važne razlike između muškog i ženskog mozga. Volumen muškog mozga je veći; žene imaju veći postotak sive tvari, a muškarci veći postotak bijele tvari u mozgu. Regionalne volumne razlike nisu tako konzistentne. Globalni cerebralni protok krvi je veći u žena. Spolne razlike u dopaminergičkim, serotoninergičkim i GABAergičkim markerima upućuju na neurokemijsku razliku muškog i ženskog mozga. Uvid u etiologiju spolnih razlika zdravog mozga pruža nam važan temelj za određivanje patofizioloških mehanizama spolnih razlika u neuropsihijatrijskim bolestima i vodi nas do razvoja spolno-specifične terapije neuropsihijatrijskih bolesti (100). Istraživanja rađena s bolesnicima s parcijalnom epilepsijom pokazala su da razlike u TE mogu biti povezane i sa spolom i/ili funkcionalnom organizacijom kognitivnih funkcija (101). Jedno istraživanje je pokazalo da lijeva hemisfera mozga ima povećanu vulnerabilnost kod ranog početka epilepsije (102), a razlozi za korelaciju SPECT nalaza i kliničkih parametara kod desnostrane TE, a ne kod lijevostrane TE govore u prilog da se radi o različitim oblicima epilepsije (različita patofiziologija) ili se ista patofiziologija prezentira drugačije zbog razlika u hemisferama.

Ranije studije protoka krvi sa SPECT metodom pokazale su razlike između desnog i lijevog epileptogenog temporalnog lobusa. Pacijenti s lijevostranom TE su imali veću hipoperfuziju u lateralnom temporalnom režnju, dok su oni sa desnostranom TE imali veću hipoperfuziju u mezijalnom temporalnom lobusu. Neki pacijenti su imali i nalaz hiperperfuzije u određenim regijama (98). Devous 1998. navodi u meta-analizi oko 5% interiktalnih



hiperperfuzija (85). To najčešće objašnjavamo neprepoznom aktivnošću epileptičkih napadaja, utjecajem antiepileptika, ili takvim prikazom zbog slabe rezolucije SPECT-a.

Poznato je da mnogi antiepileptici smanjuju cerebralni metabolizam do različitog stupnja i utječu na kognitivne funkcije (97,103). Gaillard je koristeći studije s  $^{18}\text{F}$ -FDG PET zabilježio utjecaj valproata (VPA) na smanjenje ukupnog CBF od 9.4% (103), dok su istraživanja s drugim antiepilepticima pokazala slične rezultate: karbamazepin (CBZ) smanjuje ukupni CBF za 9.6%, fenitoin (PHT) 11.5%, a fenobarbiton (PB) za 27% (104,105).

U našim klinikama postoje mogućnosti za funkcionalnu dijagnostiku mozga SPECT metodom, ali se ta pretraga rutinski nije koristila u procjeni regionalne kortikalne perfuzije u djece s epilepsijom.

U istraživanju Topuzovića i suradnika 1993. godine u 15 djece s epilepsijom (dob 4-15 godina), u 11 djece je etiologija epilepsije bila nepoznata, 3 djece je imalo perinatalno oštećenje, a 1 dijete je imalo konvulzije nakon encefalitisa (106). Prema EEG nalazima djeca su podijeljena u 4 grupe: 2 djece sa jednostavnim parcijalnim napadima, 1 dijete s kompleksnim parcijalnim napadima, 10 djece s parcijalnom epilepsijom uz sekundarnu generalizaciju s toničko-kloničkim grčevima te 2 djece s primarno generaliziranom epilepsijom. Ispitana je regionalna moždana perfuzija u interiktalnom razdoblju, kao i kod 6 zdravih kontrola sa  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga. Rezultati su uspoređeni sa EEG-om i CT mozga. Uniformna simetrična distribucija aktivnosti u korteksu i bazalnim ganglijima je registrirana u svih kontrola. U ovom radu u 13 djece je nađeno lokalizirano smanjenje nakupljanja  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, uredan nalaz SPECT pretrage imalo je 2 djece (1 dijete sa jednostavnim parcijalnim napadima i 1 dijete sa generaliziranom epilepsijom), a u 9 od 11 EEG nalaz je odgovarao nalazu SPECT mozga. Dva su imala nalaz kontralateralne hipoperfuzije u odnosu na kliničku sliku i EEG. U 1 je nađena smanjena perfuzija u bazalnim ganglijima. U 3 djece s parcijalnom epilepsijom je nađeno više regija smanjene regionalne moždane perfuzije. CT je pokazao kortikalnu atrofiju u 3 djece s parcijalnom epilepsijom i sa regionalnom hipoperfuzijom na SPECT mozga koja je odgovarala promjenama na EEG nalazima.

U većine djece su nađena područja regionalne hipoperfuzije u frontotemporalnom korteksu (106). Time su i ovi podaci pokazali da SPECT metoda može biti pouzdana u lokalizaciji epileptogenih zona u djece s epilepsijom, a te zone mogu biti identične nalazu EEG-a ili će ih biti i više u odnosu na EEG nalaz.

## **2. HIPOTEZA, CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA**

### **2.1 HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA**

Prema hipotezi ovog istraživanja promjene vrijednosti regionalne kortikalne perfuzije mozga u djece s parcijalnom epilepsijom označavaju postojanje funkcionalnog oštećenja mozga i ovise o određenim osobinama bolesnika i kliničkim parametrima bolesti.

### **2.2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Pojedinačni ciljevi ovog istraživanja su:

- A) Semikvantitativna analiza promjena regionalne kortikalne perfuzije mozga (broj regija interesa s regionalnom hipoperfuzijom i/ili lokalizacija regija interesa s regionalnom hipoperfuzijom) u odnosu na:
- 1) spol ispitanika
  - 2) postojanje konvulzija u febrilitetu
  - 3) neuropsihologijski status (ukupni IQ, smetnje ponašanja i učenja, organitet (Bender test))
  - 4) dob ispitanika u vrijeme početka bolesti
  - 5) duljinu trajanja epilepsije
  - 6) semiologiju epileptičkih napadaja
  - 7) postojanje sekundarne generalizacije napadaja
  - 8) tvrdokornost epilepsije
  - 9) antiepileptičku terapiju
- B) korelacija nalaza interiktalnog scintigrafskog dijagnostičkog postupka ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga) u odnosu na nalaze MR mozga u skupinama djece sa tvrdokornom i kontroliranom simptomatskom parcijalnom epilepsijom
- C) korelacija nalaza interiktalnog scintigrafskog dijagnostičkog postupka ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga) u odnosu na nalaze EEG-a s 3D mapinga u četiri skupine djece s parcijalnom epilepsijom.

## **2.3 SVRHA ISTRAŽIVANJA**

Svrha ovog istraživanja je istražiti klinički značaj interiktalne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT metode u procjeni funkcionalnog oštećenja mozga u četiri skupine djece s parcijalnom epilepsijom (tvrdokorna idiopatska epilepsija, kontrolirana idiopatska epilepsija, tvrdokorna simptomatska epilepsija, kontrolirana simptomatska epilepsija).

## **3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA**

Riječ je o prospektivnom istraživanju Klinike za pedijatriju i Klinike za nuklearnu medicinu i onkologiju Kliničke bolnice «Sestre milosrdnice».

### **3.1 ISPITANICI ISTRAŽIVANJA**

U ovo istraživanje uključena su djeca s idiopatskom i simptomatskom parcijalnom epilepsijom u dobi 6-18 godina koja se prate u neuropedijatrijskoj ambulanti i na odjelu Klinike za pedijatriju Kliničke bolnice “Sestre milosrdnice” u razdoblju od najmanje 18 mjeseci.

A. skupine djece sa tvrdokornom parcijalnom epilepsijom:

1. skupina - djeca s tvrdokornom idiopatskom parcijalnom epilepsijom (TIE)
2. skupina - djeca s tvrdokornom simptomatskom parcijalnom epilepsijom (TSE)

B. skupine djece s kontroliranom parcijalnom epilepsijom

3. skupina - djeca s kontroliranom idiopatskom parcijalnom epilepsijom (KIE)
4. skupina - djeca s kontroliranom simptomatskom parcijalnom epilepsijom (KSE)

Pri određivanju kriterija za uključivanje djece s tvrdokornom parcijalnom epilepsijom u 1. i 2. skupinu korištena je ranije navedena definicija tvrdokorne epilepsije prema kojoj je

tvrdokorna epilepsija definirana s najmanje jednim epileptičkim napadajem mjesečno tijekom 18 mjeseci unatoč terapiji s 2 ili više antiepileptika (26,27). Ostala praćena djeca s kontroliranom parcijalnom epilepsijom, odnosno koja ne zadovoljavaju definiciju tvrdokorne epilepsije u razdoblju praćenja kroz 18 mjeseci, svrstana su u 3. i 4. skupinu. Prema nalazu MR mozga djeca su svrstana u skupinu idopatskih i simptomatskih epilepsija. U skupini 2. i 4. su djeca sa zabilježenim promjenama na MR mozga, a u skupini 1. i 3. su djeca s normalnim nalazom MR mozga.

U ovom istraživanju nije analiziran uzorak djece s kriptogenom epilepsijom, zbog očekivane veće heterogenosti unutar skupine, potrebe za dugotrajnim kliničkim praćenjem takve djece i povremenom revizijom njihovih nalaza radi mogućnosti vjerojatno simptomatske epilepsije, ali s nepoznatom etiologijom, te zbog nemogućnosti dugoročne prognostike bolesti i uz veći broj prognostičkih varijabli u istraživanjima (107,108,109,110)

U skupini djece sa simptomatskom epilepsijom uključena su djeca s kortikalnim razvojnim malformacijama mozga i razvojnim malformacijama arahnoidealne ovojnice te djeca s perinatalnim oštećenjem mozga uzrokovanog moždanim krvarenjem, perinatalnom afiksijom ili infekcijom središnjeg živčanog sustava. Nisu uključena djeca sa solidnim tumorima mozga.

## **3.2 METODE ISTRAŽIVANJA**

### **3.2.1 Klinička semiologija napadaja**

U ovom istraživanju smo prikupili dokumentaciju s podacima o kliničkoj slici napadaja, a uzeli smo i anamnestičke/heteroanamnestičke podatke. Dio ispitanika je imao epileptički napadaj tijekom praćenja u ambulanti ili klinici, pa smo i te podatke koristili u procjeni semiologije napadaja.

Zabilježeni su podaci iz prediktalne faze odnosno mogući prodromi, doba dana, provokacijski čimbenici te povezanost napadaja sa snom. O samom početku napadaja prikupljeni su podaci o mogućoj auri, fokalnom početku (lateralizacija, lokalizacija), a o kasnijem tijeku

napadaja podaci o postojanju afazije, stupnju očuvanosti svijesti, trajanju napada. U postiktalnoj fazi su nam bili važni podaci o konfuziji, amneziji, unilateralnoj glavobolji, slabosti (Toddova pareza), ispadima vidnog polja, disfaziji.

Nakon prikupljanja gore navedenih podataka donijeli smo konačne zaključke o kliničkoj semiologiji odnosno o mogućem ishodištu epileptičkog napadaja (frontalni, temporalni, parijetalni, okcipitalni režanj) i ti su konačni rezultati korišteni u statističkoj obradi podataka u ovom istraživanju.

### 3.2.2. Neuropsihologijski status

Djeca su psihologijski testirana najmanje jednom tijekom bolničkog ili ambulantnog praćenja, a većinu ispitanika testirao je psiholog naše Klinike za pedijatriju, KB Sr milosrdnice.

Predškolska djeca su testirana upotrebom predškolskih razvojnih skala (RTČ; Razvojni test Čuturić) (111) koje uključuju mjerenja kvocijenta inteligencije (FS IQ, *od engl. Full scale Intelligence Quotient*) i test za grafomotorne vještine s rezultatima u obliku centila u odnosu na kronološku dob (*GTPO test, od engl. Graphical Test of Perceptive. Organization*).

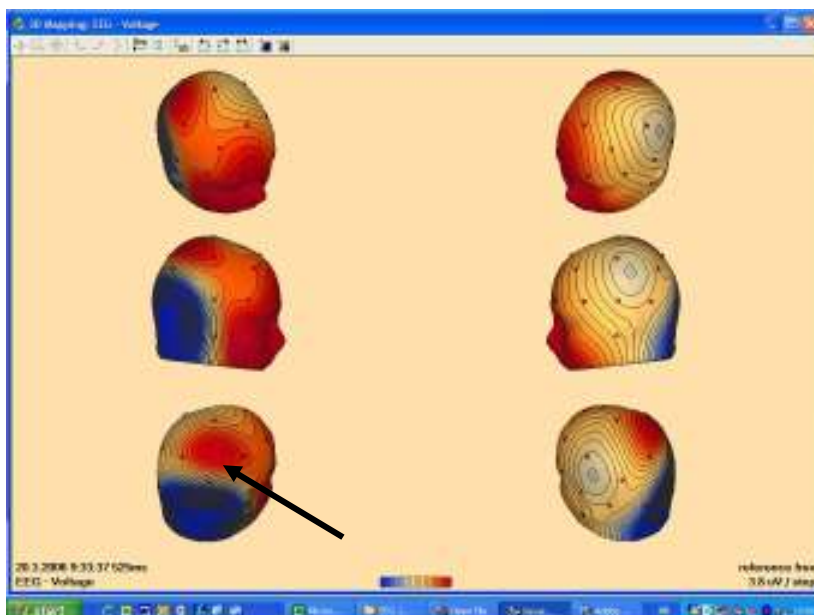
Školska djeca su testirana Wechslerovim testom inteligencije za djecu (*WISC test, engl. Weschler Intelligence Scale for Children*) (112) koji također uključuje ukupan IQ, ali s dvije podgrupe (verbalni IQ, neverbalni IQ), a svaka od 2 podgrupe ima specifična podtestiranja – 6 verbalnih i 5 neverbalnih testiranja. Verbalna testiranja uključuju – fond informacija, numeričko zaključivanje, zaključivanje prema iskustvu, riječnik, jezična generalizacija, kratkoročno pamćenje, a neverbalna testiranja uključuju – vizualnu percepciju, object assemble, block design, perceptivno motornu brzinu, dizajn stripa. Grafomotorne vještine su testirane testom Bender Gestalt (od engl. Bender Visual Motor Gestalt) koji je psihologijski instrument za evaluaciju vizualno-motornog funkcioniranja i vizualne percepcije. Rezultati testa se koriste u dijagnosticiranju mogućeg organskog oštećenja mozga i za određivanje stupnja maturacije SŽS-a (113). Kopiranje likova u testu zahtijeva fine motoričke vještine, sposobnost diskriminacije različitih vidnih stimulusa, kapacitet integriranja vizualnih vještina s motoričkim vještinama,

sposobnost prebacivanja pažnje od prvotnog dizajna. Vid mora biti adekvatno korigiran naočalama. Uz Bender Geštalt test za postojanje indikacije za organski uvjetovanu disfunkciju središnjeg živčanog sustava, u cilju bolje procjene u pojedine djece ispitana je emocionalna vezanost za obitelj, orijentacija prema široj okolini i afirmacija.

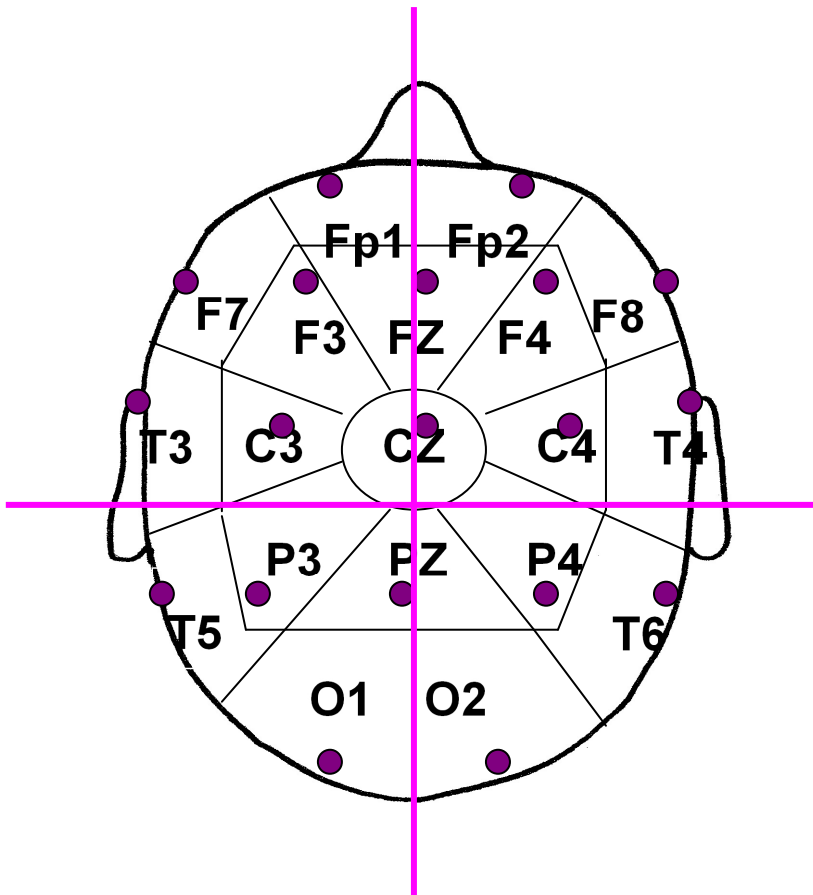
### 3.2.3. Elektroencefalografija uz digitalni mapping

U istraživanju je korišten 21 - 64 kanalni digitalni EEG aparat Nichon Koden, uz registraciju EKG, respiracije i mappinga (frekvencijski, voltažni i 3D voltažni mapping). Snimak je učinjen pomoću 19 površinskih elektroda postavljenih prema 10/20 sustavu (10%-20%). Snimljen je uobičajeni EEG snimak u razdoblju od 30 minuta. EEG snimanje je napravljeno u što manjem razmaku od interiktalnog SPECT-a – tj. unutar 24 sata, a svaki pacijent je bio 24 sata bez klinički evidentiranih epileptičkih napadaja. Za prikaz rezultata kompjuteriziranog EEG mappinga izabrali smo individualne dijelove snimljenog digitalnog EEG zapisa koji sadržavaju fokalne promjene, a nemaju artefakte. Na EEG snimkama gdje smo zabilježili fokalna izbijanja učinjen je 3D EEG voltažni mapping (Slike 3,4,5,6), a na snimkama gdje su bile prisutne samo dizritmične promjene, učinjen je i frekvencijski mapping.

Slika 2. Viševoltažni valovi desno centro-parijetalno na 3D-voltažnom mappingu



Slika 3. Postavljanje površinskih EEG elektroda (10-20 sustav) s označenim odgovarajućim područjima EEG mappinga



Fp1 (lijevo sprijeda frontalno), Fp2 (desno sprijeda frontalno)

F7 (lijevo frontalno periferno), F8 (desno frontalno periferno)

F3 (lijevo frontalno medijalno), Fz (centrofrontalno), F4 (desno frontalno medijalno)

T3 (lijevo sprijeda temporalno), T4 (desno sprijeda temporalno)

C3 (lijevo centrotemporalno), Cz (centralno), C4 (desno centrotemporalno)

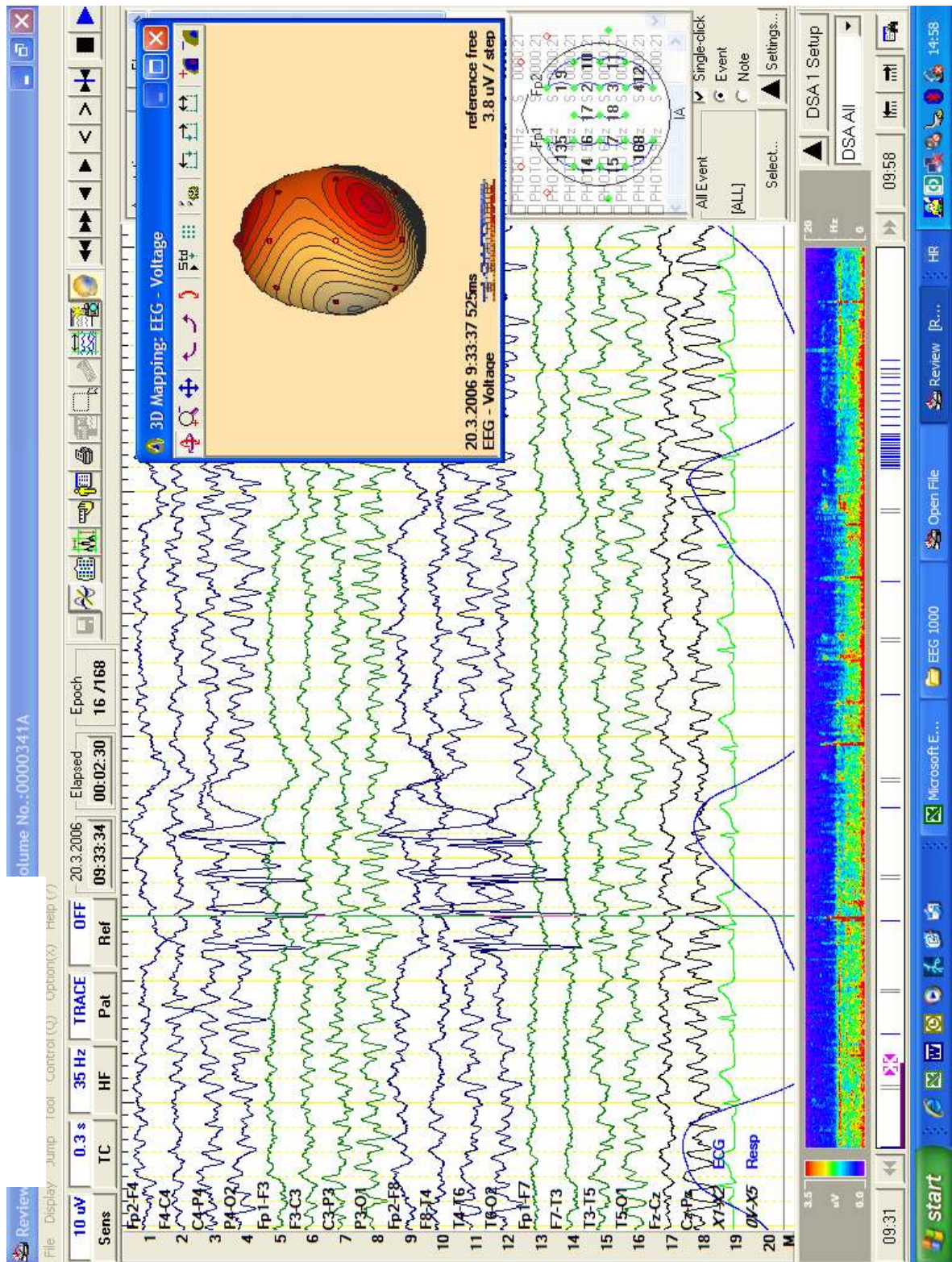
T5 (lijevo straga temporalno), T6 (desno straga temporalno)

P3 (lijevo parijetalno), Pz (centroparijetalno), P4 (desno parijetalno)

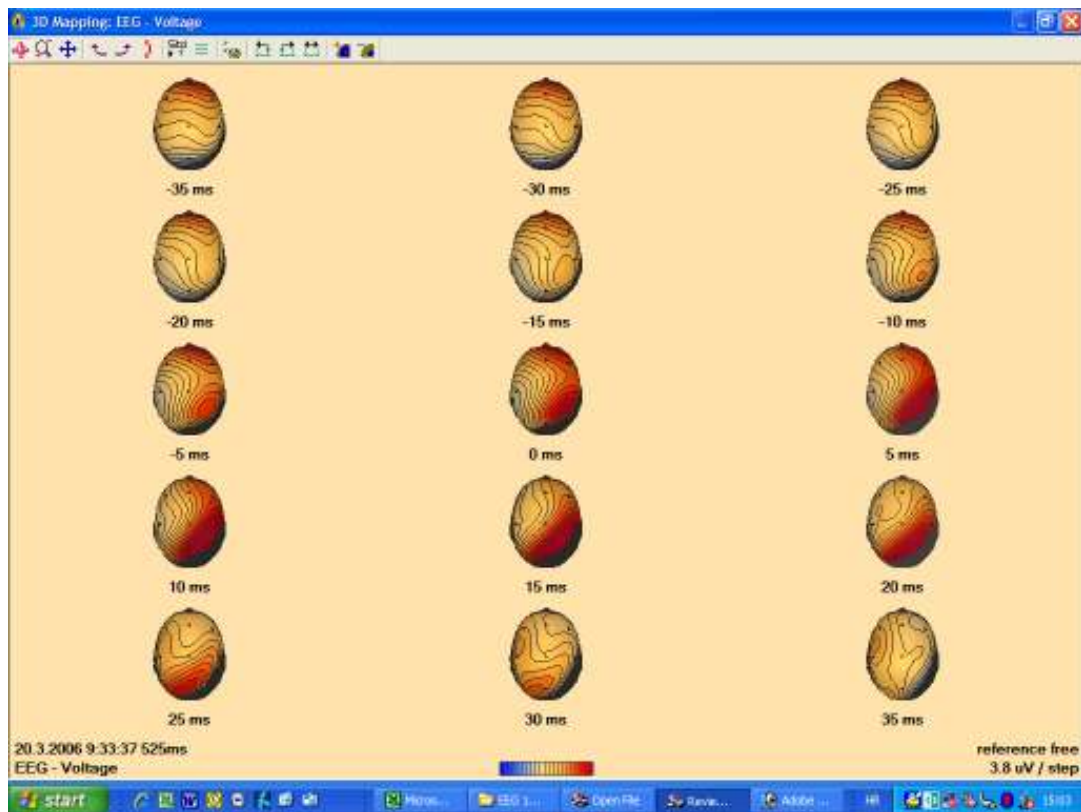
O1 (lijevo okcipitalno), O2 (desno okcipitalno)



Slika 4. EEG nalaz s fokalnim promjenama desno centralno-temporo-parijeto-okcipitalno nalaz na 3D voltažnom mapingu



Slika 5. Vremenski i prostorni slijed visokovoltaznih valova na 3D voltažnom mapingu, analiziran na mjestu opisanih fokalnih promjena na EEG nalazu.



### 3.2.4 Neuroslikovne pretrage - MR mozga

Svi ispitanici imaju učinjen MR mozga (od 0.5 i više Tesla, uz T1, T2, MPR, FLAIR sekvence), a prema nalazu MR mozga su podijeljeni u dvije skupine – djeca s idiopatskom parcijalnom epilepsijom odnosno s normalnim nalazom MR mozga i djeca sa zabilježenim promjenama na MR mozga, odnosno sa simptomatskom epilepsijom.

### 3.2.5. Interiktalni $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga

SPECT pretraga je učinjena u interiktalnom razdoblju pacijenta, tj. dijete je 24 sata bilo bez klinički evidentiranih epileptičkih napadaja. Svaki ispitanik je ležao u mirnoj, lagano zamračenoj i tihoj prostoriji kroz 15-20 minuta, a nakon toga je intravenski injicirana svježe pripremljena doza  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO ovisno o težini djeteta, od 370 do 740 MBq, unaprijed

preračunata na 2/3 od ukupne doze za odrasle osobe. Snimanje počinje 10-15 minuta nakon injiciranja radiofarmaka i traje maksimalno do 20 minuta. Korištena je dvoglava Siemens MULTISPECT gama-kameru koja omogućava tomografsko snimanje. Obrada dobivenih tomografskih podataka izvršena je računalno pomoću komercijalnog programa ICON, tako da su izabrani nivoi presjeka bili postavljeni paralelno s kantomeatalnom linijom. Podaci su analizirani kvalitativnom i semikvantitativnom analizom. Kvalitativnu analizu vrše specijalisti nuklearne medicine vizualnom analizom transverzalnih, koronarnih i sagitalnih presjeka glave, prosječne debljine 0.9-1.2 cm (Slika 6).

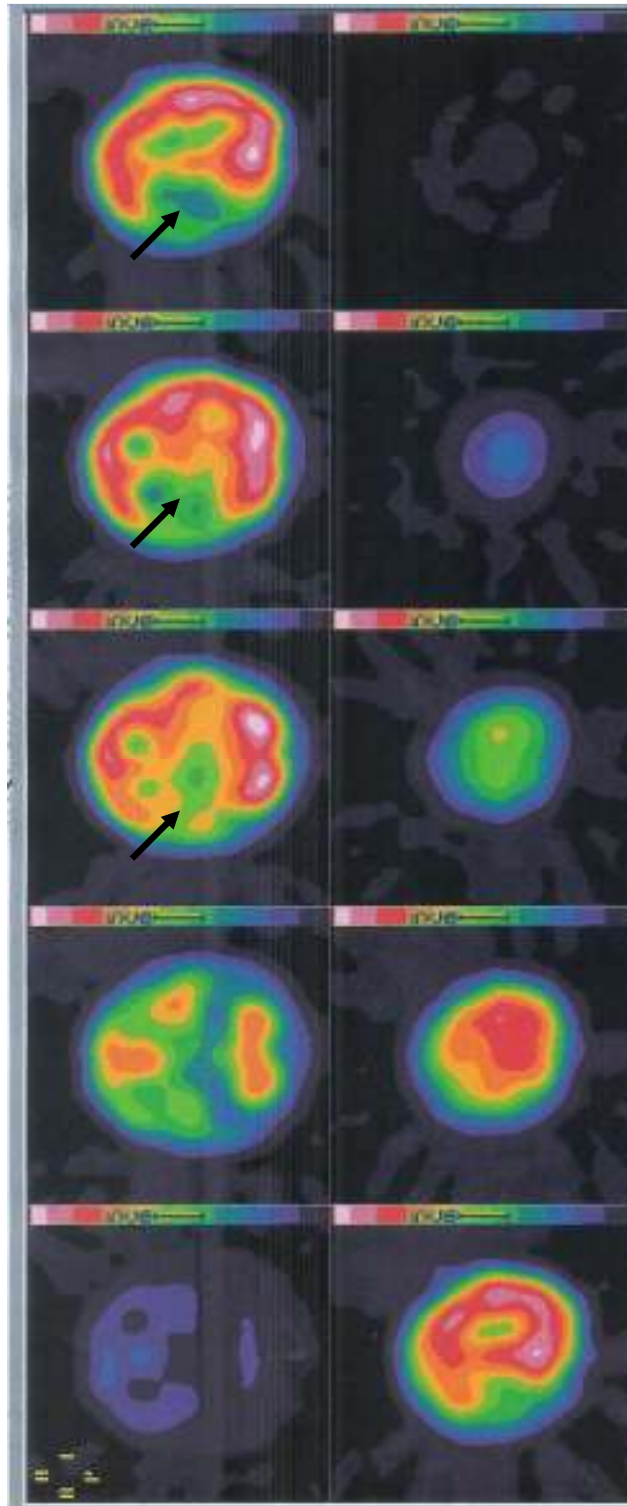
Kvantitativna metoda analize podataka se sastoji od semikvantitativne analize pomoću odabranih regija interesa (*ROI, od engl. regions of interest*) na pojedinačnim presjecima. Kao referentnu vrijednost koristili smo ukupni broj impulsa na cijelom mozgu. Regije interesa su simetrično postavljene regije nad moždanom korom. U svakoj hemisferi izabrali smo 22 ROI, tj ukupno 44 regije interesa na 5 odabranih transverzalnih presjeka (Slike 7-11).

U ovom istraživanju odabrane su iregularne regije interesa. Svaka takva regija interesa u jednoj hemisferi ima simetrično postavljenu regiju interesa u drugoj hemisferi. Korištene varijable predstavljaju odnos prosječnog broja impulsa određene regije što ujedno predstavlja i mjeru vrijednosti prosječne prokrvljenosti za tu ROI. Prosječne vrijednosti broja impulsa za pojedinu regiju podijeljene su sa srednjom vrijednošću broja impulsa cijelog mozga.

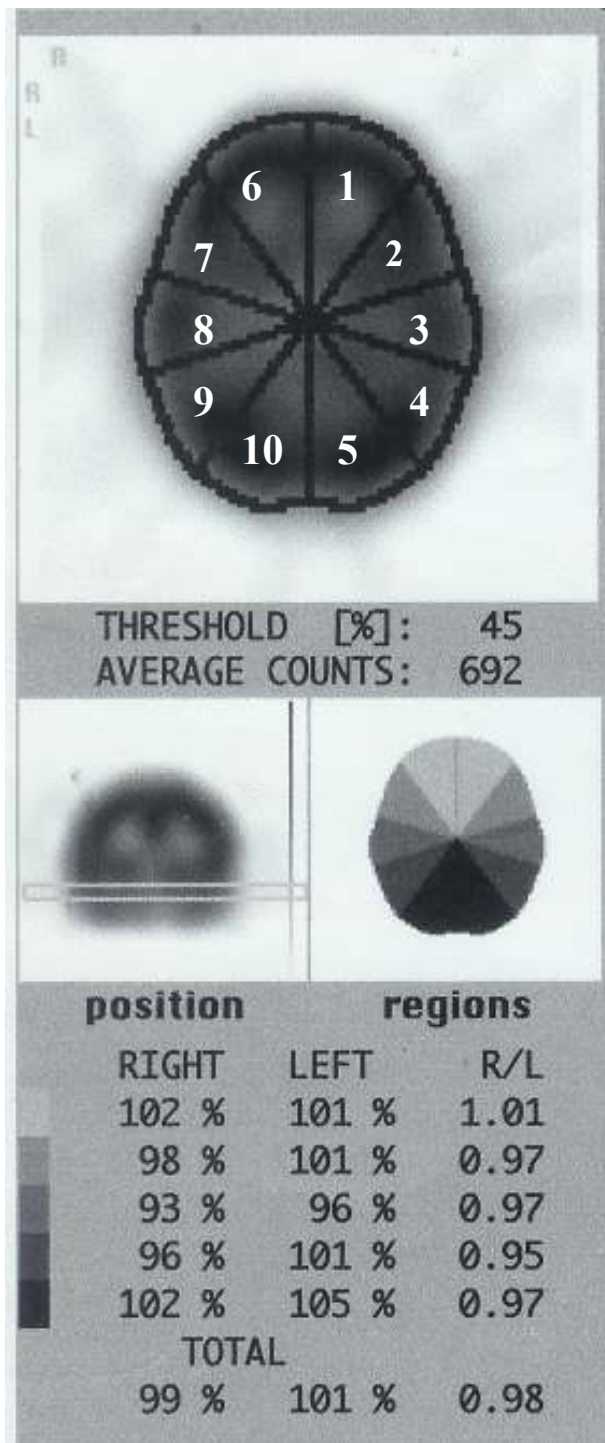
S obzirom na postavljenu hipotezu i svrhu, rezultati ovog istraživanja ne obuhvaćaju interpretaciju postojanja interiktalne regionalne moždane hiperperfuzije. U interpretaciji varijabilnosti perfuzije u pojedinim ROI koristili smo se postavljenim rasponima normalne perfuzije za pojedine ROI dobivenima iz uzorka djece iz našeg prethodnog istraživanja s <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga i djecom s glavoboljama (114) gdje smo vrijednosti regionalne perfuzije ispod 0,94 u pojedinoj ROI interpretirali kao regionalnu hipoperfuziju te regije.



Slika 6. Kvalitativna  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analiza – transverzalni presjeci kroz mozak  
(označena su područja hipoperfuzije odnosno aperfuzije desno temporalno).



**Slika 7. PRVA RAZINA PRESJEKA MOZGA (10 regija interesa)  
(približno 3.5 cm od kantomeatalne ravnine)**



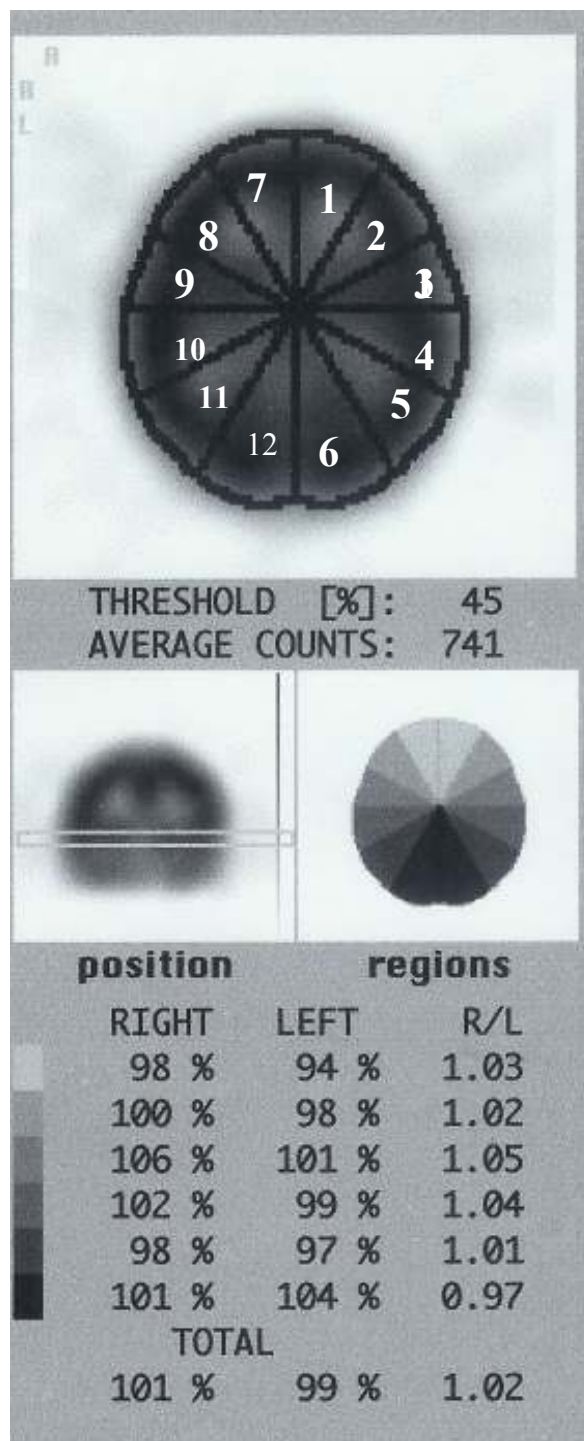
Lijeve regije interesa

1. donja frontalna 1 –LIF1
2. donja frontalna 2 – LIF2
3. donja temporalna prednja- LITA
4. donja temporalna stražnja- LITP
5. donja okcipitalna 1 – LIO1

Desne regije interesa

6. donja frontalna 1 –RIF1
7. donja frontalna 2 – RIF2
8. donja temporalna prednja-RITA
9. donja temporalna stražnja-RITP
- 10 donja okcipitalna 1 – RIO1

**Slika 8. DRUGA RAZINA PRESJEKA MOZGA (12 regija interesa)**



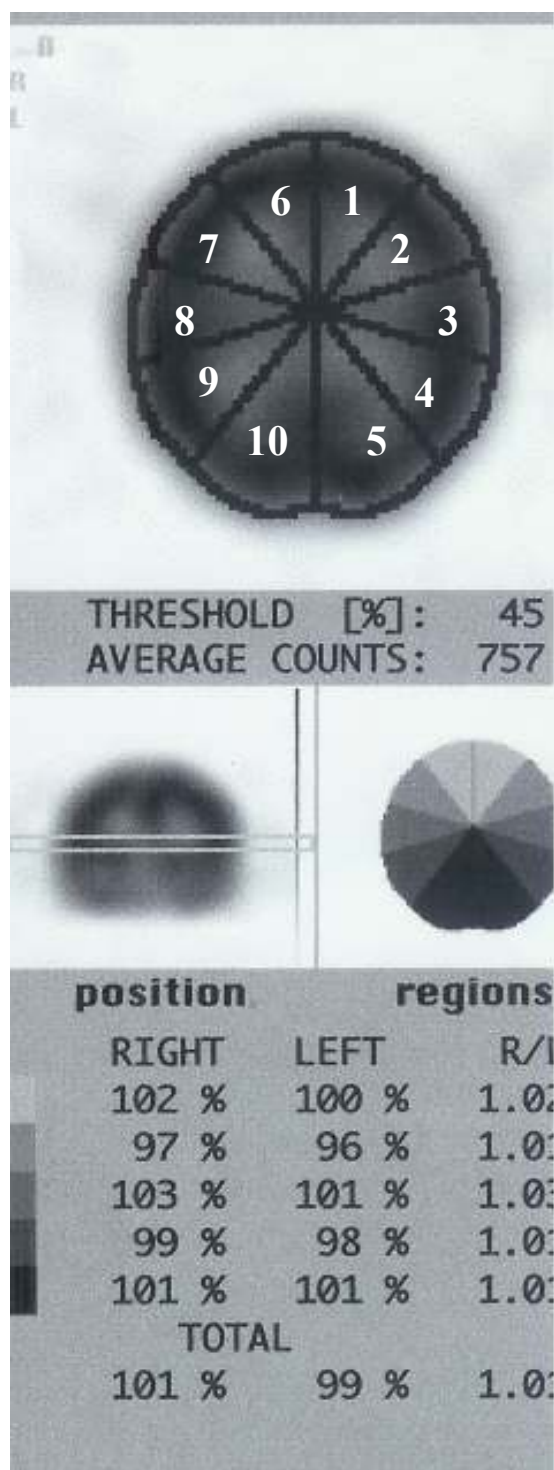
Lijeve regije interesa

- 1 donja frontalna3 –LIF3
- 2 donja frontalna4- LIF4
- 3 prednja temporalna donja2- LITA2
- 4 stražnja temporalna donja-LITP2
- 5. okcipito-temporalna-LOT
- 6. okcipitalna - L0

Desne regije interesa

- 7 donja frontalna3 –RIF3
- 8 donja frontalna4 - RIF4
- 9 prednja temporalna donja2 - RITA2
- 10 stražnja temporalna donja - RITP2
- 11 okcipito-temporalna - ROT
- 12 okcipitalna - R0

**Slika 9. TREĆA RAZINA PRESJEKA MOZGA (10 regija interesa)**



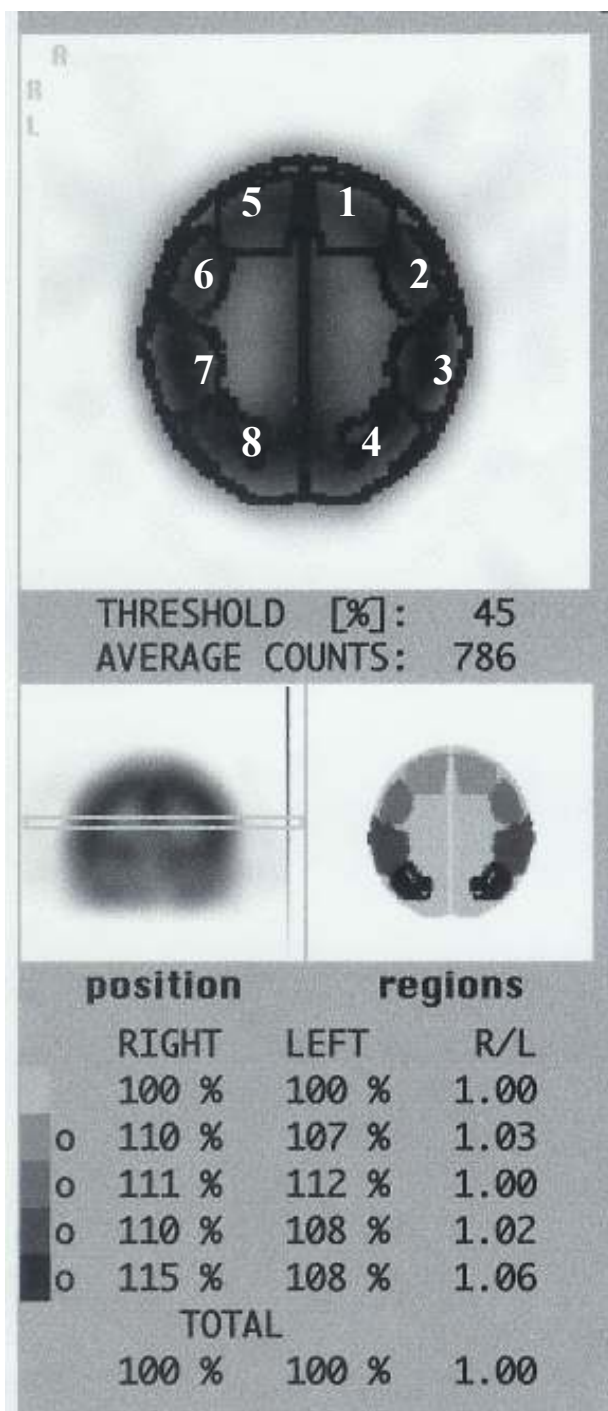
Lijeve regije interesa

1. gornja frontalna 1 - LFS1
2. gornja frontalna2 -LFS2
3. gornja temporalna prednja - LTSA
4. gornja temporalna stražnja - LTSP
5. gornja okcipitalna - LSO

Desne regije interesa

6. gornja frontalna 1 - RFS1
7. gornja frontalna2 -RFS2
8. gornja temporalna prednja - RTSA
9. gornja temporalna stražnja - RTSP
10. gornja okcipitalna - RSO

Slika 10. ČETVRTA RAZINA PRESJEKA MOZGA (8 regija interesa)



Lijeve regije interesa

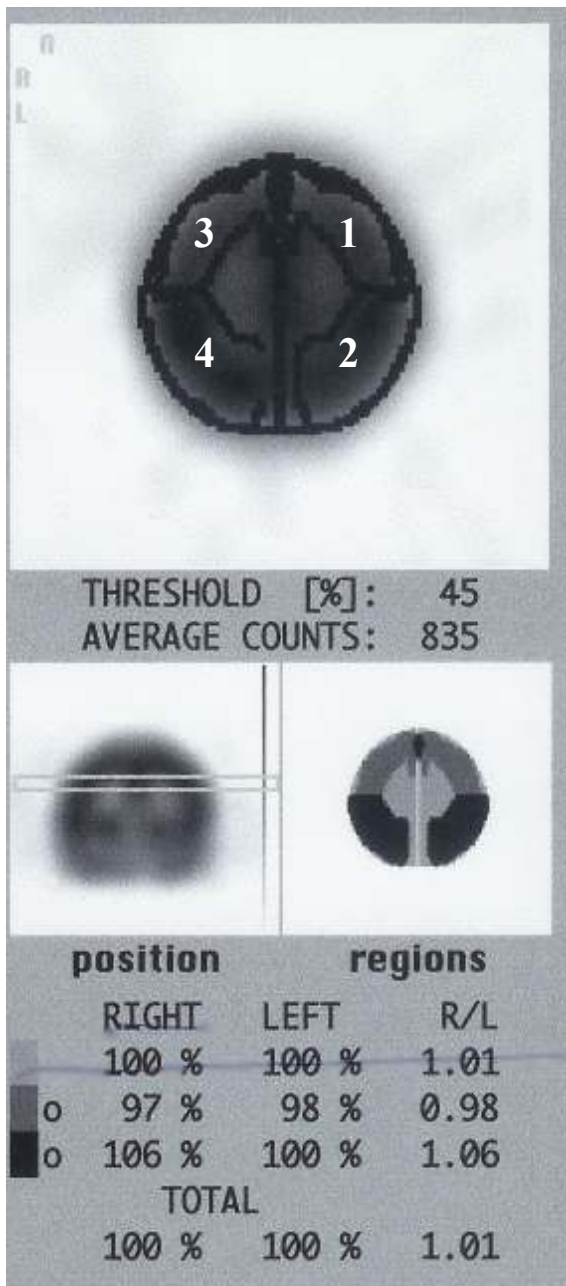
1. frontoparijetalna prednja1 - LFPA1
2. parijetalna prednja -LPA
3. parijetalna stražnja - LPP
4. gornja okcipitalna2 – LSO2

Desne regije interesa

5. frontoparijetalna prednja1 - RFPA1
6. parijetalna prednja - RPA
7. parijetalna stražnja - RPP
8. gornja okcipitalna2 – RSO2



**Slika 11. PETA RAZINA PRESJEKA MOZGA (4 regije interesa)**



Lijeve regije interesa

- 1 frontoparijetalna prednja2 – LFPA2
- 2 stražnja parijetalna 2-LPP2

Desne regije interesa

- 3 frontoparijetalna prednja2 – RFPA2
- 4 stražnja parijetalna 2- RPP2

Tablica 3. Površinske EEG elektrode korištene za kompjuterizirani EEG mapping i odgovarajuće odabrane regije interesa na HMPAO SPECT mozga

LIJEVO postavljene EEG elektrode za EEG mapping	Lijeve odabrane ROI				
FP1	LIF1	LIF3	LFS1		
F3	LIF2	LIF4			
F7	LFS2				
C3	LFPA1				
T3	LITA	LITA2	LTSA		
P3	LPA	LPP			
T5	ITP	ITA2	LTSP		
O1	LIO1	LOT	LO	LSO	LSO2
CENTRALNO postavljene EEG elektrode za EEG mapping	Centralne odabrane ROI				
CZ, FZ, PZ	LFPA2	LPP2	RFPA2	RPP2	
DESNO postavljene EEG elektrode za EEG mapping	Desne odabrane ROI				
FP2	RIF1	RIF3	RFS1		
F4	RIF2	RIF4			
F8	RFS2				
C4	RFPA1				
T4	RITA	RITA2	RTSA		
P4	RPA	RPP			
T6	RITP	RITA2	RTSP		
O2	RIO1	ROT	RO	RSO	RSO2

Kratice: pogledati popis oznaka i kratica

### 3.3. STATISTIČKE METODE

Statistička obrada je učinjena u programu SPSS for Windows 8.0 (115).

Usporedba osobina ispitanika u četiri skupine epilepsija učinjena je Dunnetovim T-testom za multiple neovisne uzorke kada je bila riječ o kontinuiranim numeričkim varijablama; Friedmanovim testom prema rangovima, Cochranovom usporedbom frekvencija i Kendallovim W-testom za binominalne varijable izražene u frekvencijama i postocima te  $\chi^2$  testom za polinomialne varijable.

S obzirom da u ovom istraživanju ispitivani uzorak nema normalitet distribucije, u daljnjoj statističkoj analizi koristili smo se neparametrijskim metodama i serijom testova pomoću kontingencijskih tablica. U rezultatima su navedeni testovi s najvećim brojem statistički značajnih vrijednosti. Na taj način smo testirali povezanost spola, orjentiranosti ruke, febrilnih konvulzija i EEG i 3D mapping nalaza s rezultatima  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalaza pomoću neparametrijskih metoda koristeći direkionalna mjerenja (Lambda, Goodman i Kruskal tau) gdje su zavisne varijable bile: spol i postojanje febrilnih konvulzija.

Značajnost povezanosti neuropsihologijskog statusa (kvocijenta inteligencije, postojanja smetnji ponašanja, postojanja organiteta) s rezultatima  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalaza testirali smo pomoću neparametrijskih metoda koristeći direkionalna mjerenja (Somers' d) gdje je kao zavisna varijabla neuropsihologijski status i simetrična mjerenja (Kendall's tau-b Kendall's tau-c, Gamma, Spearman Correlation) za ordinalne varijable.

Postojanje statistički značajnih razlika u lateralizaciji promjena dobivenih s EEG i 3D EEG mappingom u odnosu na kvalitativnu i semikvantitativnu analizu  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga kao i povezanost kliničke semiologije napadaja i odgovarajuće ili neodgovarajuće lokalizacije nalaza  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a mozga i EEG-a, ispitali smo, zbog očekivano malog uzorka, Fisherovim egzaktnim testom.

Rezultati su prikazani i grafički stupčastim dijagramima.

Statističkom metodom multiple regresije za neovisnu varijablu (broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom) uz ovisne varijable (dob u vrijeme snimanja  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a, dob u

vrijeme početka epilepsije, trajanje epilepsije) ispitana je pozitivnu ili negativna korelacija kao i statistička značajnost korelacije između broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom i dobi u vrijeme snimanja  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a, dobi u vrijeme početka epilepsije i s trajanjem epilepsije. Rezultati su prikazani i dijagramima rasipanja.

Jednosmjernom analizom varijance (ANOVA) u okviru multiple regresije ispitali smo da li se pomoću prediktora kao što su dob u vrijeme snimanja  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a, dob u vrijeme početka epilepsije, trajanje epilepsije može predvidjeti nalaz  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a s obzirom na broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom.

Podatke o uzimanju antiepileptičke terapije u sve četiri skupine epilepsije opisali smo koristeći deskriptivnu statistiku (prosjek, standardna devijacija, raspon), a razlike među četiri skupine u odnosu na broj antiepileptika u terapiji ispitane su  $\chi^2$  testom uz izmjerene i očekivane vrijednosti.

Utjecaj broja antiepileptika na broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom analiziran je pomoću kontingencijskih tablica koristeći direkionalna mjerenja (Somers'd) gdje je broj antiepileptika zavisna varijabla, te simetrična mjerenja (Kendall tau-b, Kendall tau-c, Gamma i Spearmanova korelacija) za ordinalne varijable. Rezultate smo također prikazali i stupčastim dijagramima.

U rezultatima statističkih testova prikazana je vjerojatnost (p) uz razinu značajnosti  $p < 0,05$ .

## 4. REZULTATI

### 4.1 OSOBINE ISPITANIKA S PARCIJALNOM IDIOPATSKOM I SIMPTOMATSKOM EPILEPSIJOM

Tablica 4. Osobine ispitanika u četiri skupine parcijalne epilepsije

Osobine ispitanika		TIE n=24	KIE n=29	TSE n =15	KSE n = 13	Statistička značajnost
Prosječna dob u vrijeme SPECT-a (godine) ± SD		11,61 ± 3,45	11,98 ± 4,27	12,66 ± 4,61	10,88 ± 2,97	Dunnetov t test za multiple neovisne uzorke, p<0,05
Spol (M/Ž)		16/13	12/12	10/5	6/7	W = 0,072, $\chi^2=2,824$ , df=3, p=0,420
Ranije febrilne konvulzije n (%)		5/29 (17.24%)	4/24 (16.66%)	5/15 (33%)	3/13 (23%)	W = 0,083, $\chi^2=3,240$ , df=3, p=0,356
Orjentiranost ruke (D/L)		23/6	22/2	12/3	10/3	W = 0,036, $\chi^2=1,385$ , df=3, p=0,709
Rezultati psihotesta	Uredan IQ	17 (70,83%)	25 (86,21%)	10 (66,67%)	11 (84,62%)	W = 0,058, $\chi^2=2,250$ , df=3, p=0,522
	Graničan IQ	3 (12,50%)	3 (10,34%)	2 (13,33%)	1 (7,69%)	
	LMR/UMR	3 (12,50%)	1 (3,45%)	3 (20,00%)	1 (7,69%)	
Smetnje ponašanja i/ili učenja		13 (54,17%)	14 (48,27%)	15 (100%)	1 (7,69%)	W= 0,195, $\chi^2=7,615$ , df=3, p= <b>0,049</b> *
Organitet		6 (25,00%)	6 (20,69%)	10 (66,67%)	11 (84,62%)	W= 0,169, $\chi^2=6,600$ , df=3, p=0,086

Kratice: IQ – kvocijent inteligencije, LMR – laka mentalna retardacija, UMR- umjerena mentalna retardacija, W- Kendalllov koeficijent suglasnosti W, \* p<0,05, TIE- tvrdokorna idiopatska epilepsija, KIE-kontrolirana idiopatska epilepsija, TSE-tvrdokorna simptomatska epilepsija, KSE-kontrolirana simptomatska epilepsija

Prema podacima u tablici 4. četiri skupine ispitanika se ne razlikuju statistički značajno prema dobi ispitanika kada je radjen <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT, prema spolu, prema ranijim febrilnim konvulzijama, orjentiranosti ruke, kvocijentu inteligencije niti prema postojanju organiteta. Statistički značajna razlika osobina pacijenata između četiri skupine epilepsije postoji za smetnje ponašanja i učenja u skupini djece s tvrdokornom simptomatskom epilepsijom (p = **0,049**).

## 4.2. PARAMETRI BOLESTI U ISPITANIKA S PARCIJALNOM IDIOPATSKOM I SIMPTOMATSKOM EPILEPSIJOM

Tablica 5. Parametri bolesti u četiri skupine ispitanika s parcijalnom epilepsijom

Parametri bolesti	KIE N=29	TIE N=24	KSE N=13	TSE N=15
Prosj. dob u vrijeme prvog napadaja (godine) ± SD	9.16 ± 3,61	7.24 ± 3,43	7,35± 3,41	6.05 ± 3,90
Prosječno trajanje epilepsije (godine) ± SD	2.49 ± 2,43	4.74 ± 4,08	4,30 ± 3,58	6.60 ± 4,48
Sekundarna generalizacija napadaja n(%)	21(72.4%)	24 (100%)	7 (54%)	15 (100%)

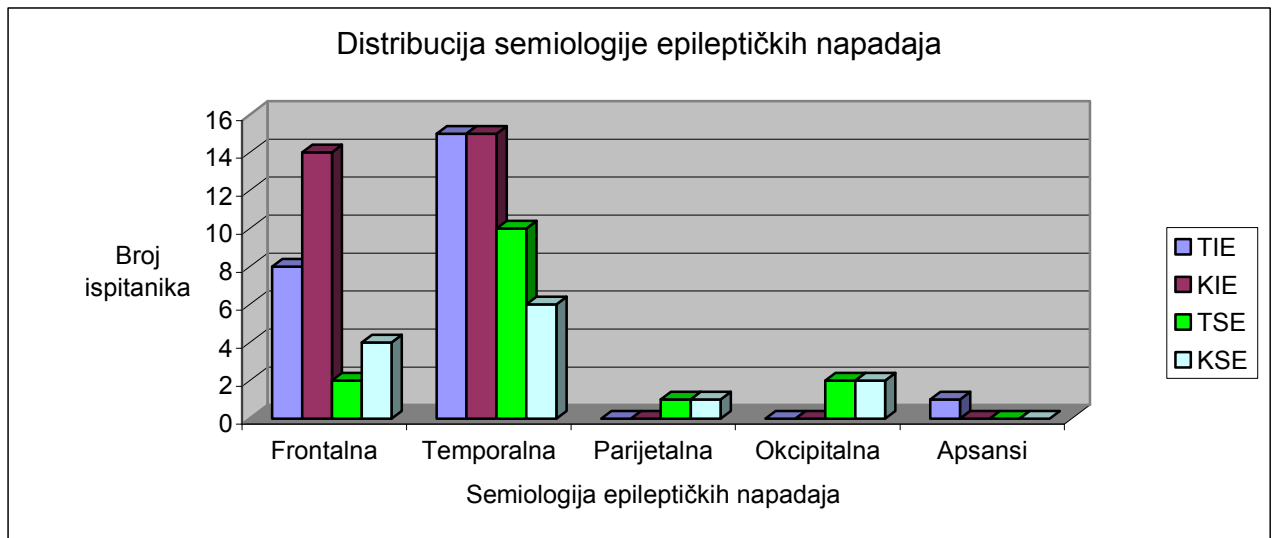
TIE- tvrdokorna idiopatska epilepsija, KIE-kontrolirana idiopatska epilepsija, KSE-kontrolirana simptomatska epilepsija, TSE-tvrdokorna simptomatska epilepsija

Parametri bolesti u četiri različite skupine ispitanika s epilepsijom prikazani su na tablici 5. Statistički su značajne razlike dobi početka epilepsije među skupinama djece s KIE i TSE (Dunnetov t test za multiple neovisne uzorke:  $t=3,407$ ,  $df=14$ , CI 1,2056-5,3024,  $p=0,004$ ), te u duljini trajanja epilepsije među skupinama djece s TIE i KIE (Dunnetov t test za multiple neovisne uzorke:  $t=2,782$ ,  $df=22$ , CI 0,6340 -4,3495,  $p=0,011$ ), skupinama djece s KIE i TSE (Dunnetov t test za multiple neovisne uzorke:  $t= -3,537$ ,  $df=14$ , CI -6,5487-1,6047,  $p=0,003$ ) te skupinama djece s TSE i KSE (Dunnetov t test za neovisne uzorke:  $t=2,246$ ,  $df=12$ , CI 9,886 – 6,4750,  $p=0,044$ ).

Također postoje statistički značajne razlike u postojanju sekundarne generalizacije napadaja među četiri skupine djece (Kendallov koeficijent suglasnosti  $W=0,231$ ,  $\chi^2=9,000$ ,  $df=3$ ,  $p=0,029$ ).

Od ukupnog broja ispitanika s epilepsijom, 46/81 (56,79%) klinički imaju temporalnu semiologiju napadaja, 28/81 (34,57%) frontalnu semiologiju, a preostalih 7/81 (8,64%) ispitanika ima parijetalnu, okcipitalnu ili apsanse. Distribucija semiologije epileptičkih napadaja u četiri skupine ispitanika s epilepsijom je jednaka te je u sve četiri skupine epilepsija najčešće zastupljena temporalna, a zatim frontalna semiologija (Slika 12).

Slika 12. Distribucija semiologije napadaja u četiri skupine epilepsija



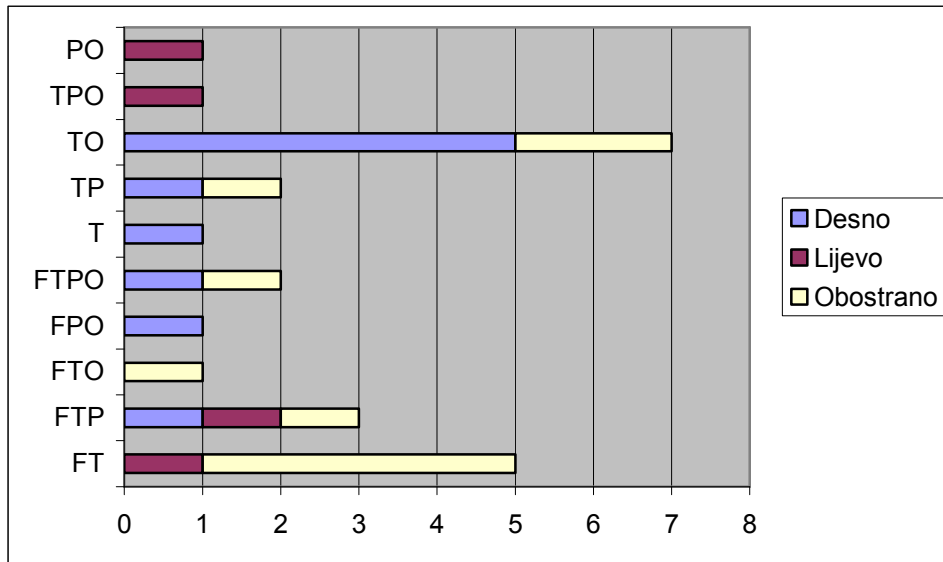
TIE- tvrdokorna idiopatska epilepsija, KIE-kontrolirana idiopatska epilepsija, KSE-kontrolirana simptomatska epilepsija, TSE-tvrdokorna simptomatska epilepsija

### 4.3. REZULTATI EEG I 3D MAPINGA U ISPITANIKA S PARCIJALNOM IDIOPATSKOM I SIMPTOMATSKOM EPILEPSIJOM

#### 4.3.1. Lateralizacija i lokalizacija promjena na EEG -u

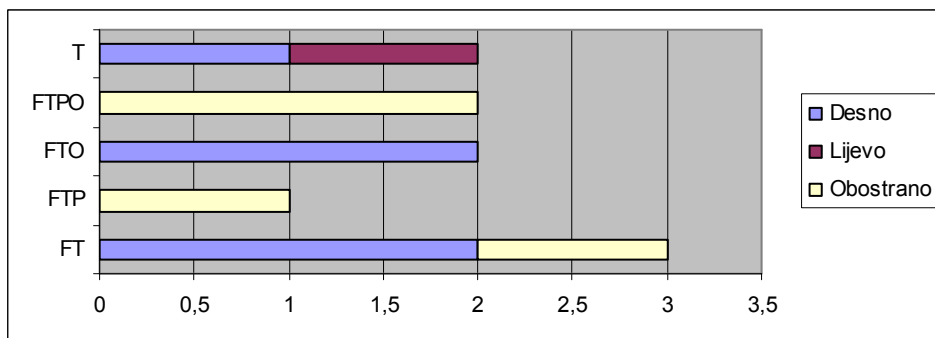
Statistički značajne razlike u EEG lateralizaciji zamijetili smo u skupini djece s KIE ( $\chi^2$  test=6,276, df=2, p= **0,043**) u odnosu na ostale tri skupine ispitanika s epilepsijom. Položeni stupac stoga na slici 13. uspoređuje postotak udjela desne, lijeve ili obostrane lateralizacije u zbroju duž 10 nađenih lokalizacija EEG žarišta u ispitanika s TIE. Tako vidimo da se najčešća lokalizacija EEG žarišta u 24 ispitanika s TIE nalazi desno temporo-okcipitalno (TO).

Slika 13. EEG lateralizacija i lokalizacija u djece s TIE



Kratice: vidjeti stranu 2.

Slika 14. EEG lateralizacija i lokalizacija u djece s KIE

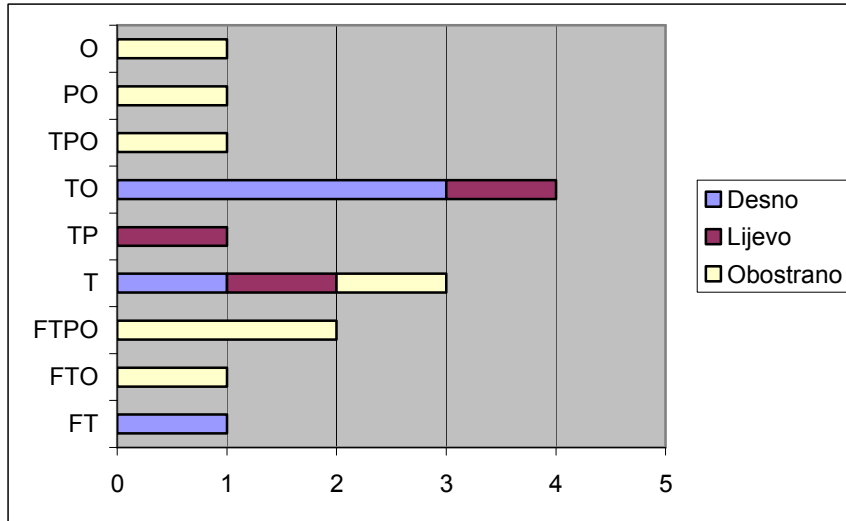


Kratice: vidjeti stranu 2.



Najčešća lokalizacija EEG žarišta u 24 ispitanika s KIE je desno frontotemporalno odnosno frontotemporookcipitalno; u 5/29 EEG-a su generalizirane dizritmičke promjene (Slika 14).

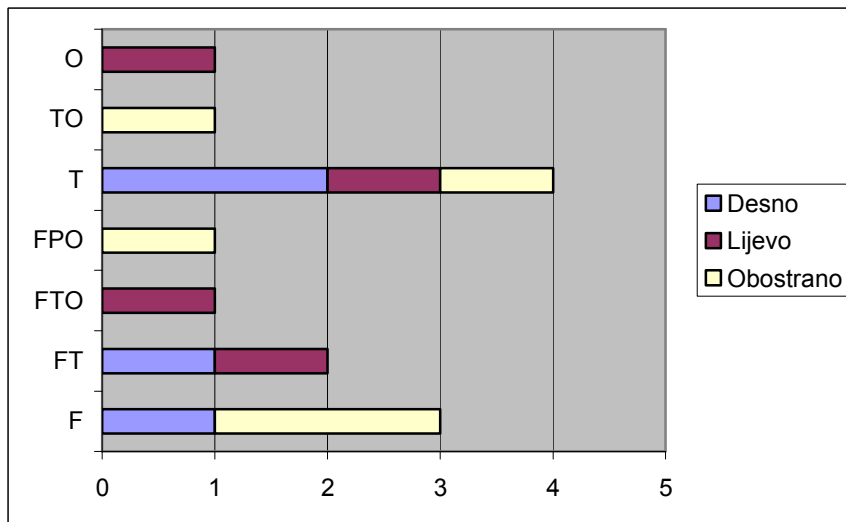
Slika 15. EEG lateralizacija i lokalizacija u djece s TSE



Kratice: vidjeti stranu 2.

Najčešća lokalizacija EEG žarišta u 13 ispitanika s TSE je desno temporo-okcipitalno (Slika 15).

Slika 16. EEG lateralizacija i lokalizacija u djece s KSE



Kratice: vidjeti stranu 2.

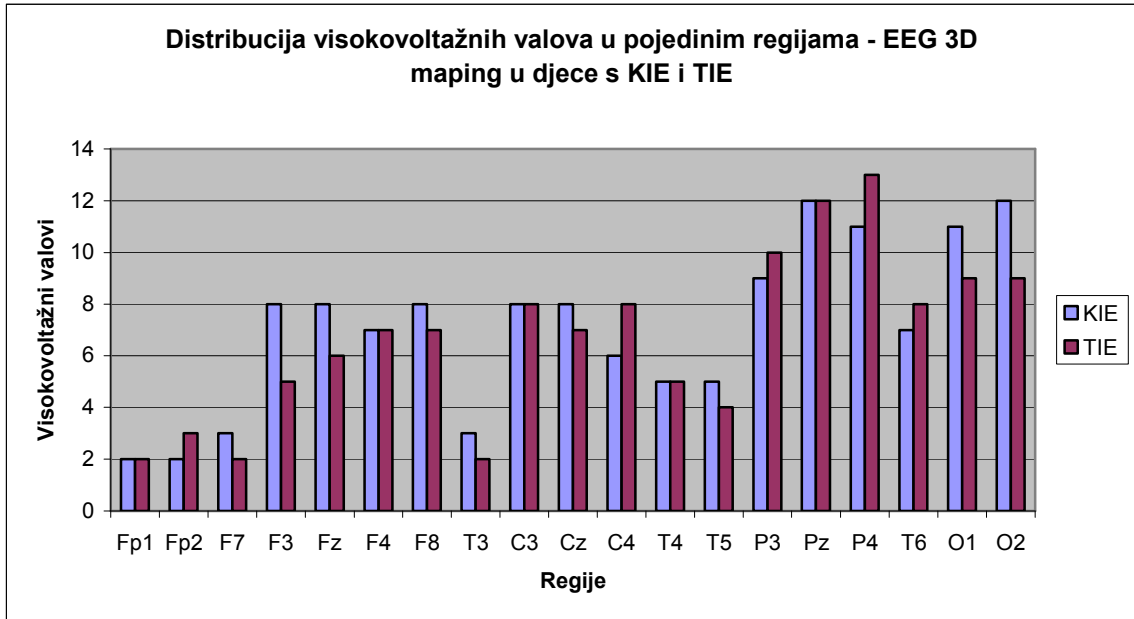
Najčešća lokalizacija EEG žarišta u 15 ispitanika s KSE je desno temporalno (Slika 16).

### 4.3.2. 3D EEG mapping - lateralizacija i lokalizacija regija

Statistički značajne razlike među skupinama u lateralizaciji 3D mapinga postoje u skupinama djece s TIE ( $\chi^2=7,000$ ,  $df=2$ ,  $p=0,030$ ) i KIE ( $\chi^2=6,276$ ,  $df=2$ ,  $p=0,043$ ).

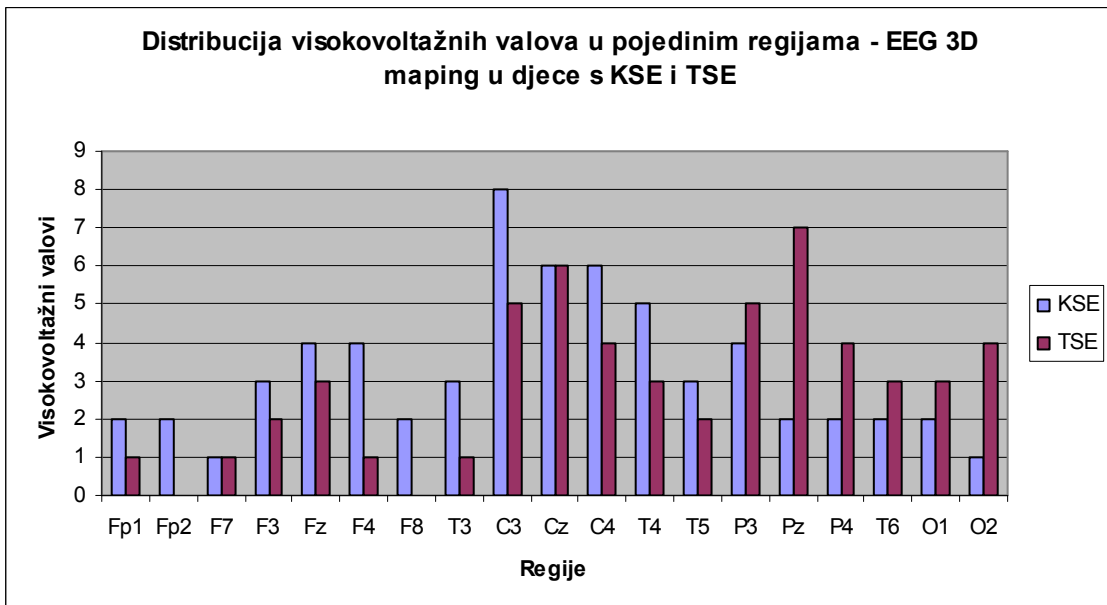
Slika 17. Kontrolirane i tvrdokorne idiopatske epilepsije i EEG/3D mapping.

Distribucija visokovoltaznih valova u pojedinim regijama



Slika 18. Kontrolirane i tvrdokorne simptomatske epilepsije – EEG/3D mapping

Distribucija visokovoltaznih valova u pojedinim regijama.



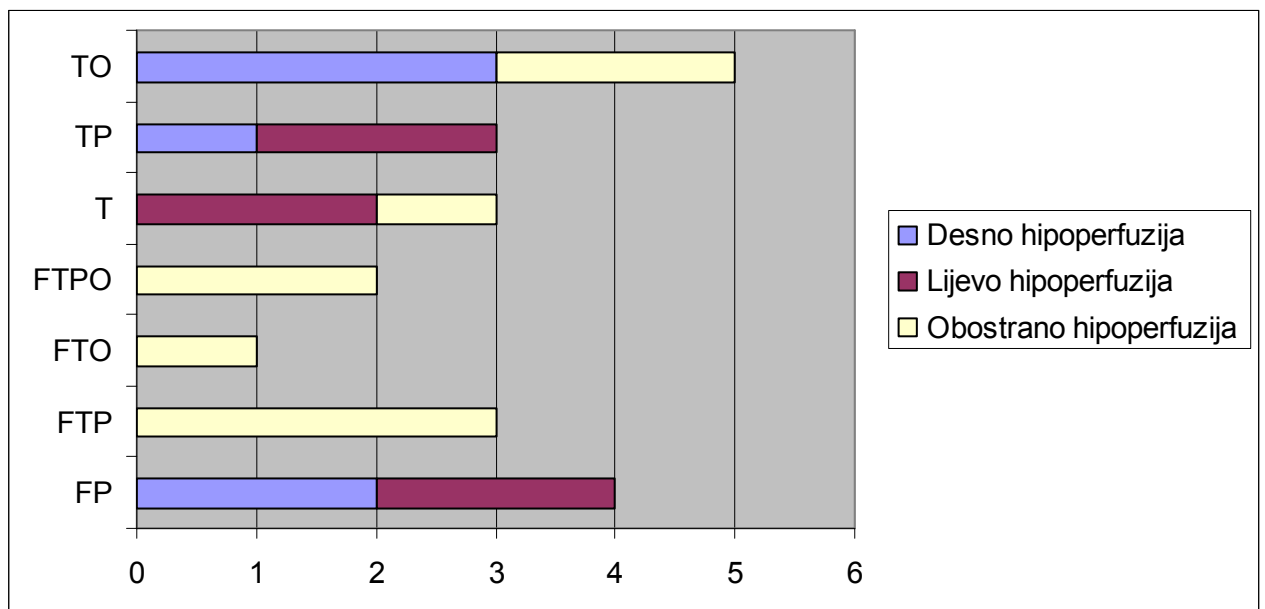
Frekvencije pojedinih lokalizacija visokovoltaznih valova pokazuju veliku varijabilnost među skupinama. Najčešća lokalizacija visokovoltaznih valova za TIE je P4 regija, O2 regija za KIE (Slika 17) te Pz za TSE i C3 za KSE (Slika 18).

#### 4.4. REZULTATI <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT MOZGA U ISPITANIKA S PARCIJALNOM IDIOPATSKOM I SIMPTOMATSKOM EPILEPSIJOM

##### 4.4.1. Rezultati kvalitativne analize <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga

Nema statistički značajnih razlika medju skupinama u lateralizaciji kvalitativnog <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT nalaza ( $\chi^2$  test,  $p > 0,05$  za sve 4 skupine).

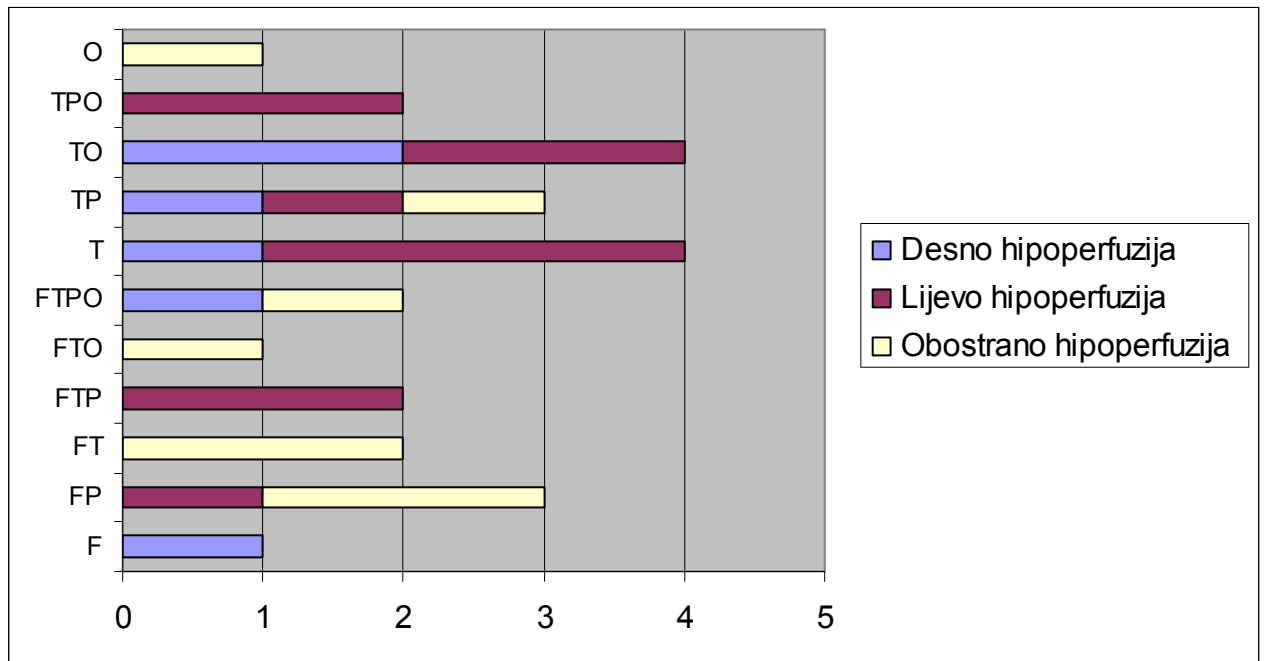
Slika 19. Rezultati kvalitativne analize <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga u djece s TIE



Kratice: vidi stranu 2.

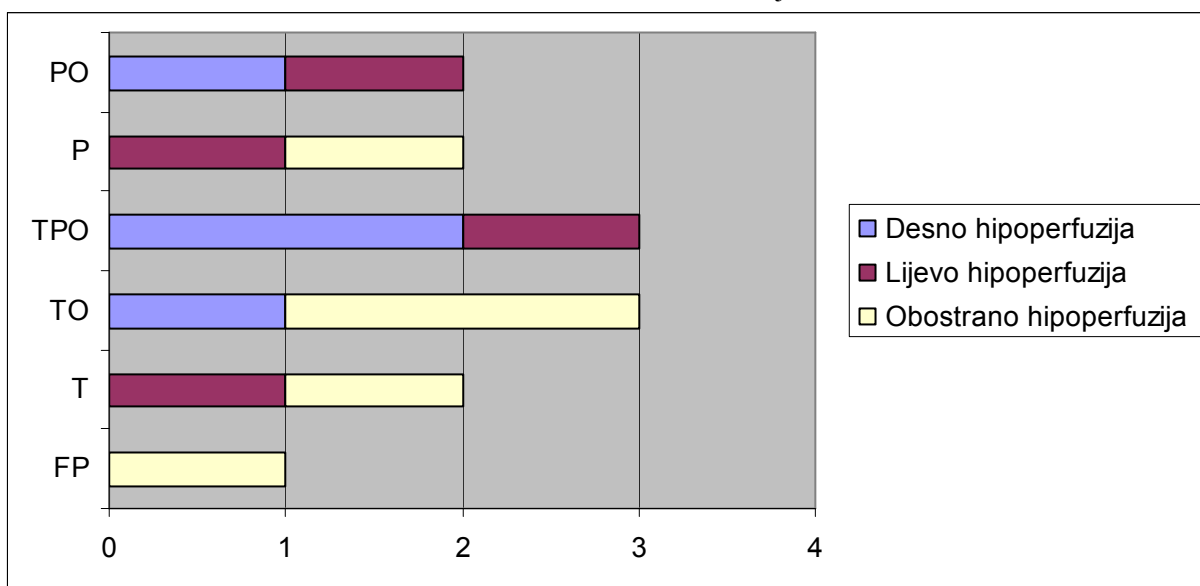
U 21 ispitanika s TIE i promijenjenim kvalitativnim <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT nalazom najčešća regionalna hipoperfuzija je desno temporo-okcipitalno i lijevo fronto-temporo-parijetalno (Slika 19).

Slika 20. Rezultati kvalitativne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analize u djece s KIE



Od 25 ispitanika s KIE s promijenjenim kvalitativnim  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalazom (4/29 ispitanika imaju normalan  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalaz) najčešća je regionalna hipoperfuzija lijevo temporalno (Slika 20.).

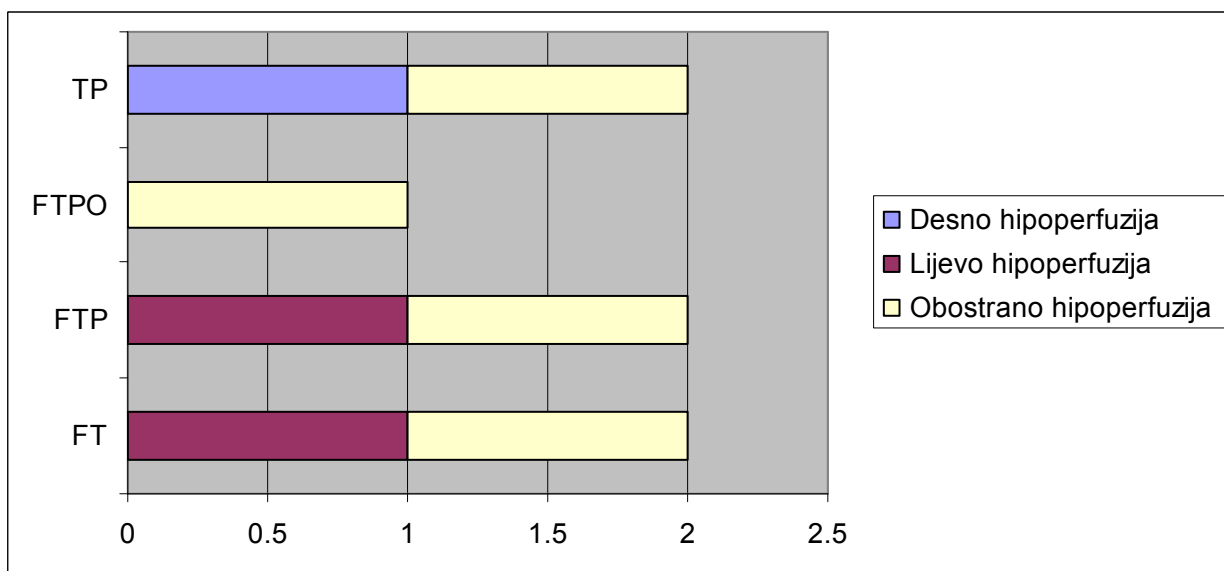
Slika 21. Rezultati kvalitativne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analize u djece s TSE



Kratice: vidi stranu 2.

Od 13 ispitanika s TSE (2/15 imaju normalan  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT) najčešće je zamijećena hipoperfuzija desno TPO i lijevo TO (Slika 21).

Slika 22. Rezultati kvalitativne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analize u djece s KSE



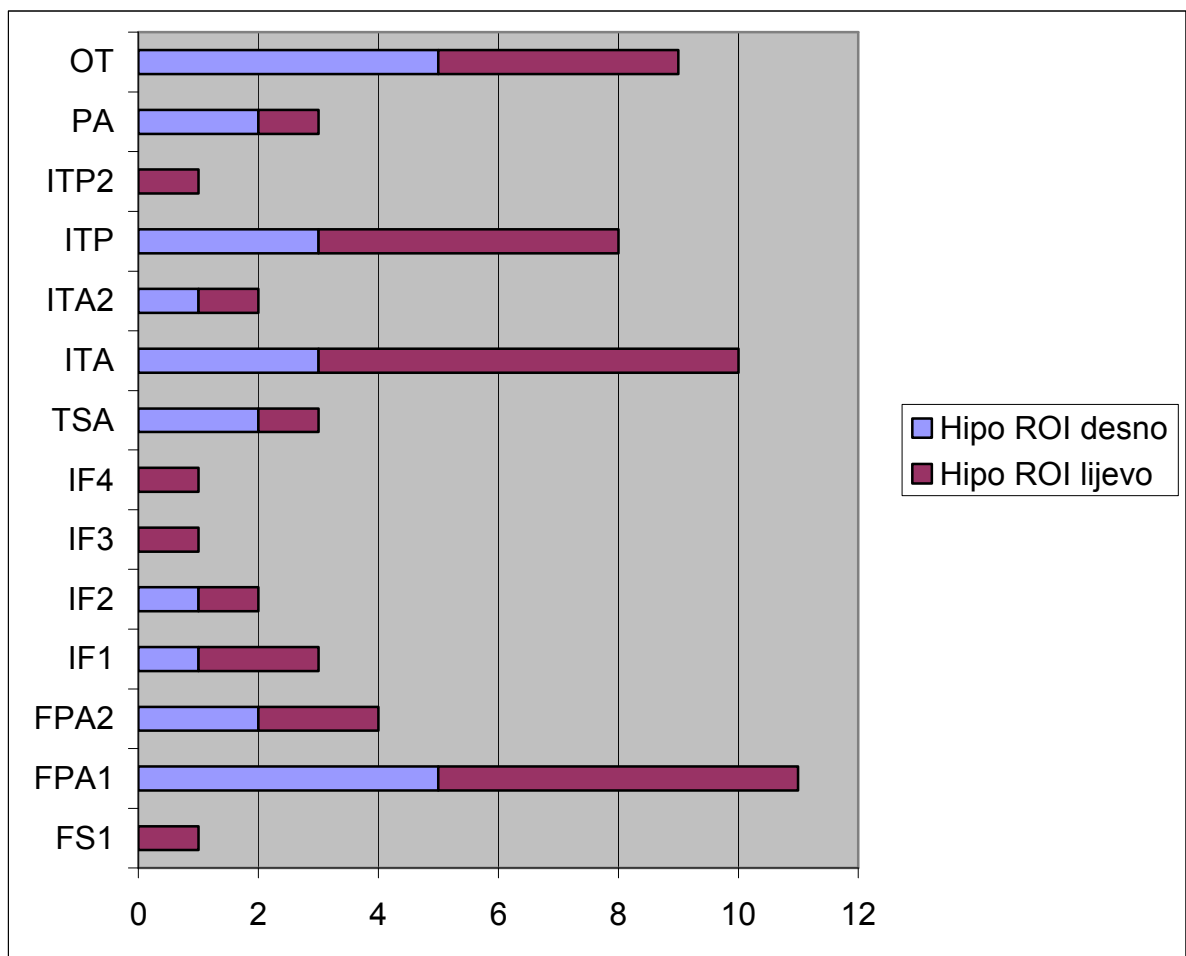
Kratice: vidi stranu 2.

Od 7 ispitanika s KSE kvalitativnom analizom je zamijećena regionalna hipoperfuzija podjednako u svim gore spomenutim regijama (6/13  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-ova su normalni nalazi) (Slika 22).

#### 4.4.2. Rezultati semikvantitativne analize <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga

Nema statistički značajne razlike u lateralizaciji ROI s hipoperfuzijom u 4 skupine ispitanika ( $\chi^2$  test,  $p > 0,05$  za sve 4 skupine).

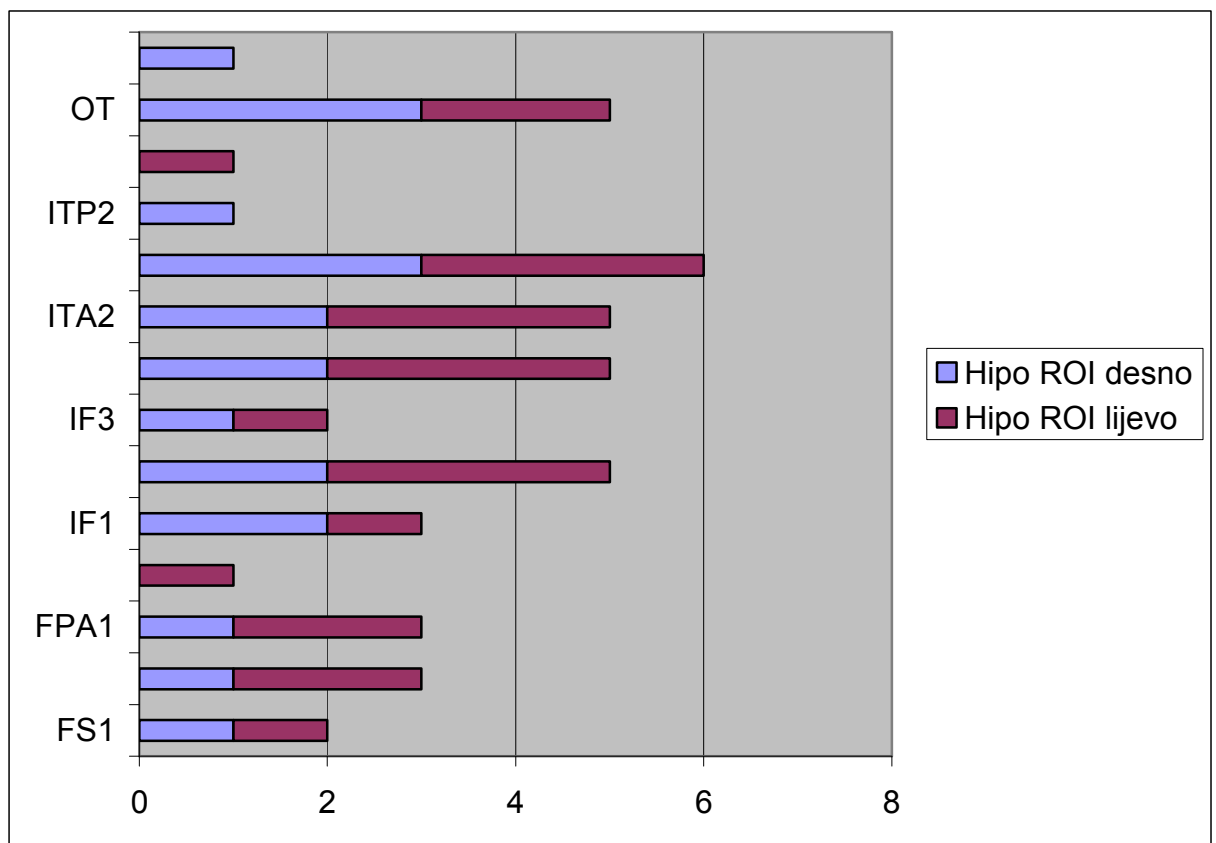
Slika 23. Distribucija ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s TIE



Kratice: vidi stranu 2.

Najčešće zastupljene regije s regionalnom hipoperfuzijom u djece s TIE su desne ROI (RITA i RFPA1) (Slika 23).

Slika 24. Distribucija ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s KIE

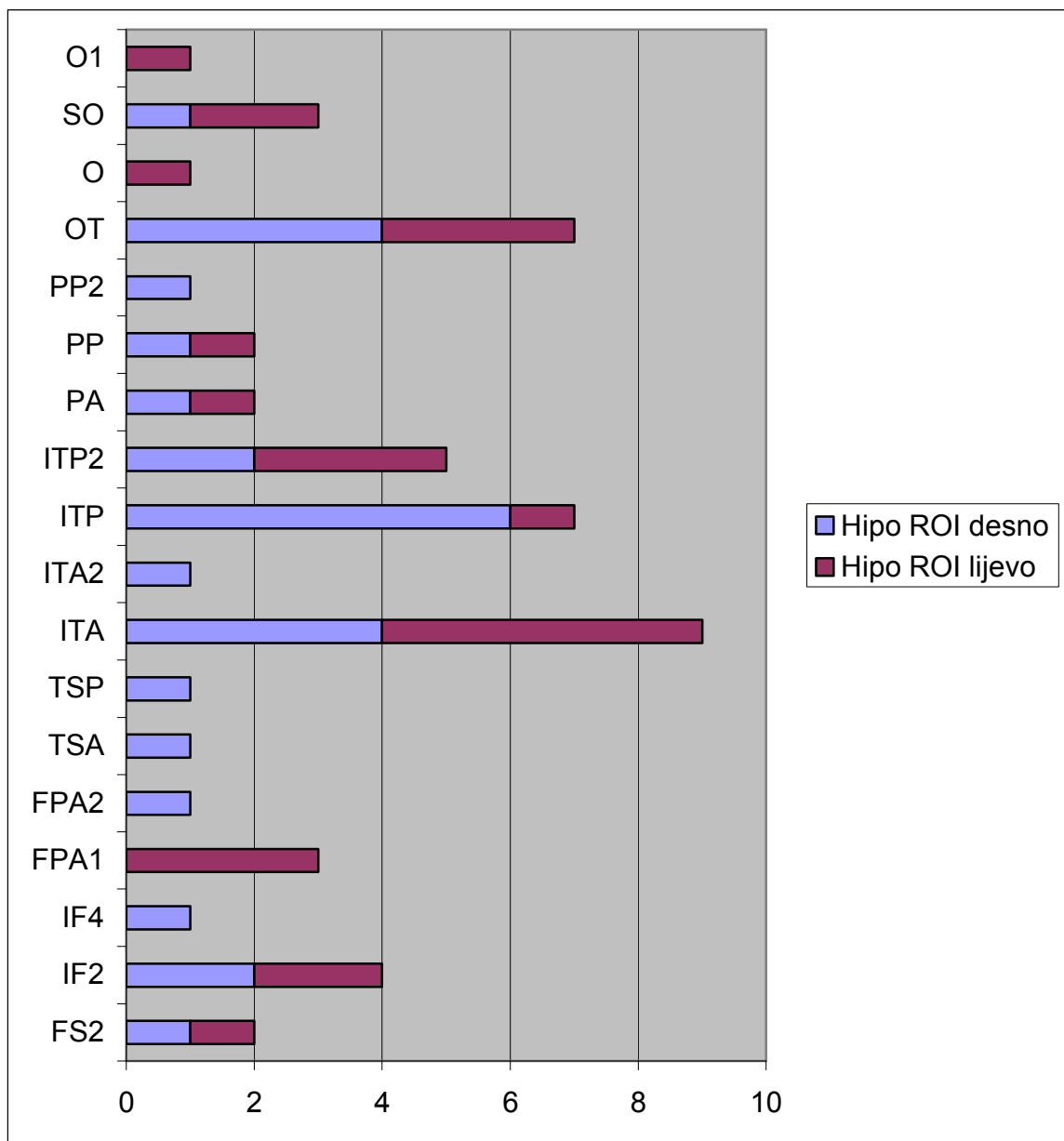


Kratice: vidi stranu 2.

U djece s KIE četiri najčešće zastupljene regije s hipoperfuzijom su: lijeve ROI (LOT i LITP) te desne ROI (RITP, RITA2, RITA, RIF2) (Slika 24).



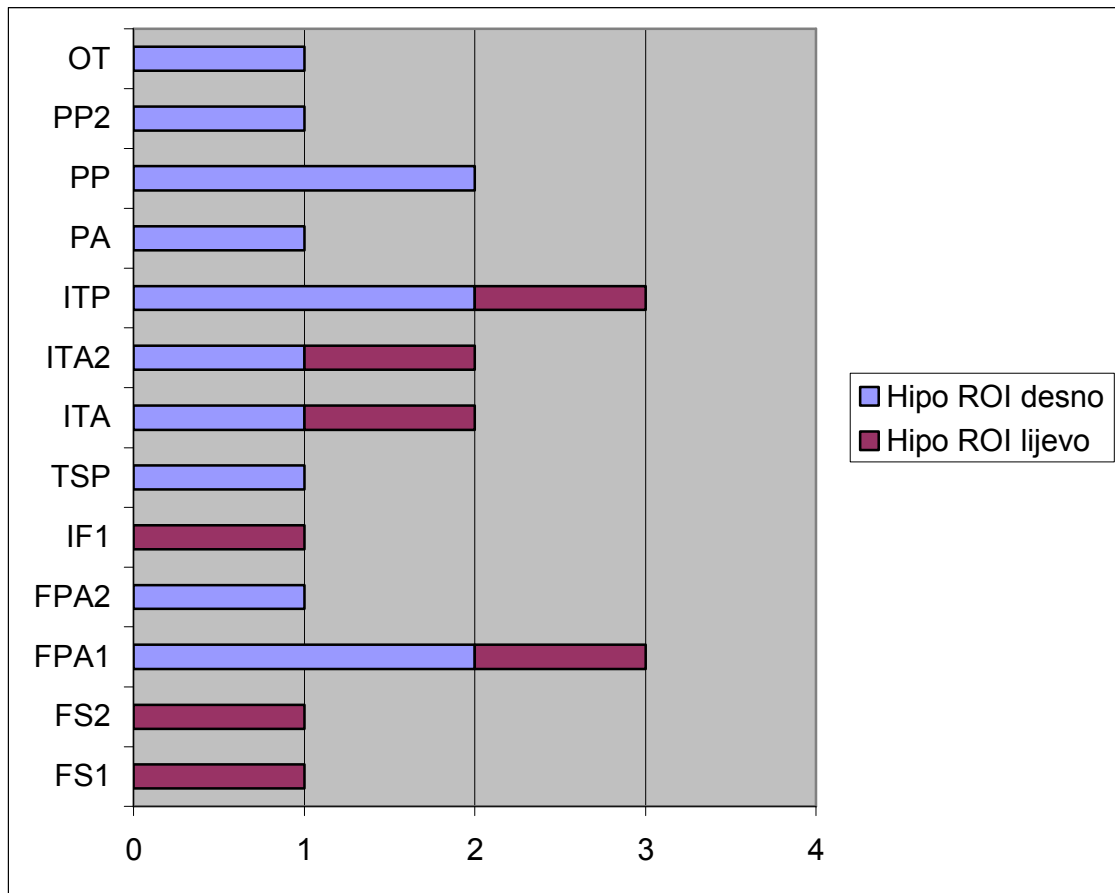
Slika 25. Distribucija ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s TSE



Kratice: vidi stranu 2.

U djece s TSE najčešće zastupljena regija s regionalnom hipoperfuzijom je lijeva ROI – LITP (Slika 25).

Slika 26. Distribucija ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s KSE



Najčešće zastupljena regije s regionalnom hipoperfuzijom u djece s KSE su lijeve ROI – PP; LITP i LFPA1 (Slika 26).

Statistički značajna razlika u broju ROI s hipoperfuzijom postoji samo između skupina KIE i TSE (Dunnetov T-test za nezavisne uzorke,  $t=-2,095$ ,  $df=14$ ,  $p=0,050$ ).

## 4.5 SPOL ISPITANIKA I <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT MOZGA

(semikvantitativna analiza: lateralizacija i broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom)

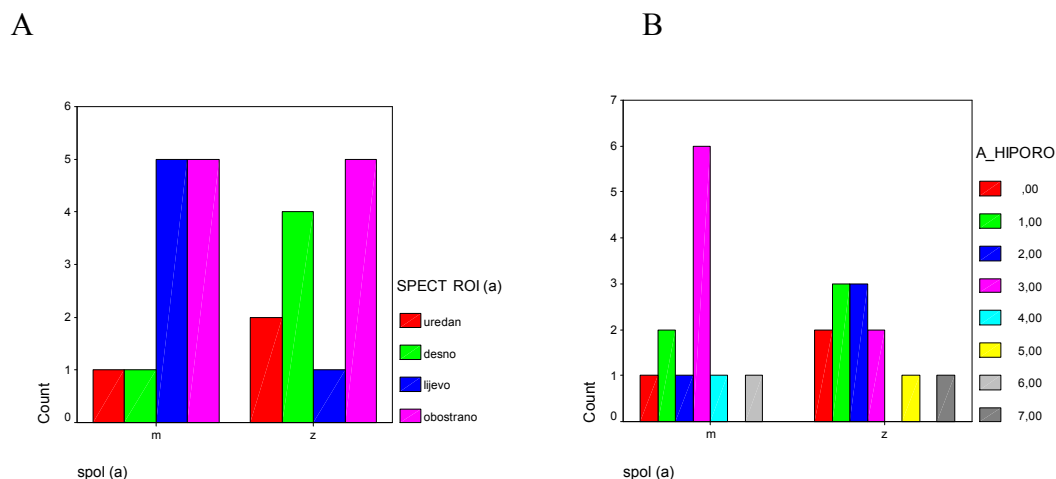
### 4.5.1 Ispitanici s tvrdokornom idiopatskom epilepsijom – spol i <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT

U skupini djece s TIE je 12 djevojčica i 12 dječaka. U 2/12 i u 1/12 dječaka je uredan nalaz semikvantitativne <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT analize (Tablica 6).

Tablica 6. Broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na spol u djece s TIE

	0 ROI	1 ROI	2 ROI	3 ROI	4 ROI	5 ROI	6 ROI	7 ROI	UKUPNO
DJEVOJČICE	2	3	3	2	0	1	0	1	12
DJEČACI	1	2	1	6	1	0	1	0	12

Slika 27. Stupčasti dijagram (A i B) distribucije lateralizacije regija interesa s regionalnom hipoperfuzijom (SPECT ROI (a)) i broja regija interesa s regionalnom hipoperfuzijom (A\_HIPORO) u odnosu na spol



U pacijenata s TIE, nema statistički značajne povezanosti spola i zahvaćenosti određene hemisfere regionalnom hipoperfuzijom (Goodman i Kruskal tau=0,064, p=0,220)) niti statistički značajne povezanosti spola i broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom (slika 8) (Goodman i Kruskal tau=0,057, p=0,243) (Slika 27).

#### 4.5.2. Ispitanici s kontroliranom idiopatskom epilepsijom – spol i <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT

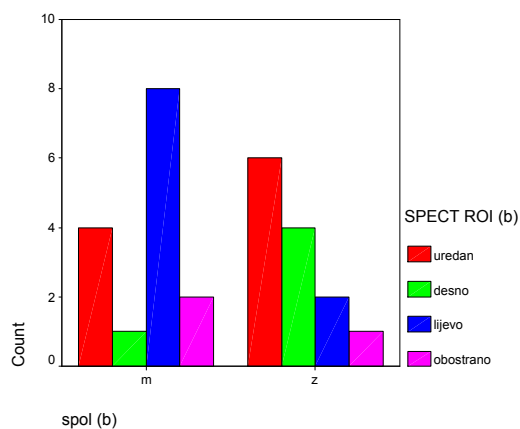
U skupini djece s KIE je 13 djevojčica i 16 dječaka. U gotovo ½ (6/13) djevojčica normalan je nalaz semikvantitativnog <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT-a, u odnosu na ¼ (4/16) dječaka s normalnim nalazom.

Tablica 7. Broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na spol u djece s KIE

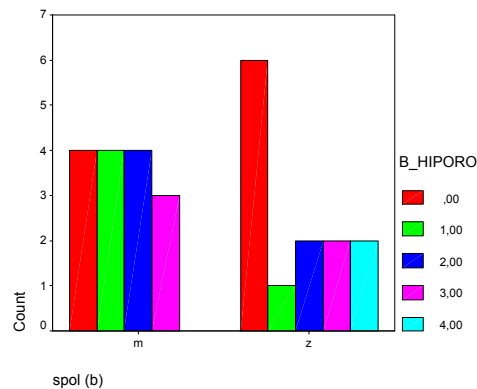
	0 ROI	1 ROI	2 ROI	3 ROI	4 ROI	UKUPNO
DJEVOJČICE	6	1	2	2	2	13
DJEČACI	4	4	5	3	0	16

Slika 28. Stupčasti dijagram (A i B) distribucije lateralizacije regija interesa s regionalnom hipoperfuzijom (SPECT ROI (b)) i broja regija interesa s regionalnom hipoperfuzijom (B\_HIPORO) u odnosu na spol.

A



B



U pacijenata s KIE, nema statistički značajne povezanosti spola i zahvaćenosti određene hemisfere regionalnom hipoperfuzijom (Goodman i Kruskal tau=0,086, p=0,072) niti statistički značajne povezanosti spola i broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom (slika 29) (Goodman i Kruskal tau=0,037, p=0,408).

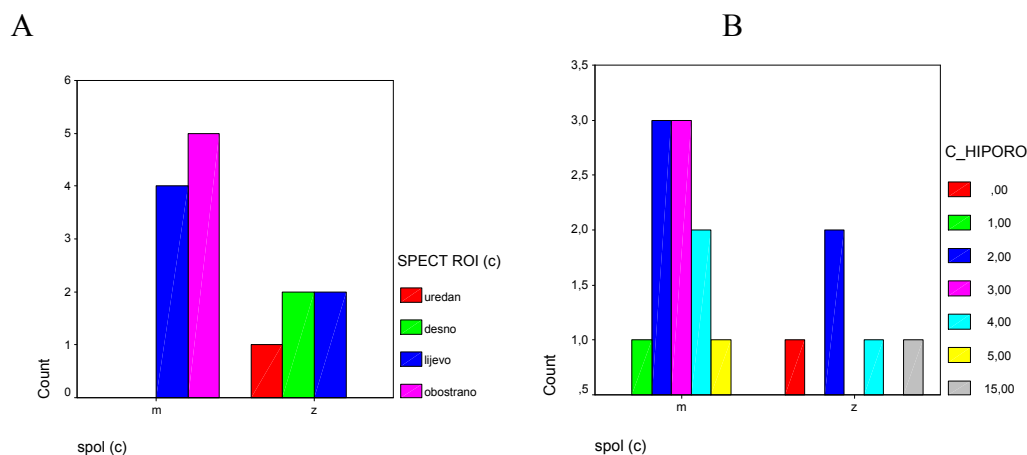
#### 4.5.3. Ispitanici s tvrdokornom simptomatskom epilepsijom – spol i <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT

U skupini djece s TSE je 5 djevojčica i 10 dječaka. U 1/5 djevojčica je normalan nalaz semikvantitativne <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT analize, dok niti jedan dječak nema normalan nalaz.

Tablica 8. Broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na spol u djece s TSE

	0 ROI	1 ROI	2 ROI	3 ROI	4 ROI	5 ROI	15 ROI	UKUPNO
DJEVOJČICE	1	0	2	0	1	0	1	5
DJEČACI	0	1	3	3	2	1	0	10

Slika 29. Stupčasti dijagram (A i B) distribucije lateralizacije regija interesa s regionalnom hipoperfuzijom (SPECT ROI (c)) i broja regija interesa s regionalnom hipoperfuzijom (C\_HIPORO) u odnosu na spol.



U pacijenata s TSE, nema statistički značajne povezanosti broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na spol (Goodman i Kruskal tau=0,056, p=0,580) (Slika 10B), ali je statistički značajna povezanost spola i zahvaćenosti određene hemisfere mozga s regionalnom hipoperfuzijom Goodman i Kruskal tau=0,585, **p=0,049**). U dječaka su statistički značajno više prisutne obostrane promjene dok djevojčice imaju statistički značajno više urednih <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT nalaza (Slika 30A).

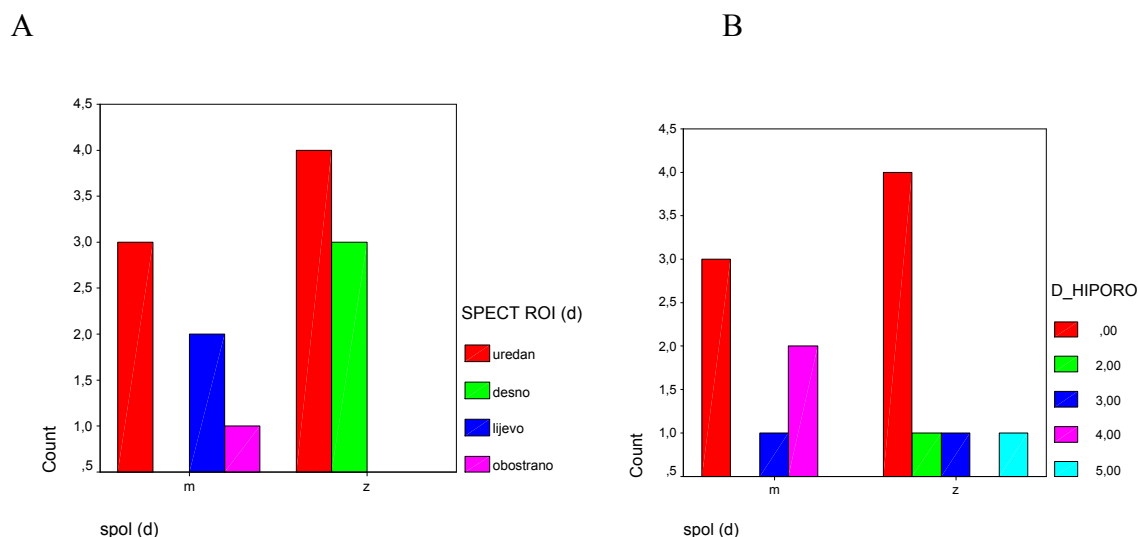
#### 4.5.4. Ispitanici s kontroliranom simptomatskom epilepsijom – spol i <sup>99m</sup>Tc-HMPAO PECT

U skupini djece s KSE je 7 djevojčica i 6 dječaka. U 4/7 djevojčica i u 3/6 dječaka normalan je nalaz semikvantitativnog <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT-a.

Tablica 9. Broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na spol u djece s KSE

	0 ROI	1 ROI	2 ROI	3 ROI	4 ROI	5 ROI	UKUPNO
DJEVOJČICE	4	0	1	1	0	1	7
DJEČACI	3	0	0	1	2	0	6

Slika 30. Stupčasti dijagram (A i B) distribucije lateralizacije regija interesa s regionalnom hipoperfuzijom (SPECT ROI (d)) i broja regija interesa s regionalnom hipoperfuzijom (D\_HIPORO) u odnosu na spol.



U pacijenata s KSE nema statistički značajne povezanosti broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na spol (Goodman i Kruskal tau=0,060, p=0,577), ali je statistički značajna povezanost spola i zahvaćenosti određene hemisfere regionalnom hipoperfuzijom (Goodman i Kruskal tau=0,279, **p=0,039**) (Slika 30).

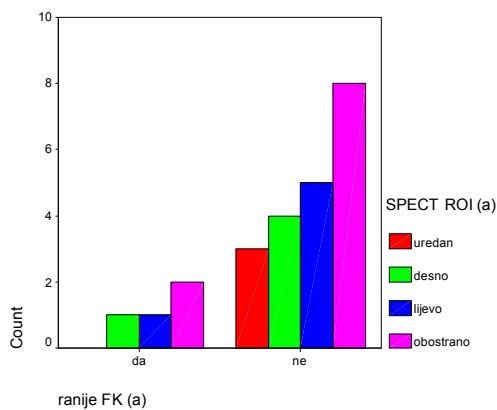
## 4.6 FEBRILNE KONVULZIJE I NALAZ <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT MOZGA

(semikvanitativna analiza: lateralizacija i broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom)

U niti jednoj od četiri skupine pacijenata, nema statistički značajne povezanosti postojanja ranijih febrilnih konvulzija s brojem ROI s regionalnom hipoperfuzijom niti s lateralizacijom ROI (Goodman i Kruskal tau,  $p > 0.05$ ) (Slika 31 A-H).

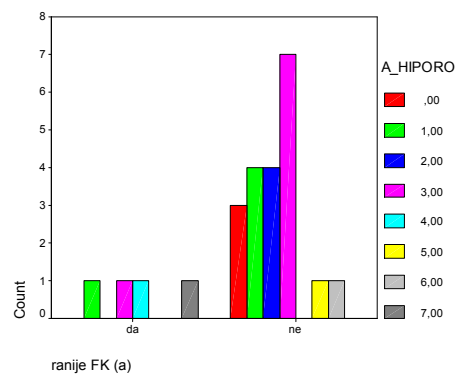
Slika 31. A-H Stupčasti dijagrami distribucije lateralizacije regija interesa s regionalnom hipoperfuzijom (SPECT ROI (a,b,c,d)) i broja regija interesa s regionalnom hipoperfuzijom (A\_B\_C\_D\_HIPORO) u odnosu na febrilne konvulzije u djece s TIE(a), KIE(b), TSE(c) i KSE(d).

A



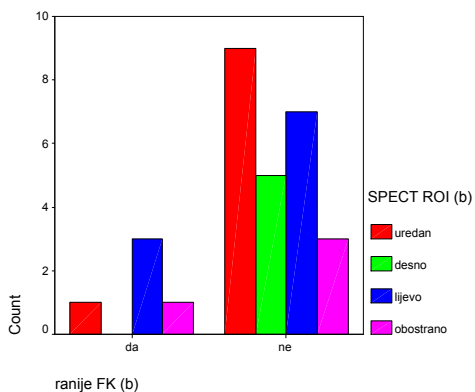
Goodman i Kruskal tau=0,007, p=0,924

B



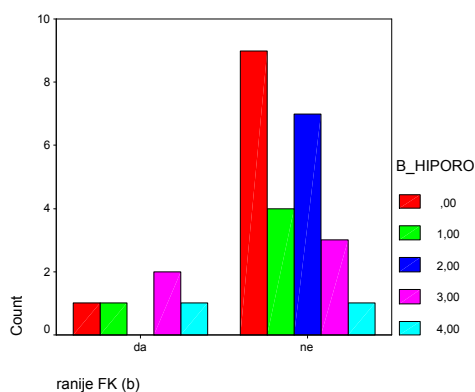
Goodman i Kruskal tau=0,036, p=0,567

C



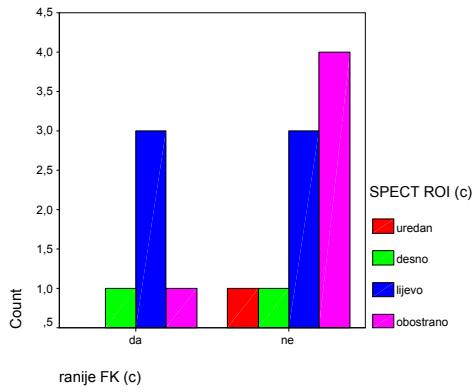
Goodman i Kruskal tau=0,035, p=0,402

D



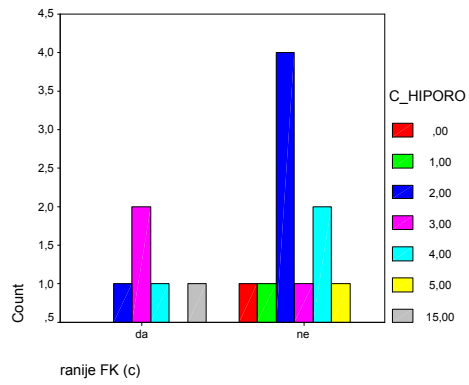
Goodman i Kruskal tau=0,041, p=0,333

E



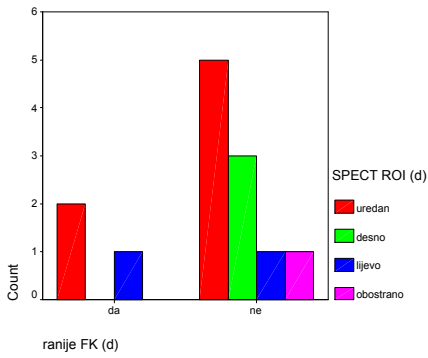
Goodman i Kruskal tau=0,052, p=0,564

F



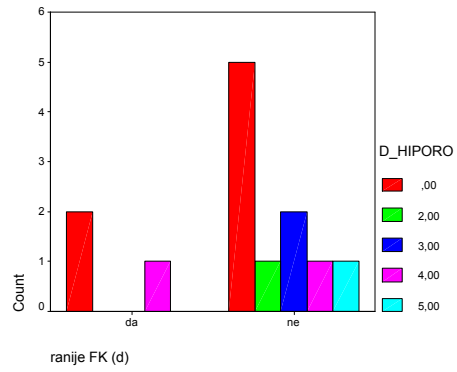
Goodman i Kruskal tau=0,056, p=0,580

G



Goodman i Kruskal tau=0,052, p=0,603

H



Goodman i Kruskal tau=0,039, p=0,761



Tablica 10. Raspodjela ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na febrilne konvulzije u djece s KIE

<b>DJECA BEZ FEBRILNIH KONVULZIJA N=24</b>	<b>DJECA S FEBRILNIM KONVULZIJAMA N=5</b>
<b>ROI s hipoperfuzijom, N=15 Uredan SPECT, N= 9</b>	<b>ROI s hipoperfuzijom, N=4 Uredan SPECT, N=1</b>
RITA	RIF1, RIF2, LIF1, LIF2
RITP, ROT, RO	LITA, LITP, LFPA1
LITP	LITA, LITP, LOT
LITA2	LOT
RITA, RITP, RITP2,	<b>Ukupno ROI: 6 temporalnih, 5 frontalnih, 1 parijetalna, 2 okcipitalne</b>
LIF2, LITA2	
LIF3, LFS2	
LFS1	
RITP, LFS2	
RIF2, ROT	
LIF2, LITA	
RIF3, RFS1, RFS2, RFPA1	
ROT, LPA, LFPA2	
RIF1, RFPA1	
LTSA, LPA	
<b>Ukupno ROI: 14 temporalnih, 13 frontalnih 2 parijetalne, 4 okcipitalne</b>	

Regionalna hipoperfuzija u djece s KIE je u obje skupine, i sa i bez febrilnih konvulzija najviše zastupljena u temporalnim i frontalnim ROI (Tablica 10).

Tablica 11. Raspodjela ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na febrilne konvulzije u djece s TIE

<b>DJECA BEZ FEBRILNIH KONVULZIJA N=20</b>	<b>DJECA S FEBRILNIM KONVULZIJAMA N=4</b>
<b>ROI s hipoperfuzijom, N=17 Uredan SPECT, N= 3</b>	<b>ROI s hipoperfuzijom, N=4 Uredan SPECT, N=0</b>
LITA	LIF2, LITA, LITP2, LOT
LITA2, LTSA, LFPA1	RIF1, RIF2, RITA, RTSA, LIF1, LIF4, LFPA1
LITA, LITP	ROT, LIF1, LFPA1
RFPA1, LIF3, LFS1, LFPA1, LPA, LFPA2	RITP
RITA, LITA	<b>Ukupno ROI: 8 frontalnih, 7 temporalnih, 2 okcipitalne</b>
RITA2, LITP, LOT	
RITA, ROT, LITA	
ROT, RTSA	
RITP, ROT	
RFPA1, RFPA2, LFPA1	
LITA	
RFPA1, RPA, RFPA2	
RFPA1, LFPA1, LFPA2	
RITP, LITP, LOT	
RFPA1, RPA, LITA, LITP, LOT	
LITP	
ROT	
<b>Ukupno ROI: 25 temporalnih, 15 frontalnih, 7 okcipitalnih, 2 parijetalne</b>	

Regionalna hipoperfuzija u djece s TIE je u skupini djece bez febrilnih konvulzija pokazuje najveću zastupljenost u temporalnim ROI, dok su u djece s febrilnim konvulzijama podjednako zastupljene i frontalne i temporalne ROI (Tablica 11).

Tablica 12. Broj i raspodjela ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na postojanje febrilnih konvulzija u djece s KSE

<b>DJECA BEZ FEBRILNIH KONVULZIJA N=10</b>	<b>DJECA S FEBRILNIM KONVULZIJAMA N=3</b>
<b>ROI s hipoperfuzijom, N= 5 Uredan SPECT, N= 5</b>	<b>ROI s hipoperfuzijom, N=1 Uredan SPECT, N=2</b>
RITP, ROT, RTSP, RFPA1, RPA, RFPA1, RFPA2	LIF1, LFS1, LFS2, LFPA1,
RITA, RITA2, RPP, LITA2	<b>Ukupno ROI: 4 frontalne</b>
RITP, RPP, RPP2	
LITA, LITP, LITP2,	
<b>Ukupno ROI: 10 temporalnih, 3 frontalne, 1 okcipitalna, 4 parijetalne</b>	

Regionalna hipoperfuzija u djece s KSE je u skupini bez febrilnih konvulzija pokazuje najveću zastupljenost u temporalnim ROI, a u skupini s febrilnim konvulzijama – frontalne ROI (Tablica 12).

Tablica 13. Broj i raspodjela ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na postojanje febrilnih konvulzija u djece s TSE.

<b>DJECA BEZ FEBRILNIH KONVULZIJA N=10</b>	<b>DJECA S FEBRILNIM KONVULZIJAMA N=5</b>
<b>ROI s hipoperfuzijom, N= 9 Uredan SPECT, N= 1</b>	<b>ROI s hipoperfuzijom, N=5 Uredan SPECT, N=0</b>
LITP2, LO	RIF2, RITA, LITA
RITP, LOT	LIF2, LITA, LOT, LFS2,
RITP, ROT, LITA, LITP2	LOT, LSO
LFPA1,	LFPA1, LPA, LPP
LITA, LITP	RIF2, RITA, RITP, RIF4, RITA2, RITP2, ROT, RFS2, RTSA, RTSP, RPA, RPP, RSO, RFPA2, RPP2
RITA, RSO, LIF2, LIO1, LFPA1	<b>Ukupno: 12 temporalnih, 8 frontalnih, 5 okcipitalnih, 5 parijetalnih ROI</b>
RITP, ROT	
RITP, ROT, LITA, LITP2	
RITA, RITP, RITP2	
<b>Ukupno: 18 temporalnih, 7 okcipitalnih, 3 frontalne, 0 parijetalnih ROI</b>	

Regionalna hipoperfuzija u djece s TSE u obje skupine djece, i bez i sa febrilnim konvulzijama najviše je zastupljena u temporalnim ROI (Tablica 13).

#### 4.7 PSIHOTEST I NALAZ <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT MOZGA

(semikvantitativna analiza – lateralizacija i broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom)

##### 4.7.1. Idiopatske epilepsije – psihotest i <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga

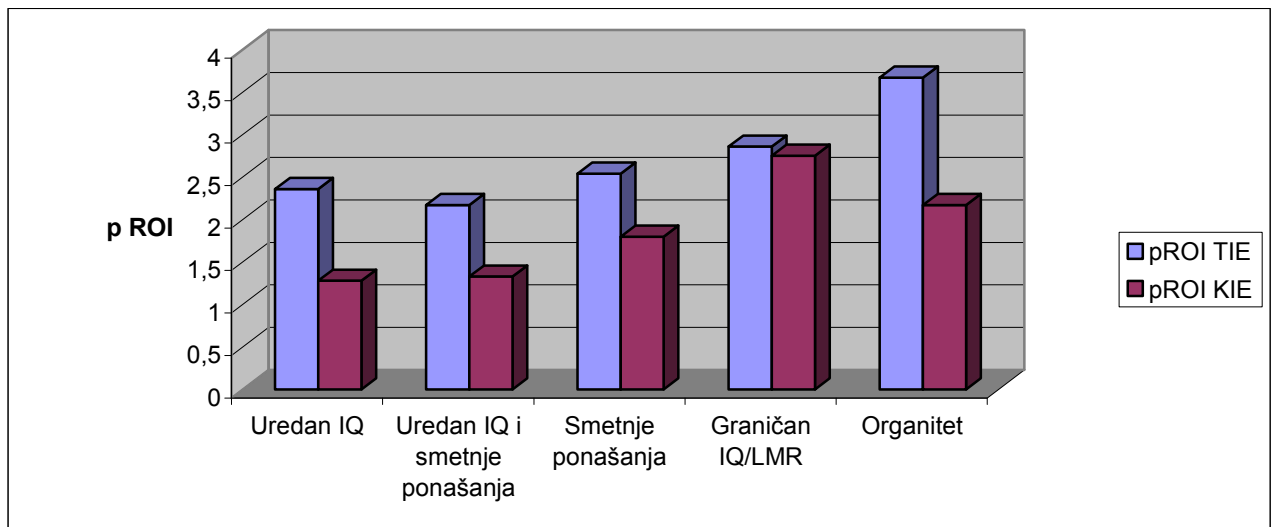
Skupina djece s TIE u odnosu na skupinu djece s KIE ima statistički značajno veći prosječan broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom (**p=0,0220**), dok nema statistički značajne razlike među djecom s TIE i KIE ako promatramo razlike u prosječnom broju ROI s regionalnom hipoperfuzijom u skupinama s različitim rezultatima psihotesta (Tablica 14).

Tablica 14. Prosječan broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s TIE i KIE, u odnosu na rezultate psihotesta (IQ, postojanje smetnji ponašanja, organitet)

	TIE	KIE	T-test
DJECA UKUPNO	N = 24 pROI = 2,46 SD = 1,79	N = 29 pROI=1,45 SD=1,32	p = 0,0220* df = 51, t = 2,3618 SED = 0,428
UREDAN IQ, BEZ SMETNJI PONAŠANJA	N= 11 pROI=2,36 SD=1,63	N=14 pROI=1,28 SD=1,07	p = 0,0578 df = 23, t = 1,9966 SED = 0,541
UREDAN IQ ALI SMETNJE PONAŠANJA	N=6 pROI=2,17 SD= 1,72	N=12 pROI=1,33 SD=1,61	p = 0,3224 df = 16, t = 1.0212 SED = 0,823
SMETNJE PONAŠANJA	N=13 pROI=2,54 SD= 1,98	N = 15 pROI = 1,80 SD=1,61	p = 0,2854 df = 26, t = 1,0908 SED = 0,678
GRANIČAN IQ/LMR	N = 7 pROI= 2,86 SD= 2,27	N = 4 pROI= 2,75 SD = 1,26	p = 0,9317 df = 9, t = 0,0881 SED = 1,248
ORGANITET (BENDER test)	N=6 pROI=3,67 SD=2,16	N=6 pROI=2,17 SD=1,47	p = 0,1900 df = 10, t = 1,4063 SED = 1,067

Kratice: N- broj djece; pROI-prosječan broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom; SD – standardna devijacija; T test - Student T test za nezavisne uzorke za usporedbu prosječnog broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom u dvije skupine djece s epilepsijom; p - p vrijednost; \*- p<0,05, T- t vrijednost; df- stupnjevi slobode; SED – standardna pogreška razlike; TIE-tvrdochorna idiopatska epilepsija, KIE- kontrolirana idiopatska epilepsija

Slika 32. Prosječan broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom (pROI) u djece s TIE i KIE u odnosu na nalaz psihotesta

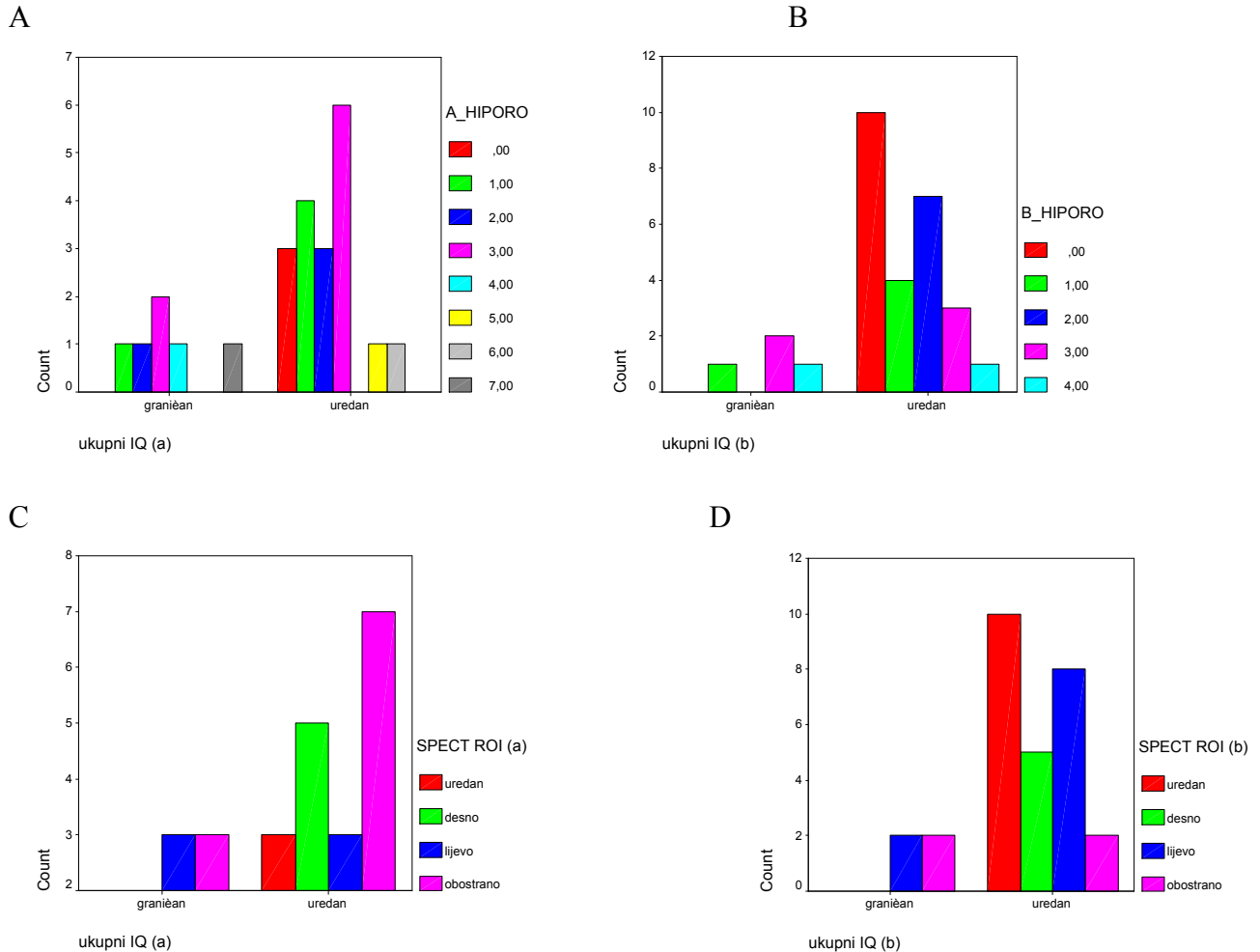


U djece s KIE i TIE prosječan broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom postupno raste u odnosu na promjene u psihotestu i taj broj je najveći u djece s graničnim IQ i LMR te s organitetom bez obzira da li se radi o tvrdokornoj ili o kontroliranoj idiopatskoj epilepsiji (Slika 32).

U djece s TIE (Slika 33, dijagram A i C) broj ROI s hipoperfuzijom nije statistički značajno viši u djece s graničnim IQ/MR u odnosu na djecu s urednim IQ u skupini djece s TIE, (Somers'  $d=0,177$ , Kendall's tau  $b=0,243$ , Kendall's tau  $c=0,250$ ,  $p=0,117$ ) niti je određena lateralizacija ROI s regionalnom hipoperfuzijom statistički značajno povezana s nalazom IQ (Somers'  $d=0,170$ , Kendall's tau  $b=0,248$ , Kendall's tau  $c=0,271$ ,  $p=0,148$ ).

U djece s KIE (Slika 33, dijagram B-D) broj ROI s hipoperfuzijom je statistički značajno viši u djece s graničnim IQ/MR u odnosu na djecu s urednim IQ (Somers'  $d=-0,197$ , Kendall's tau  $b=-0,353$ , Kendall's tau  $c=-0,300$ ,  $p=0,050$ ), a također je statistički značajno više urednih  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalaza i desnih ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s urednih IQ (Somers'  $d=-0,240$ , Kendall's tau  $b=-0,416$ , Kendall's tau  $c=-0,147$ ,  $p=0,020$ ).

Slika 33. A-D Stupčasti dijagrami distribucije broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom (A i B\_HIPORO) i lateralizacije ROI s regionalnom hipoperfuzijom (SPECT ROI (a)(b)) u odnosu na IQ u djece s TIE i KIE

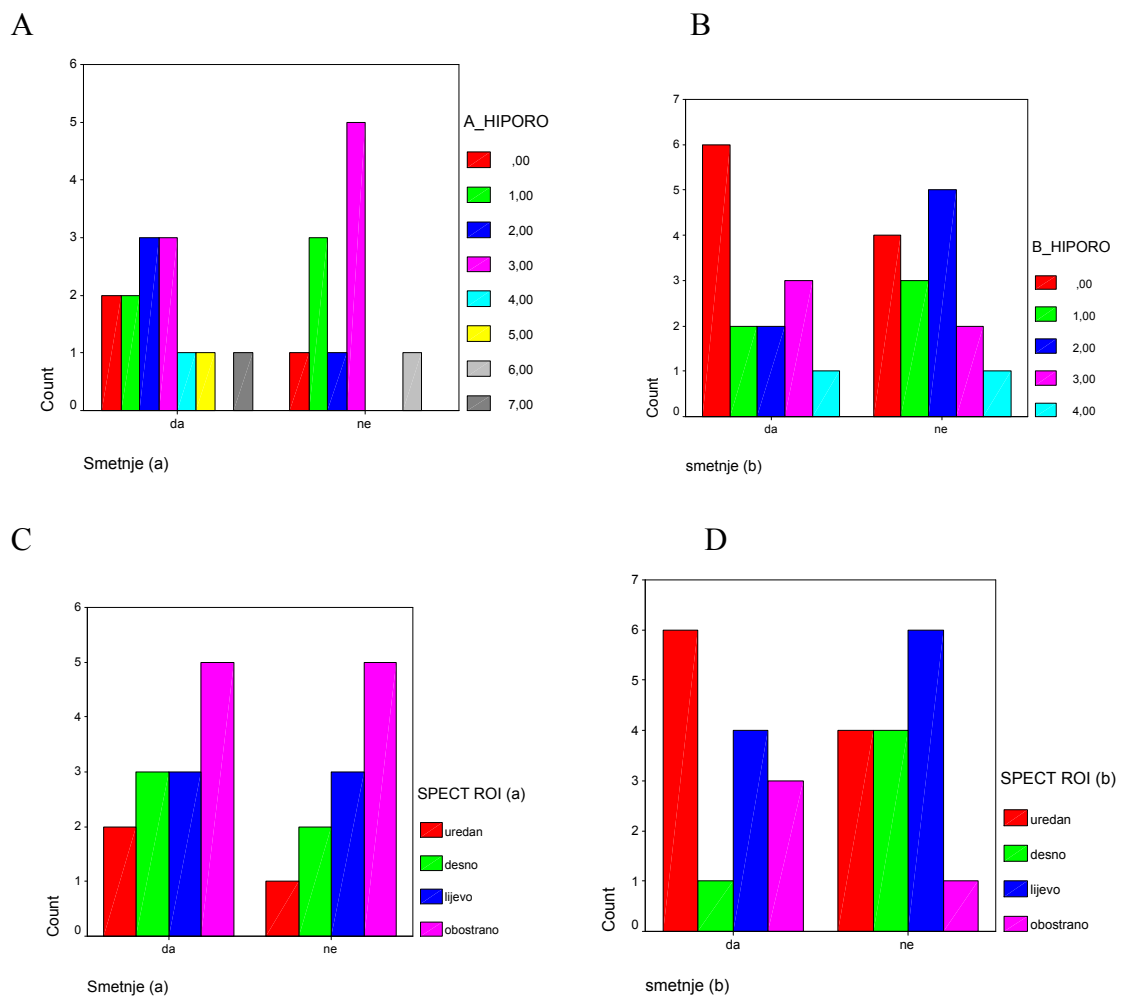


U djece s TIE (slika 34, dijagram A i C) nema statistički značajne povezanosti broja ROI s hipoperfuzijom i postojanja smetnji ponašanja (Somer's  $d=-0,013$ , Kendall's tau  $b=-0,017$ , Kendall's tau  $c=-0,021$ ,  $p=0,927$ ) niti postoji statistički značajna razlika u lateralizaciji ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na smetnje ponašanja (Somer's  $d=0,084$ , Kendall's tau  $b=0,100$ , Kendall's tau  $c=0,118$ ,  $p=0,592$ ).

U djece s KIE (slika 34, dijagram B-D) nema statistički značajne povezanosti broja ROI s hipoperfuzijom i postojanja smetnji ponašanja (Somer's  $d=0,060$ , Kendall's tau  $b=0,073$ , Kendall's tau  $c=0,090$ ,  $p=0,668$ ), niti je statistički značajna razlika u lateralizaciji ROI s

regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na smetnje ponašanja (Somers's  $d=-0,003$ , Kendall's tau  $b=-0,04$ , Kendall's tau  $c=-0,05$ ,  $p=0,982$ ).

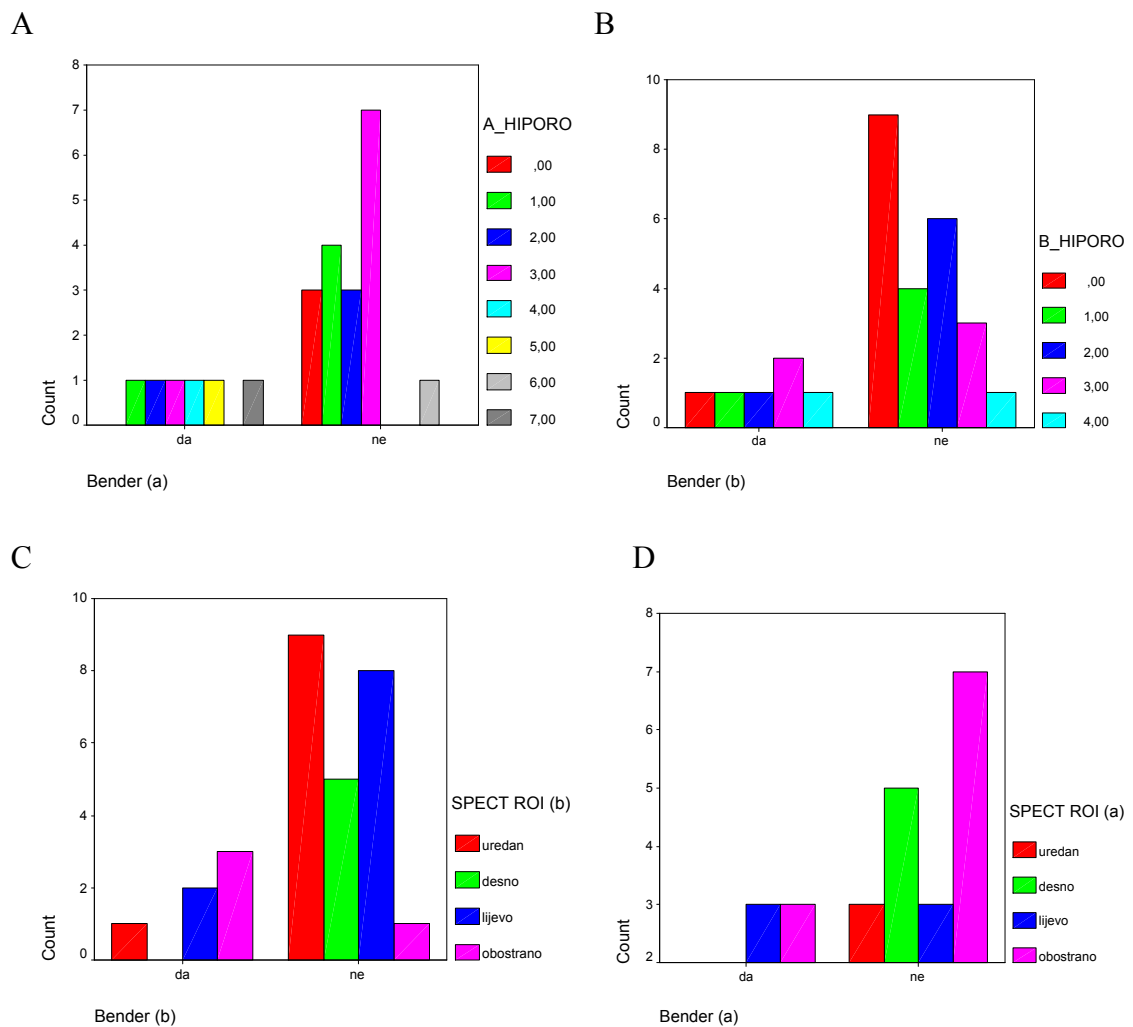
Slika 34. A-D Stupčasti dijagrami distribucije lateralizacije ROI s regionalnom hipoperfuzijom (SPECT ROI (a),(b)) i broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom (A i B\_HIPORO) u odnosu na smetnje ponašanja u djece s TIE i KIE



U djece s TIE (Slika 35, dijagram A i C) broj ROI s hipoperfuzijom nije statistički značajno viši u djece s pozitivnim Bender testom, (Somers's  $d=-0,218$ , Kendall's tau  $b=-0,318$ , Kendall's tau  $c=-0,347$ ,  $p=0,080$ ) niti postoji statistički značajna razlika u lateralizaciji ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na nalaz Bender testa (Somers's  $d=-0,177$ , Kendall's tau  $b=-0,243$ , Kendall's tau  $c=-0,250$ ,  $p=0,117$ ).

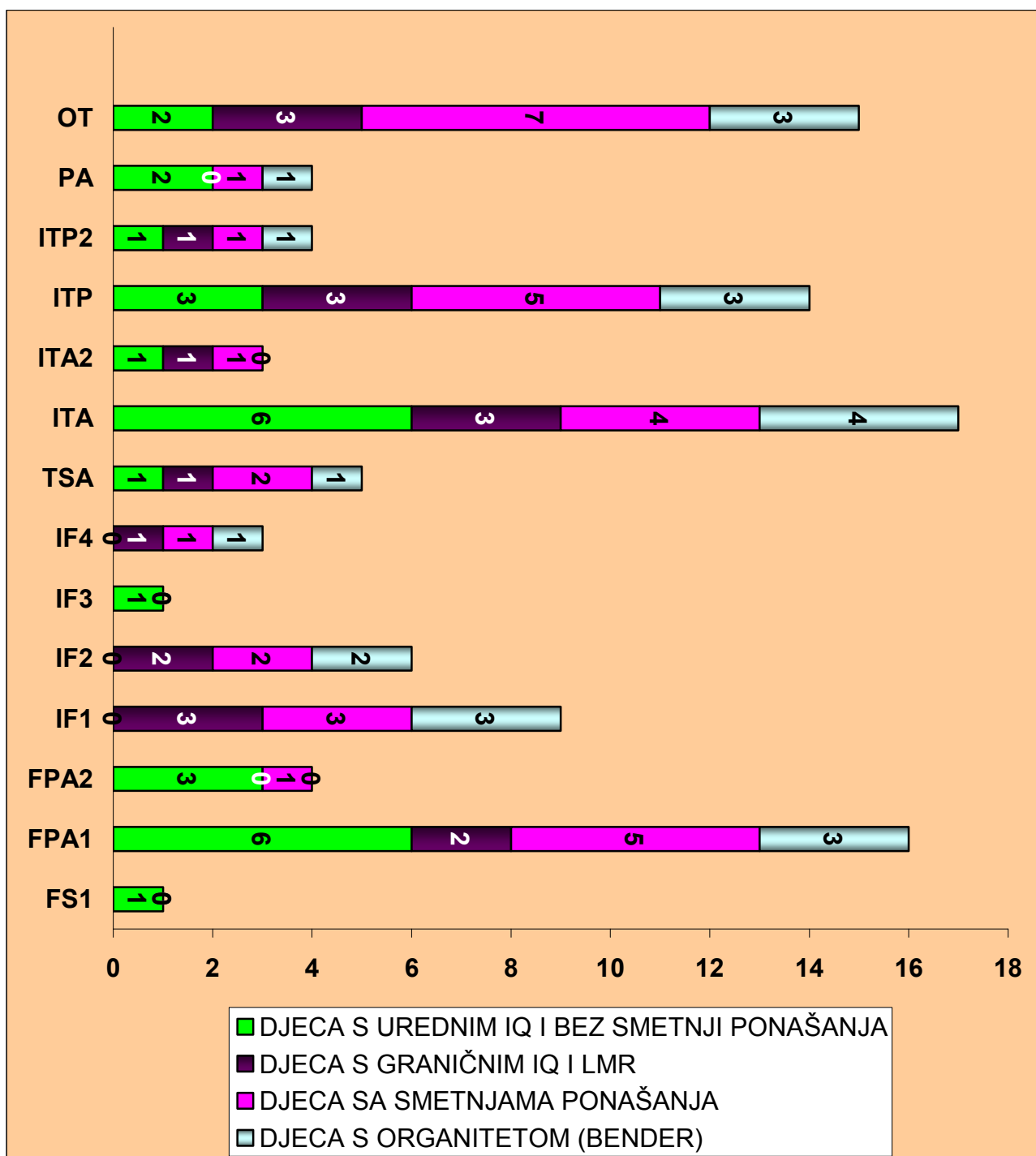
U djece s KIE (Slika 35, dijagram B-D) broj ROI s hipoperfuzijom takodjer nije statistički značajno viši u djece s pozitivnim Bender testom (Somer's  $d=-0,163$ , Kendall's tau  $b=-0,247$ , Kendall's tau  $c=-0,248$ ,  $p=0,156$ ), ali je statistički značajna razlika u lateralizaciji ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na nalaz Bender testa (Somer's  $d=0,124$ , Kendall's tau  $b=0,165$ , Kendall's tau  $c=0,184$ ,  $p=0,044$ ).

Slika 35. A-D Stupčasti dijagrami distribucije lateralizacije ROI s regionalnom hipoperfuzijom (SPECT ROI (a),(b)) i broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom (A i B\_HIPORO) u odnosu na nalaz Bender testa u djece s TIE i KIE



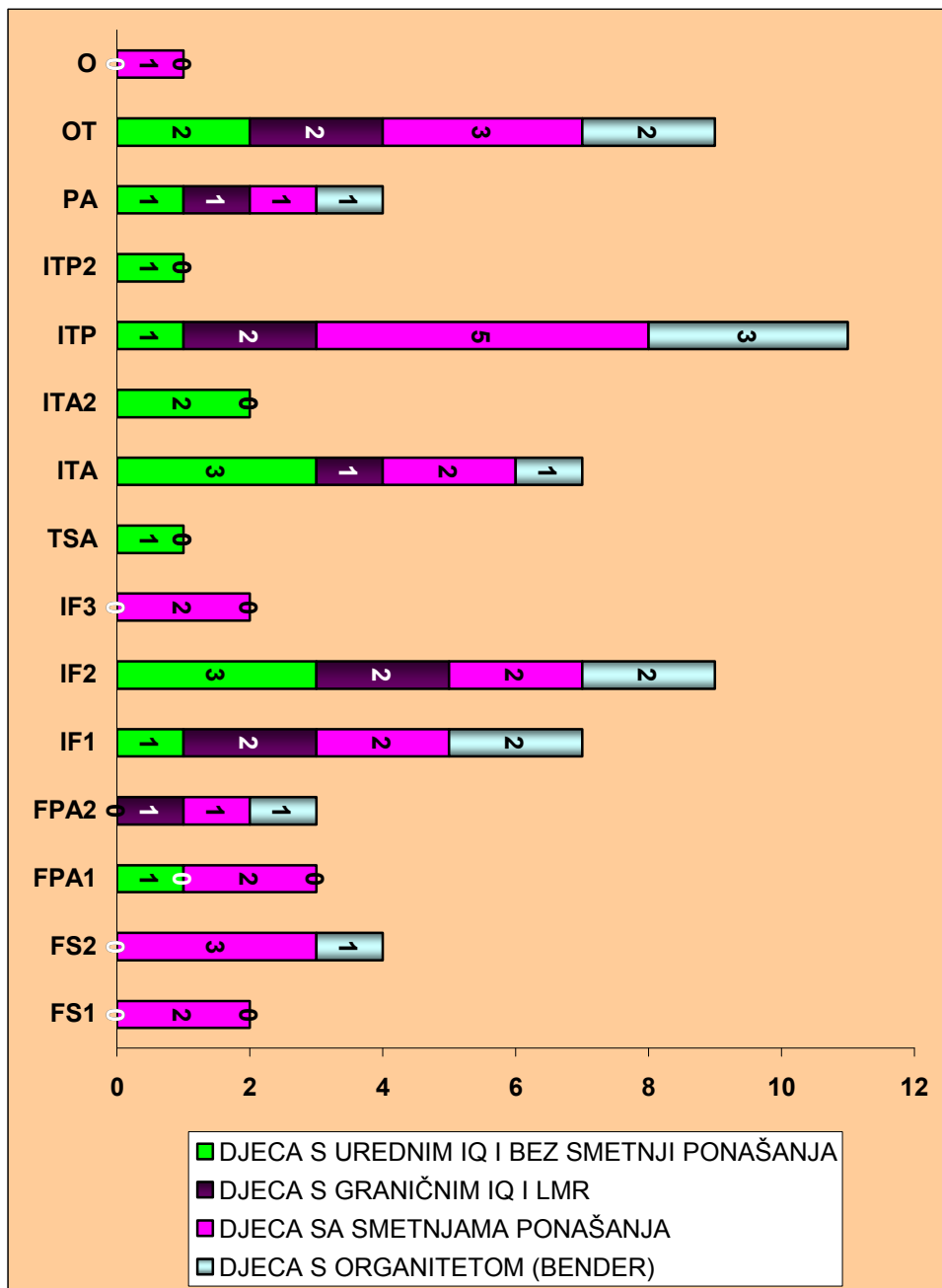


Slika 36. Učestalost pojedinih ROI s hipoperfuzijom u TIE u odnosu na nalaz psihotesta



Prema slici 36. možemo vidjeti da je učestalost pojedinih ROI s hipoperfuzijom podjednaka u svim podskupinama ispitanika s TIE, tj. ne ovisi o rezultatu psihotesta. Najčešće promijenjene ROI su FPA1, ITA, OT i ITP.

Slika 37. Učestalost pojedinih ROI s hipoperfuzijom u KIE u odnosu na nalaz psihotesta



Prema slici 37. možemo vidjeti da je učestalost pojedinih ROI s hipoperfuzijom podjednaka u svim podskupinama ispitanika s KIE, tj. ne ovisi o rezultatu psihotesta. Najčešće promijenjene ROI su ITP, IF2 i OT.

#### 4.7.2. Simptomatske epilepsije – psihotest i <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga

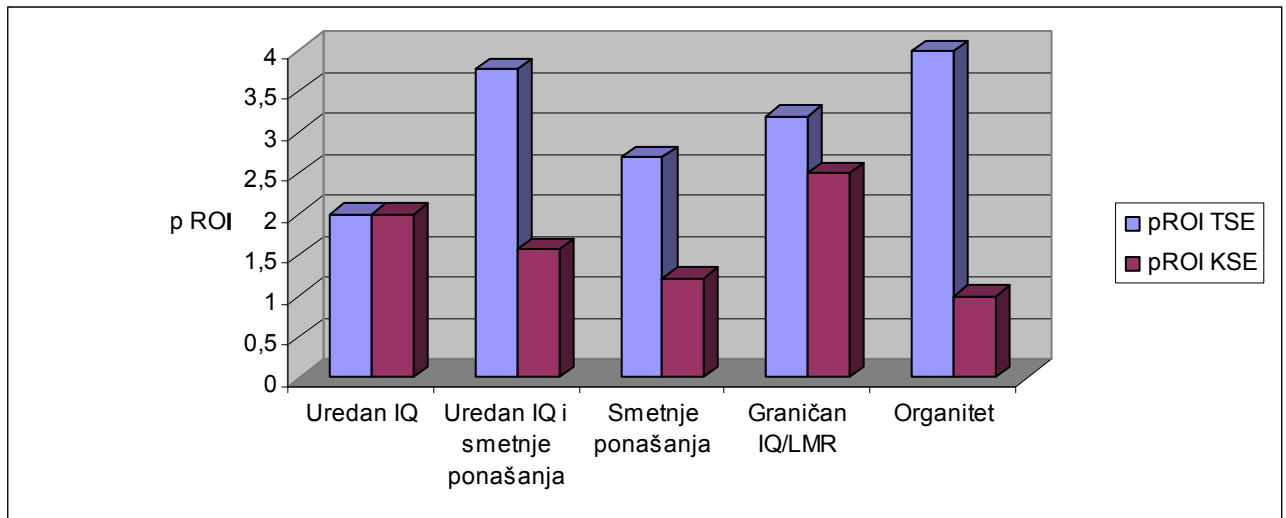
Tablica 15. Prosječan broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s TSE i KSE, u odnosu na rezultate psihotesta (IQ, postojanje smetnji ponašanja, organitet)

	TSE	KSE	T-test
DJECA UKUPNO	N = 15 pROI = 3,47 SD = 3,45	N = 13 pROI=1,62 SD=1,91	t = 1,7162, df =26 , SED = 1,078 p = 0,0980
UREDAN IQ, BEZ SMETNJI PONAŠANJA	N= 1 pROI=2,00 SD= -	N=2 pROI=1,25 SD= 1,50	t** df ** SED, p**
UREDAN IQ ALI SMETNJE PONAŠANJA	N=9 pROI=3,78 SD= 4,38	N=9 pROI=1,57 SD=1,99	t = 1,3781, df = 16, SED =1,604 p = 0,1871
SMETNJE PONAŠANJA	N=13 pROI=2,69 SD= 1,38	N =14 pROI =1,22 SD=1,79	t = 2,3760, df =25, SED = 0,619 <b>p = 0,0255*</b>
GRANIČAN IQ/LMR	N = 5 pROI= 3,20 SD= 1,48	N = 2 pROI= 2,50 SD =0,71	t =0,6146 , df =5, SED = 1.139 p = 0,5657
ORGANITET (BENDER test)	N=11 pROI=4,00 SD=4,14	N=10 pROI=1,00 SD=1,73	t =2,1251 , df =9, SED = 1,412 <b>p = 0,0469*</b>

Kratice: N- broj djece; pROI-prosječan broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom; SD – standardna devijacija; T test - Student T test za nezavisne uzorke za usporedbu prosječnog broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom u dvije skupine djece s epilepsijom; p - p vrijednost; \*- p<0,05, T- vrijednost t; df- stupnjevi slobode; SED – standardna pogreška razlike; t\*\*- mali uzorak za valjanost testa

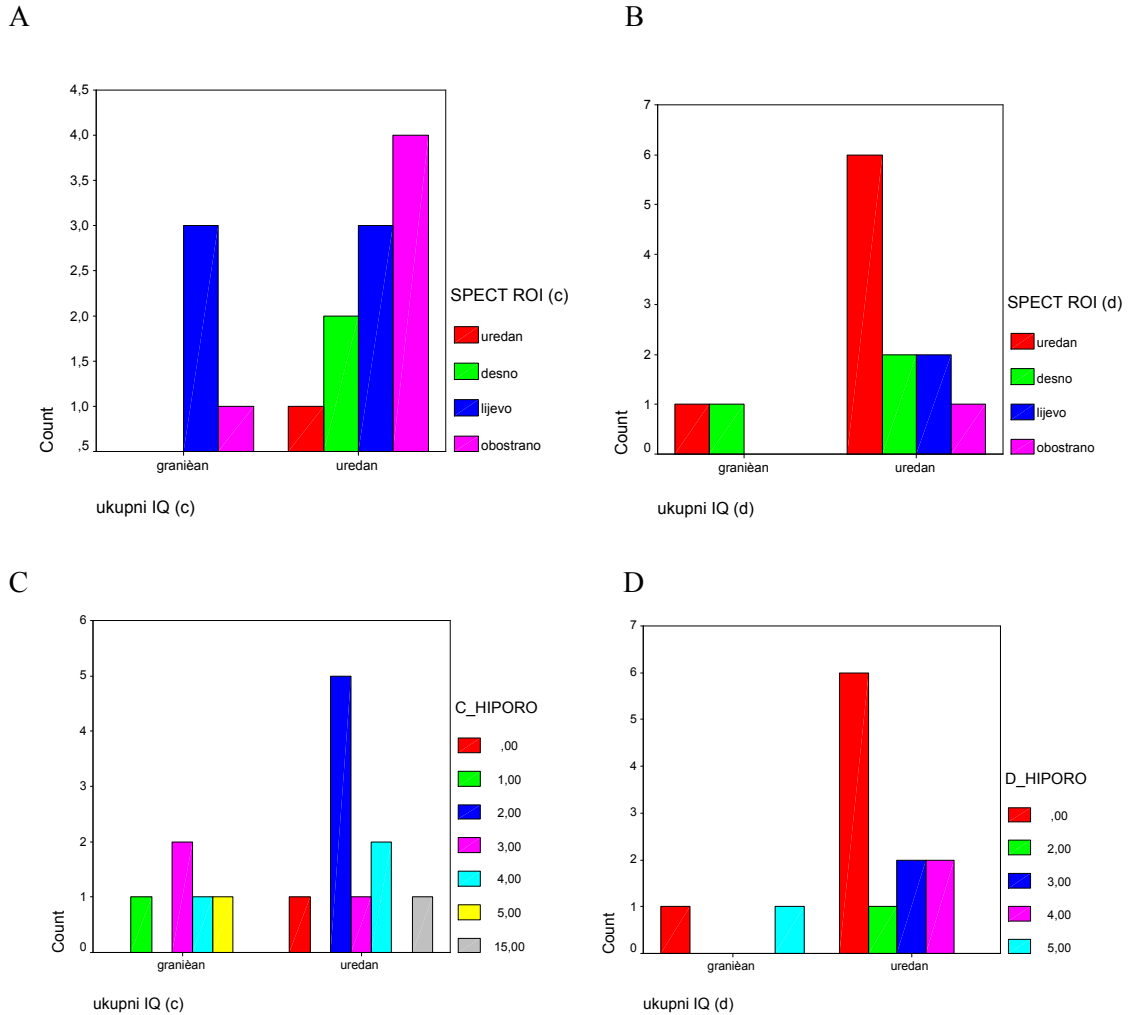
Skupina djece s TSE u odnosu na skupinu djece s KSE nema statistički značajno veći prosječan broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom, a ako promatramo razlike u prosječnom broju ROI s regionalnom hipoperfuzijom u skupinama s različitim rezultatima psihotesta, statistički značajne razlike u broju ROI s regionalnom hipoperfuzijom među djecom s TSE i KSE postoje u skupinama djece sa smetnjama ponašanja i s organitetom (Tablica 15).

Slika 38. Prosječan broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom (pROI) u djece s TSE i KSE i nalaz psihotesta.



U svim podskupinama djece s TSE i KSE, podijeljenima u odnosu na (ne)postojanje odstupanja u rezultatu psihotesta, prosječan broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom viši je u djece s TSE u odnosu na KSE, bez obzira na rezultate psihotesta (slika 38).

Slika 39. A-D Stupčasti dijagrami distribucije lateralizacije ROI s regionalnom hipoperfuzijom (SPECT ROI (c),(d) i broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom (C i D\_HIPORO) u odnosu na nalaz IQ testa u djece s TSE i KSE

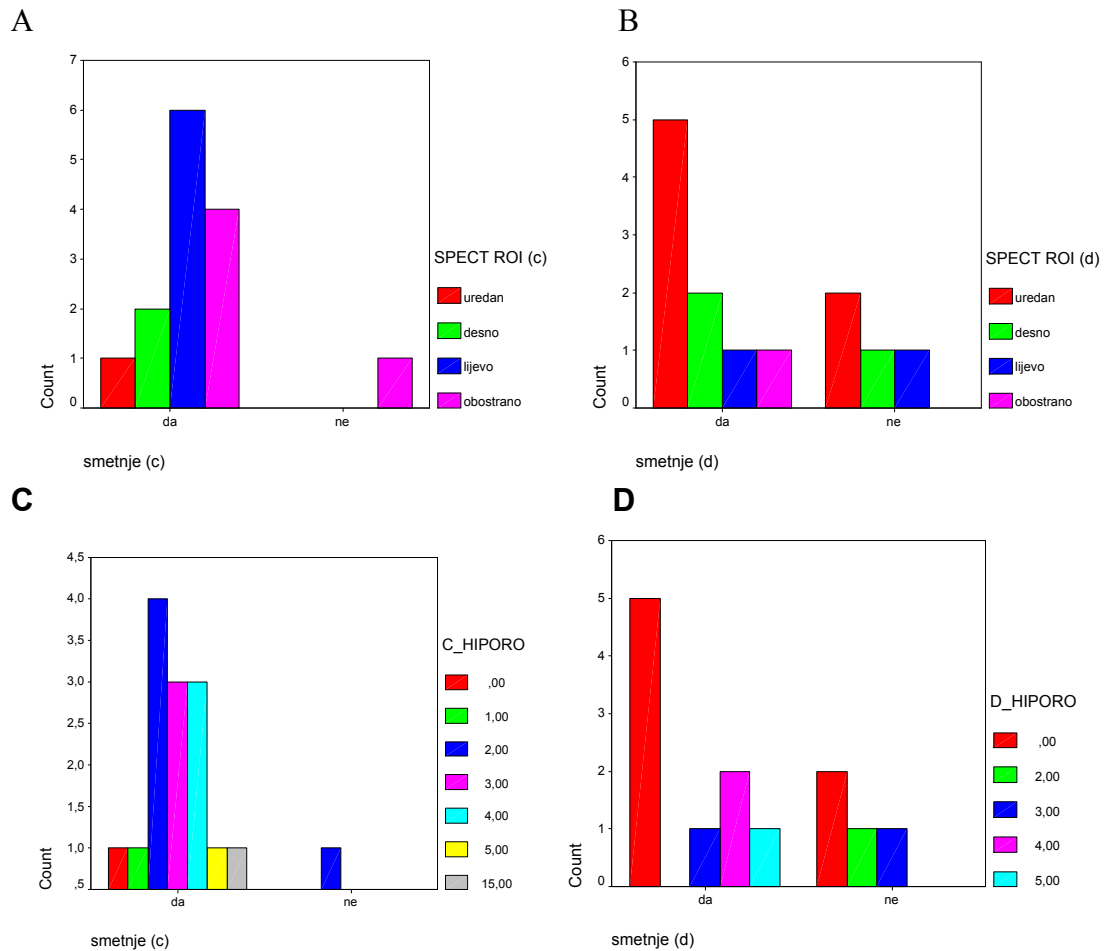


U djece s TSE (Slika 39, dijagram A i C) broj ROI s hipoperfuzijom još nije statistički značajno viši u djece s graničnim IQ/MR u odnosu na djecu s urednim IQ u skupini djece s TSE, (Somers' d=-0,135, Kendall's tau b=-0,180, Kendall's tau c=-0,213, P=0,446 niti je određena lateralizacija ROI s regionalnom hipoperfuzijom statistički značajno povezana s nalazom IQ (Somers' d=-0,046, Kendall's tau b=-0,059, Kendall's tau c=-0,061, p=0,787).

U djece s KSE (Slika 39, dijagram B-D) broj ROI s hipoperfuzijom nije statistički značajno viši u djece s graničnim IQ/MR u odnosu na djecu s urednim IQ (Somers' d=-0,109, Kendall's tau b=-0,172, Kendall's tau c=-0,142, P=0,613), niti je određena lateralizacija ROI s

regionalnom hipoperfuzijom statistički značajno povezana s nalazom IQ (Somer's  $d=$ , Kendall's tau  $b=0,059$ , Kendall's tau  $c=0,047$ ,  $p=0,983$ ).

Slika 40. A-D Stupčasti dijagrami distribucije lateralizacije ROI s regionalnom hipoperfuzijom (SPECT ROI (c),(d)) i broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom (C i D\_HIPORO) u odnosu na nalaz smetnji ponašanja u djece s TSE i KSE

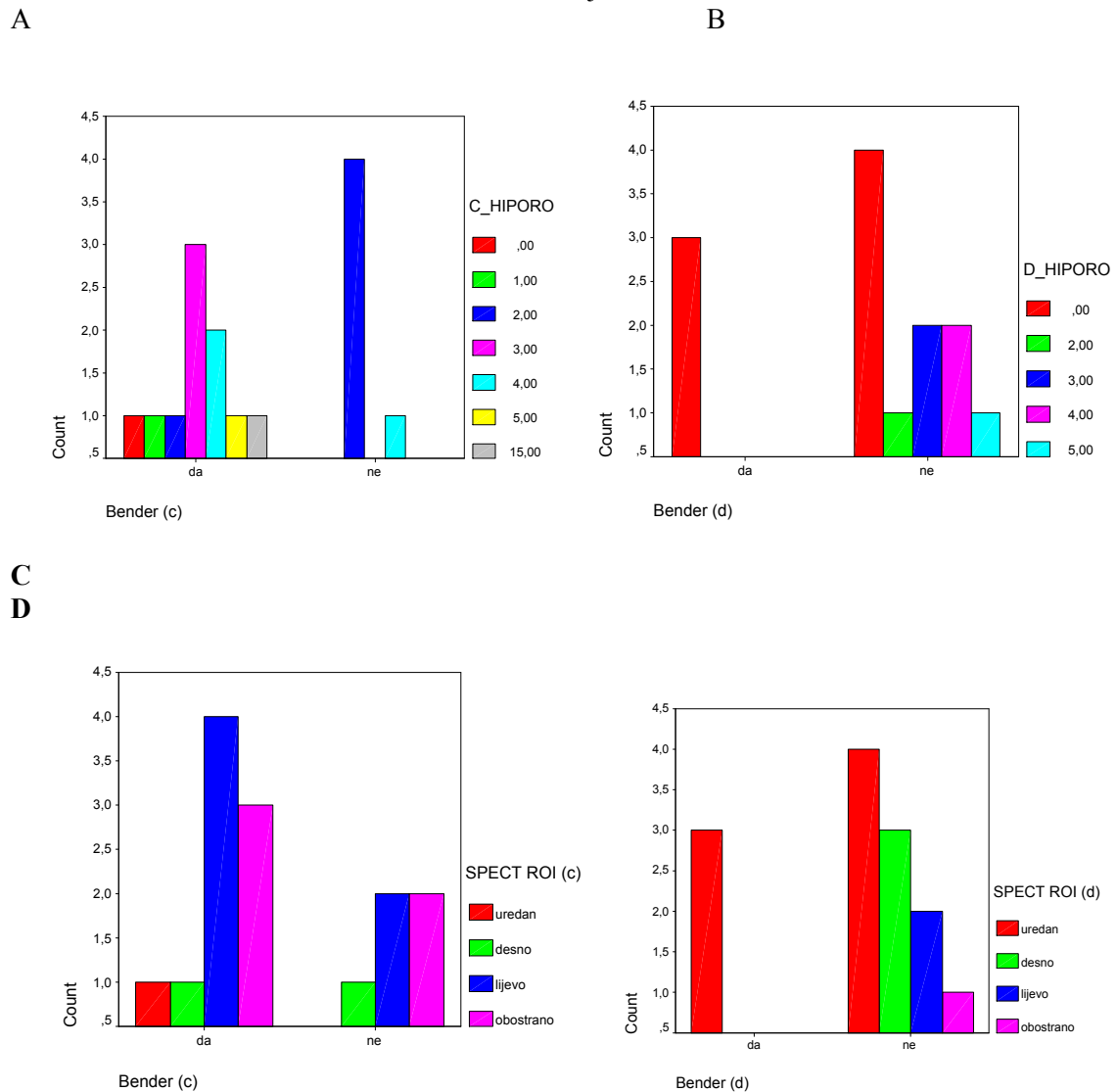


U djece s TSE (slika 40, dijagram A i C) broj ROI s hipoperfuzijom nije statistički značajno viši u djece sa smetnjama ponašanja, (Somer's  $d=-0,067$ , Kendall's tau  $b=-0,170$ , Kendall's tau  $c=-0,107$ ,  $p=0,320$ ) niti postoji statistički značajna razlika u lateralizaciji ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na postojanje smetnji ponašanja (Somer's  $d=0,138$ , Kendall's tau  $b=0,310$ , Kendall's tau  $c=0,167$ ,  $p=0,271$ ).

U djece s KSE (slika 40, dijagram B-D) broj ROI s hipoperfuzijom takodjer nije statistički značajno viši u djece sa smetnjama ponašanja (Somer's  $d=$ , Kendall's tau  $b=-0,112$ , Kendall's tau  $c=-0,118$ ,  $p=0,628$ ), niti je statistički značajna razlika u lateralizaciji ROI s regionalnom

hipoperfuzijom u odnosu na nalaz smetnji ponašanja= -0,091 (Somer's d=0,019, Kendall's tau b=0,023, Kendall's tau c=0,024, p=0,928).

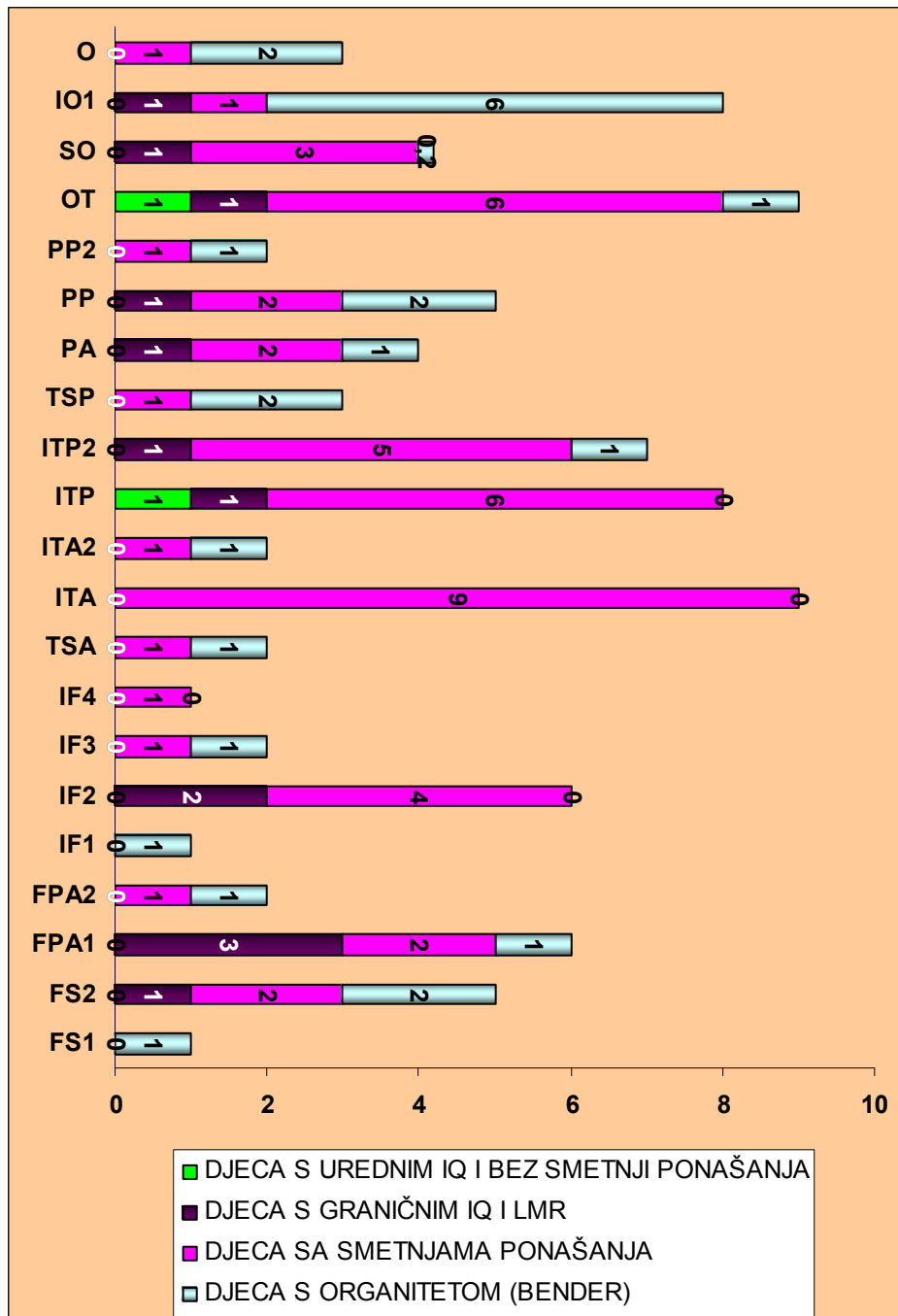
Slika 41. A-D Stupčasti dijagrami distribucije lateralizacije ROI s regionalnom hipoperfuzijom (SPECT ROI (c),(d)) i broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom (C i D\_HIPORO) u odnosu na nalaz Bender testa u djece s TSE i KSE



U djece s TSE (Slika 41, dijagram A i C) broj ROI s hipoperfuzijom nije statistički značajno viši u djece s organitetom, (Somer's d=-0,180, Kendall's tau b=-0,240, Kendall's tau c=-0,284, p=0,267), niti postoji statistički značajna razlika u lateralizaciji ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na nalaz Bender testa (Somer's d=0,062, Kendall's tau b=0,074, Kendall's tau c=0,082, p=0,764).

U djece s KSE (Slika 41, dijagram B-D) broj ROI s hipoperfuzijom je statistički značajno viši u djece s organitetom (Somer's  $d=0,327$ , Kendall's tau  $b=0,443$ , Kendall's tau  $c=0,187$ ,  $p=0,023$ ), i statistički je značajna razlika u lateralizaciji ROI s hipoperfuzijom u odnosu na Bender test (Somer's  $d=0,340$ , Kendall's tau  $b=0,451$ , Kendall's tau  $c=0,426$ ,  $p=0,023$ ).

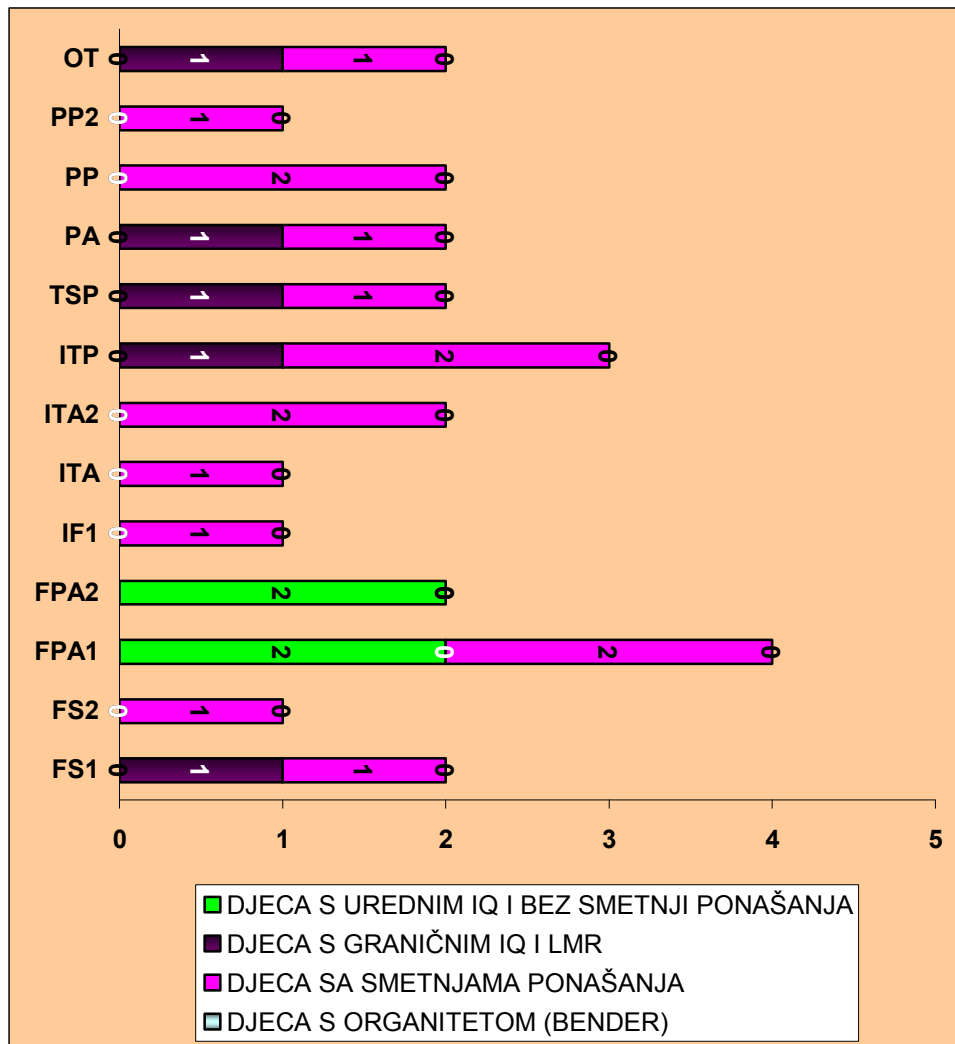
Slika 42. Učestalost pojedinih ROI s hipoperfuzijom u TSE u odnosu na nalaz psihotesta





Prema grafikonu 42. možemo vidjeti da je učestalost pojedinih ROI s hipoperfuzijom ne ovisi o rezultatu psihotesta. Najčešće promijenjene ROI su ITA, OT i IO1.

Slika 43. Učestalost pojedinih ROI s hipoperfuzijom u KSE u odnosu na nalaz psihotesta



Prema grafikonu na slici 43. možemo vidjeti da učestalost pojedinih ROI s hipoperfuzijom ne ovisi o rezultatu psihotesta. Najčešće promijenjene ROI su FPA1, ITP.

## 4.8. PARAMETRI BOLESTI I <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT MOZGA

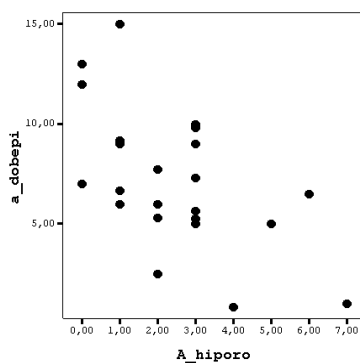
### 4.8.1. Tvrdokorna idiopatska epilepsija – parametri bolesti i <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT

Statističkom metodom multiple regresije za neovisnu varijablu (broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom) uz ovisne varijable (dob u vrijeme snimanja SPECT-a, dob u vrijeme početka epilepsije, trajanje epilepsije) dobili smo negativnu korelaciju s dobi u vrijeme snimanja SPECT-a i dobi u vrijeme početka epilepsije te pozitivnu korelaciju s trajanjem epilepsije (Tablica 16, Slika 44).

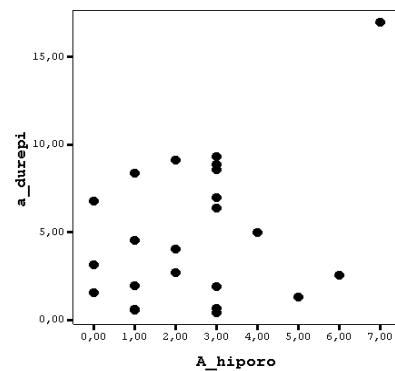
Zamijetili smo statističku značajnost korelacije između broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom te dobi u vrijeme početka bolesti ( $p=0,01$ ) i trajanja epilepsije ( $p=0,028$ ). Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) u okviru multiple regresije nam pokazuje da se pomoću kombinacije prediktora (DOBSPE, DOBEPI, DUREPI) može predvidjeti nalaz <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT-a s obzirom na broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom.

Slika 44. Dijagrami rasipanja s korelacijom dobi u vrijeme početka bolesti (A) i trajanjem epilepsije (B) s brojem ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s TIE

A



B



Tablica 16. Deskriptivna statistika, metoda multiple regresije i jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) u odnosu na varijable - dob u vrijeme SPECT-a, dobu vrijeme početka bolesti, trajanje epilepsije u djece s TIE i broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom

Deskriptivna statistika			
	Prosjek	SD	N
<b>A_HIPORO</b>	2,4583	1,6252	24
<b>A_DOBSPE</b>	11,9829	3,8660	24
<b>A_DOBEPi</b>	7,2429	3,1069	24
<b>A_DUREPI</b>	4,9135	3,6167	24

Korelacije					
		A_HIPORO	A_DOBSPE	A_DOBEPi	A_DUREPI
<b>Pearson korel.</b>	<b>A_HIPORO</b>	1,000	-,112	-,571	,359
	<b>A_DOBSPE</b>	-,112	1,000	,455	,615
	<b>A_DOBEPi</b>	-,571	,455	1,000	-,398
	<b>A_DUREPI</b>	,359	,615	-,398	1,000
<b>P (1-tailed)</b>	<b>A_HIPORO</b>	,	,282	<b>,001</b>	<b>,028</b>
	<b>A_DOBSPE</b>	,282	,	<b>,007</b>	<b>,000</b>
	<b>A_DOBEPi</b>	<b>,001</b>	<b>,007</b>	,	<b>,016</b>
	<b>A_DUREPI</b>	<b>,028</b>	<b>,000</b>	<b>,016</b>	,
<b>N</b>	<b>A_HIPORO</b>	24	24	24	24
	<b>A_DOBSPE</b>	24	24	24	24
	<b>A_DOBEPi</b>	24	24	24	24
	<b>A_DUREPI</b>	24	24	24	24

ANOVA(b)						
Model		Suma kvadrata	Df	Srednji kvadrati	F	P
<b>1</b>	<b>Regression</b>	26,663	1	8,888	4,698	<b>,010(a)</b>
	<b>Residual</b>	47,295	23	1,892		
	<b>Total</b>	73,958	24			

a Prediktori: (Konstanta), A\_DUREPI, A\_DOBEPi, A\_DOBSPE

b Nezavisna varijabla: A\_HIPORO

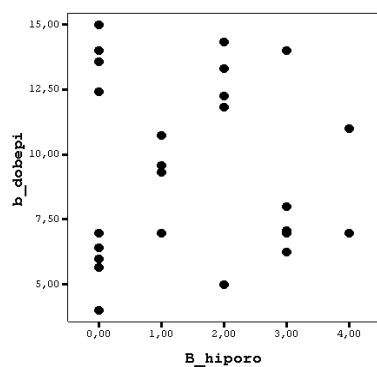
Kratice: HIPORO-broj regija s hipoperfuzijom, DOBSPE-dob u vrijeme snimanja SPECT mozga, DOBEPi-dob u vrijeme početka bolesti, DUREPI-trajanje epilepsije

#### 4.8.2. Kontrolirana idiopatska epilepsija – parametri bolesti i <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT

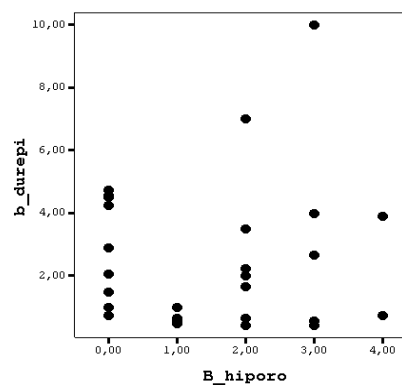
Statističkom metodom multiple regresije za neovisnu varijablu (broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom) uz ovisne varijable (dob u vrijeme snimanja SPECT-a, dob u vrijeme početka epilepsije, trajanje epilepsije) dobili smo pozitivnu korelaciju s dobi u vrijeme snimanja SPECT-a, dobi u vrijeme početka epilepsije i s trajanjem kontrolirane idiopatske epilepsije (Tablica 17, Slika 45). Zamijetili smo statističku značajnost korelacije između broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom te dobi u vrijeme snimanja <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT-a ( $p=0,000$ ), dobi u vrijeme početka bolesti ( $p=0,000$ ) i trajanja epilepsije ( $p=0,001$ ). Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) u okviru multiple regresije nam pokazuje da se pomoću prediktora (DOBSPE) može predvidjeti nalaz <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT-a s obzirom na broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom (Tablica 17).

Slika 45. Dijagrami rasipanja s korelacijom dobi u vrijeme početka bolesti (A) i trajanjem epilepsije (B) s brojem ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s KIE

A



B



Tablica 17. Deskriptivna statistika, metoda multiple regresije i jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) u odnosu na varijable - dob u vrijeme SPECT-a, dob u vrijeme početka bolesti, trajanje epilepsije u djece s KIE i broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom

Deskriptivna statistika(b)			
	Prosjek(a)	Korijen srednjeg kvadrata	N
<b>B_HIPORO</b>	1,4483	1,9476	29
<b>B_DOBSPE</b>	11,6124	12,0978	29
<b>B_DOBEPi</b>	9,0538	9,6938	29
<b>B_DUREPI</b>	2,5586	3,3881	29

Korelacije(a)					
		B_HIPORO	B_DOBSPE	B_DOBEPi	B_DUREPI
Std. Cross-product	<b>B_HIPORO</b>	1,000	,718	,694	,577
	<b>B_DOBSPE</b>	,718	1,000	,976	,779
	<b>B_DOBEPi</b>	,694	,976	1,000	,623
	<b>B_DUREPI</b>	,577	,779	,623	1,000
P (1-tailed)	<b>B_HIPORO</b>	,	,000	,000	,001
	<b>B_DOBSPE</b>	,000	,	,000	,000
	<b>B_DOBEPi</b>	,000	,000	,	,000
	<b>B_DUREPI</b>	,001	,000	,000	,
N	<b>B_HIPORO</b>	29	29	29	29
	<b>B_DOBSPE</b>	29	29	29	29
	<b>B_DOBEPi</b>	29	29	29	29
	<b>B_DUREPI</b>	29	29	29	29

ANOVA(c,d)						
Model	Suma kvadrata	Df	Srednji kvadrati	F	P	
<b>1</b>	<b>Regression</b>	56,657	1	56,657	29,740	,000(a)
	<b>Residual</b>	53,343	28	1,905		
	<b>Total</b>	110,000(b)	29			

A Predictors: B\_DOBSPE , B This total sum of squares is not corrected for the constant because the constant is zero for regression through the origin, C Dependent Variable: B\_HIPORO d Linear Regression through the Origin

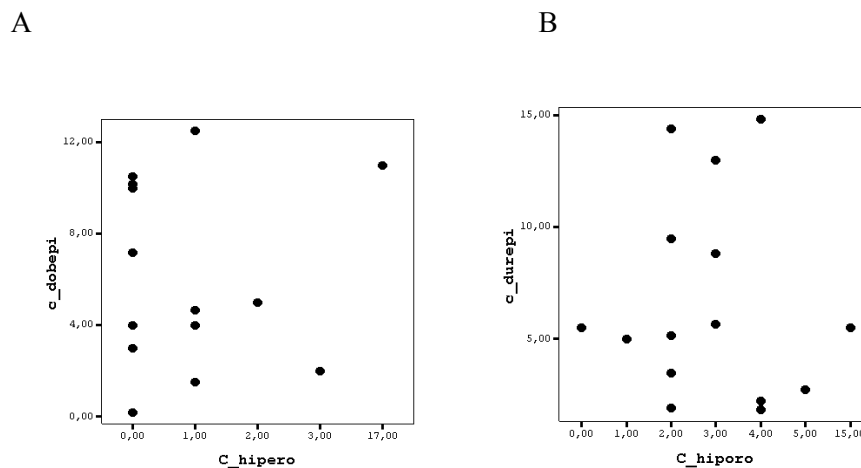
Kratice: HIPORO-broj regija s hipoperfuzijom, DOBSPE-dob u vrijeme snimanja SPECT mozga, DOBEPi-dob u vrijeme početka bolesti, DUREPI-trajanje epilepsije

### 4.8.3. Tvrdochorna simptomatska epilepsija- parametri bolesti i <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT

Statističkom metodom multiple regresije za neovisnu varijablu (broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom) uz ovisne varijable (dob u vrijeme snimanja SPECT-a, dob u vrijeme početka epilepsije, trajanje epilepsije) dobili smo pozitivnu korelaciju s dobi u vrijeme snimanja SPECT-a, dobi u vrijeme početka epilepsije i s trajanjem tvrdokorne simptomatske epilepsije (Tablica 18, Slika 46).

Zamijetili smo statističku značajnost korelacije između broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom te dobi u vrijeme snimanja <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT-a ( $p=0,002$ ), dobi u vrijeme početka bolesti ( $p=0,003$ ) i trajanja epilepsije ( $p=0,012$ ). Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) u okviru multiple regresije nam pokazuje da se pomoću prediktora (DOBSPE) može predvidjeti nalaz <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT-a s obzirom na broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom.

Slika 46. Dijagrami rasipanja s prikazom korelacije dobi u vrijeme početka bolesti (A) i trajanjem epilepsije (B) u odnosu na broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s TSE



Tablica 18. Deskriptivna statistika, metoda multiple regresije i jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) u odnosu na varijable - dob u vrijeme SPECT-a, dob u vrijeme početka bolesti, trajanje epilepsije u djece s TSE i broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom

Deskriptivna statistika(b)					
	Prosjek(a)	Korijen prosjeka kvadrata	N		
<b>C_HIPORO</b>	3,4667	4,8028	15		
<b>C_DOBSPE</b>	12,6447	13,2669	15		
<b>C_DOBEP</b>	6,0453	7,1247	15		
<b>C_DUREPI</b>	6,6440	7,9208	15		

Korelacije(a)					
		C_HIPORO	C_DOBSPE	C_DOBEP	C_DUREPI
<b>Std. Cross-product</b>	<b>C_HIPORO</b>	1,000	,708	,683	,575
	<b>C_DOBSPE</b>	,708	1,000	,870	,896
	<b>C_DOBEP</b>	,683	,870	1,000	,562
	<b>C_DUREPI</b>	,575	,896	,562	1,000
<b>P (1-tailed)</b>	<b>C_HIPORO</b>	,	<b>,002</b>	<b>,003</b>	<b>,012</b>
	<b>C_DOBSPE</b>	<b>,002</b>	,	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	<b>C_DOBEP</b>	<b>,003</b>	<b>,000</b>	,	<b>,015</b>
	<b>C_DUREPI</b>	<b>,012</b>	<b>,000</b>	<b>,015</b>	,
<b>N</b>	<b>C_HIPORO</b>	15	15	15	15
	<b>C_DOBSPE</b>	15	15	15	15
	<b>C_DOBEP</b>	15	15	15	15
	<b>C_DUREPI</b>	15	15	15	15

ANOVA(c,d)						
Model		Suma kvadrata	df	Prosjek kvadrata	F	P
<b>1</b>	<b>Regression</b>	173,559	1	173,559	14,091	<b>,002(a)</b>
	<b>Residual</b>	172,441	14	12,317		
	<b>Total</b>	346,000(b)	15			

A Predictors: C\_DOBSPE b This total sum of squares is not corrected for the constant because the constant is zero for regression through the origin, C Dependent Variable: C\_HIPORO d Linear Regression through the origin

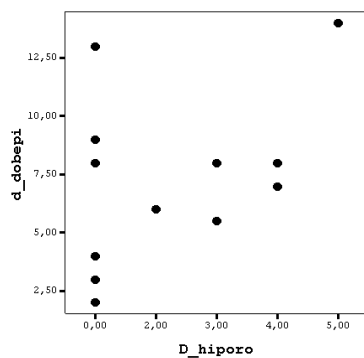
Kratice: HIPORO-broj regija s hipoperfuzijom, DOBSPE-dob u vrijeme snimanja SPECT mozga, DOBEP-dob u vrijeme početka bolesti, DUREPI-trajanje epilepsije

#### 4.8.4. Kontrolirana simptomatska epilepsija- parametri bolesti i $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT

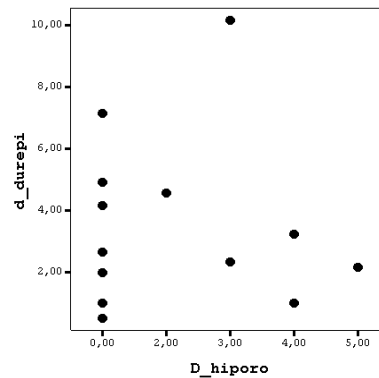
Statističkom metodom multiple regresije za neovisnu varijablu (broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom) uz ovisne varijable (dob u vrijeme snimanja SPECT-a, dob u vrijeme početka epilepsije, trajanje epilepsije) dobili smo pozitivnu korelaciju s dobi u vrijeme snimanja SPECT-a, dobi u vrijeme početka epilepsije i s trajanjem kontrolirane simptomatske epilepsije (Tablica 19, Slika 47). Zamijetili smo statističku značajnost korelacije između broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom te dobi u vrijeme snimanja  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a ( $p=0,003$ ), dobi u vrijeme početka bolesti ( $p=0,004$ ) i trajanja epilepsije ( $p=0,032$ ). Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) u okviru multiple regresije nam pokazuje da se pomoću prediktora (DOBSPE) može predvidjeti nalaz  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a s obzirom na broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom.

Slika 47. Dijagrami rasipanja s korelacijom dobi u vrijeme početka bolesti (A), trajanjem epilepsije (B) i broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s KSE

A



B





Tablica 19. Deskriptivna statistika, metoda multiple regresije i jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) u odnosu na varijable - dob u vrijeme SPECT-a, dob u vrijeme početka bolesti, trajanje epilepsije u djece s KSE i broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom

Deskriptivna statistika(b)			
	Mean(a)	Root Mean Square	N
<b>D_HIPORO</b>	1,6154	2,4651	13
<b>D_DOBSPE</b>	10,8792	11,2468	13
<b>D_DOBEP</b>	7,3462	8,0682	13
<b>D_DUREPI</b>	3,5331	4,3983	13

Correlations(a)					
		D_HIPORO	D_DOBSPE	D_DOBEP	D_DUREPI
<b>Std. Cross-product</b>	<b>D_HIPORO</b>	1,000	,713	,706	,529
	<b>D_DOBSPE</b>	,713	1,000	,949	,816
	<b>D_DOBEP</b>	,706	,949	1,000	,592
	<b>D_DUREPI</b>	,529	,816	,592	1,000
<b>P (1-tailed)</b>	<b>D_HIPORO</b>	,	<b>,003</b>	<b>,004</b>	<b>,032</b>
	<b>D_DOBSPE</b>	<b>,003</b>	,	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	<b>D_DOBEP</b>	<b>,004</b>	<b>,000</b>	,	<b>,016</b>
	<b>D_DUREPI</b>	<b>,032</b>	<b>,000</b>	<b>,016</b>	,
<b>N</b>	<b>D_HIPORO</b>	13	13	13	13
	<b>D_DOBEP</b>	13	13	13	13
	<b>D_DUREPI</b>	13	13	13	13

ANOVA(c,d)						
Model		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	P
<b>1</b>	<b>Regression</b>	40,169	1	40,169	12,414	<b>,004(a)</b>
	<b>Residual</b>	38,831	12	3,236		
	<b>Total</b>	79,000(b)	13			

A Predictors: D\_DOBSPE B This total sum of squares is not corrected for the constant because the constant is zero for regression through the origin C Dependent Variable: D\_HIPORO d Linear Regression through the Origin

Kratice: HIPORO-broj regija s hipoperfuzijom, DOBSPE-dob u vrijeme snimanja SPECT mozga, DOBEP-dob u vrijeme početka bolesti, DUREPI-trajanje epilepsije

#### 4.8.5. Sekundarna generalizacija napadaja i <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga

Tablica 20. Broj i raspodjela ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na postojanje sekundarne generalizacije napadaja u djece s KIE

Djeca sa sekundarnom generalizacijom napada		Djeca bez sekundarne generalizacije napada	
ROI s regionalnom hipoperfuzijom	BROJ ROI	ROI s regionalnom hipoperfuzijom	BROJ ROI
RITA	1	RIF1, RIF2 , LIF1,LIF2	4
0	0	0	0
RITP,ROT,RO	3	0	0
LITP	1	RIF3,RFS1,RFS2,RFPA1	4
LITA2	1	ROT, LPA, LFPA2	3
RITA,RITP, RITP2,	3	RIF1, RFPA1	2
LIF2,LITA2	2	0	0
LIF3,LFS2	2	LTSA, LPA	2
LFS1	1		<b>Prosjek 1,87</b>
RITP, LFS2	2		<b>SD 1,73</b>
0	0		
0	0		
RIF2,ROT	2		
LIF2, RITA	2		
LITA,LITP,LFPA1	4		
0	0		
0	0		
LITA,LITP,LOT	3		
0	0		
LOT	1		
0	0		
	<b>Prosjek 1,33</b>		
	<b>SD 1,23</b>		

Tablica 20. nam pokazuje da je 21/29 djece imalo parcijalne epileptičke napadaje sa sekundarnom generalizacijom, a njih 7/21 imaju normalan <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT nalaz. Od 8/29 djece bez sekundarne generalizacije napada, 3/8 imaju normalan <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT nalaz. Nema statistički značajne razlike u prosječnom broju ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece sa, i djece bez sekundarne generalizacije napada (Student t-test, p = 0,3537).

Zamjetne su značajne razlike s obzirom na najčešće zastupljene ROI s regionalnom hipoperfuzijom: u djece sa sekundarnom generalizacijom napadaja najčešće su to ROI u području temporalnih regija (18), zatim frontalnih (7), okcipitalnih (5) i parijetalnih (1), a u djece bez sekundarne generalizacije napada najčešće su zastupljene frontalne ROI (17), zatim po 2 parijetalne, 2 temporalne i 1 okcipitalna (Tablica 20).

Tablica 21. Broj i raspodjela ROI s regionalnom hipoperfuzijom u odnosu na postojanje sekundarne generalizacije napadaja u djece s KSE

Djeca sa sekundarnom generalizacijom napada		Djeca bez sekundarne generalizacije napada	
ROI s regionalnom hipoperfuzijom	BROJ ROI	ROI s regionalnom hipoperfuzijom	BROJ ROI
RITP, ROT, RTSP, RFPA1, RPA,	5	0	0
0	0	RFPA1, RFPA2	2
0	0	0	0
0	0	0	0
RITA, RITA2, RPP, LITA2	4	RITP, RPP, RPP2	3
0	0	LIF1, LFS1, LFS2, LFPA1,	4
LITA, LITP, LITP2,	3		<b>Prosjek 1,50</b>
	<b>Prosjek 1,71</b>		<b>SD 1,7607</b>
	<b>SD 2,2147</b>		

Nema razlike u prosječnom broju ROI s regionalnom hipoperfuzijom među skupinama djece sa ili bez sekundarne generalizacije u djece s KSE. Kao i u TSE primijetili smo razlike u lokalizaciji ROI s regionalnom hipoperfuzijom: u grupi bez sekundarne generalizacije najčešće su to frontalne ROI (6 frontalnih, 2 parijetalne, 1 temporalna), a u skupini sa sekundarnom generalizacijom najčešće su temporalne ROI (9 temporalnih, 2 parijetalne, 1 frontalna, 1 okcipitalna) (Tablica 21).

Sva djeca s TIE i TSE imala su epileptičke napadaje sa sekundarnom generalizacijom, te nismo imali skupinu bez sekundarne generalizacije za usporedbu broja ROI sa regionalnom hipoperfuzijom.

#### 4.9 MR MOZGA I <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT MOZGA

Tablica 22. Broj i lokalizacija ROI s hipoperfuzijom u odnosu na nalaz na MR mozga u djece s TSE

Pacijent Br	MR mozga	Kvalitativni <sup>99m</sup> Tc-HMPAO SPECT mozga	Semikvantitativni <sup>99m</sup> Tc-HMPAO SPECT mozga	Broj hipo ROI
1	Disembrioplastički neuroektodermalni tm lijevo mezijalno i lateralno parijetalno, duboko do posteriornog girusa cinguli, anteriorno do premotorne areje, policističnog izgleda	L PO	LITP2, LO	2
2	Mezijalna temporalna skleroza lijevo, asimetrija hipokampalnih struktura,	NORMALAN	RIF2, RITA, LITA	3
3	Kalcifikati obostrano u bazalnim ganglijima u području lentiformnih jezgara i desno u n.caudatusu	L P	LIF2, LITA, LOT, LFS2,	4
4	Cavum septi pelucidi, široke postranične komore	Obostrano TO	RITP, LOT	2
5	Proširene postranične komore obostrano	L TO, dijelom i TP	LOT, LSO	2
6	Ektopija sive tvari lijevo parijetalno, periventrikularno	obostrano P, više L P	LFPA1, LPA, LPP	3
7	Malacijska šupljina u području ACP desno i završnih ogranaka ACM desno, angiografija - nema lat ogranaka ACP desno, periventrikularno bilateralno u području trigonalnih segmenata bijele tvari hiperintenziteti	aperfuzija D TPO	RITP, ROT, LITA, LITP2	4
8	Ventrikulomegalija, uz široki temporalni rog desne lat. komore	obostrano FP jače lijevo	LFPA1	1
9	Stanje nakon subduralnog hematoma lijevo temporalno (s 2 mj - saobraćajna nesreća), kasnije žarišna traumatska atrofična lezija, MR 2002, 2004 - arahnoidalna cista temporoapikalno lijevo uz hipoplaziju lijevog temporalnog režnja	L CT	LITA, LITP	2
10	Arahnoidealna ili epidermoidna cista blizu trigonuma desne lateralne komore.	L O, ali I D TO	RITA, RSO, LIF2, LIO1, LFPA1	5
11	Ektopija sive tvari desno temporalno.	D TO	RITP, ROT	2
12	Infratentorijalna hipoplazija hemisfera malog mozga, više lijevo. Šira cisterna cerebelomedularis.	hipoperfuzija malog mozga lijevo te obostrano T, lijevo anteriorno T, a desno posteriorno T	RITP, ROT, LITA, LITP2	4
13	Parcijalna ageneza corpus calosuma, lezija bijele tvari desno periventrikularno okcipitalno, kortikalna atrofija desno temporo-okcipitalno.	D PO	RITA, RITP, RITP2	3
14	Kortikalna displazija desno okcipitalno periventrikularno (MR spektroskopija - znatno reducirana količina NAA u području lezije, uz uredan kolin, manja količina laktata)	NORMALAN	NEMA HIPOPERFUZIJE	0
15	Malacija i fibroza u području desne ACM, s retrakcijom sulkusa i desnog ventrik sustava, lijeva komora kompenzacijski uvećana, angiogr – hipoplazija desne ACM	D TP, dijelom TO	RIF2, RITA, RITP, RIF4, RITA2, RITP2, ROT, RFS2, RTSA, RTSP, RPA, RPP, RSO, RFPA2, RPP2	15

Tablica 23. Broj i lokalizacija ROI s hipoperfuzijom u odnosu na nalaz na MR mozga u djece s KSE

Pacijent Br	MR mozga	Kvalitativni <sup>99m</sup> Tc-HMPAO SPECT mozga	Semikvantitativni <sup>99m</sup> Tc-HMPAO SPECT mozga	Broj Hipo ROI
1	Arahnoidalna cista temporobazalno lijevo	NORMALAN	0	0
2	Ventrikulomegalija - šira desna komora	L FTP	RITP, ROT, RTSP, RFPA1, RPA,	5
3	Ventrikulomegalija - širi desni temporalni rog	L FT i D FP	RFPA1, RFPA2	2
4	Ventrikulomegalija – šire i asimetrične postranične komore u području sele desno i okcipitalnog roga desno	NORMALAN	NEMA HIPOPERFUZIJE	0
5	Slabije razvijeni donji lobulusi vermisa, proširena cisterna magna	NORMALAN	NEMA HIPOPERFUZIJE	0
6	Ventrikulomegalija - desni temporalni rog značajno širi od lijevoga	NORMALAN	NEMA HIPOPERFUZIJE	0
7	Hipodenziteti periventrikularno (stanje nakon perinatalne asfiksije)	NORMALAN	NEMA HIPOPERFUZIJE	0
8	Ventrikulomegalija, cista pinealne žlijezde 7 mm.	L FT	NEMA HIPOPERFUZIJE	0
9	Malacija iznad krova stražnjeg dijela parijetalnog roga desne komore(7x5 mm) i još jedna manja lezija uz ependim desne komore okcipitalno 2 mm	D TPO i L antero FP	RITA, RITA2, RPP, LITA2	4
10	Hipoplazija lijevog temp režnja, arahnoidalna cista temporoapikalno lijevo.	D TP, više straga	RITP, RPP, RPP2	3
11	Šira cisterna magna, izduženi ventro-dorzalni promjer s manjim kraniovertebralnim kutem	Obostrano TP	0	0
12	Kortikalna frontalna atrofija	NORMALAN	LIF1, LFS1, LFS2, LFPA1,	4
13	Kalcifikati obostrano ekstraaksijalno parijetalno uz falks, bez znakova ekspanzije.	Obostrano FT, jače L,	LITA, LITP, LITP2,	3

Prema tablicama 22. i 23. vidimo da se slične anatomske promjene na MR mozga, kao što su npr arahnoidalne ciste ili ventrikulomegalija, u dvije skupine djece različito prikazuju na <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga, tj. u 1/13 djece s TSE je normalan semikvantitativni nalaz <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT-a dok je u skupini djece s KSE čak 7/13 normalnih semikvantitativnih <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT nalaza.

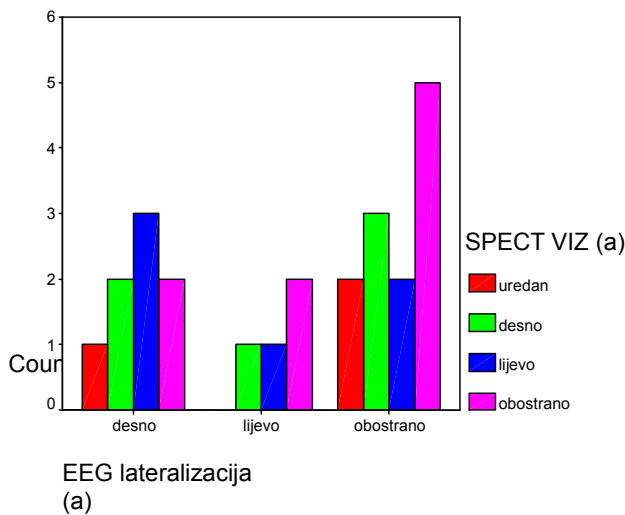
#### 4.10. LATERALIZACIJA I LOKALIZACIJA PROMJENA NA EEG-u I 3D MAPPINGU

##### U ODNOSU NA KVALITATIVNI I SEMIKVANTITATIVNI <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT MOZGA

###### 4.10.1. Tvrdokorne idiopatske epilepsije - EEG i 3D mapping nalaz u odnosu na kvalitativni i semikvantitativni <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga

Lateralizacija EEG-a i kvalitativne <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT analize je u 9/24 (37.5%) ispitanika identična, u 9/24 (37.5%) je kvalitativni <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT pokazao približno iste podatke (u 5/24 šira lateralizacija tj. obostrana i u 4/24 preciznija lateralizacija). U 6/24 (25%) kvalitativnom <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT analizom nismo potvrdili EEG nalaz (u 3/24 je <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT normalan i u 3 /24 suprotan).

Slika 48. TIE - Stupčasti dijagram lateralizacije EEG-a i kvalitativnog <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga



Lateralizacija promjena dobivena s EEG-om i lateralizacija promjena zamijećena kvalitativnom <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT analizom ne razlikuju se statistički značajno (Tablica 24, Slika 48). Lateralizacija promjena na 3D EEG mappingu i semikvantitativne <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT analize je u 5/24 (20,83%) identična, u 13/24 (51,17%) djece je SPECT pokazao približno iste podatke (u 5/24 (20,83) šira lateralizacija tj. obje hemisfere mozga su zahvaćene promjenama i u 8/24 (33,33%)

preciznija). U 6/24 (25%)  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nije potvrdio nalaz EEG-a (u 3/24 (12,5%) je SPECT normalan i u 3 /24 (12,5%) suprotne lateralizacije.

Tablica 24. A, B, C, D. TIE - lateralizacija EEG-a i kvalitativne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analize

A	Normalan nalaz	Promijenjen nalaz	Ukupno
EEG	0	24	24
Kval. SPECT	3	21	24
Ukupno	3	45	48

Fisher egzaktni test,  $p=0,2340$

B	Promjene u desnoj hemisferi	Promjene u lijevoj hemisferi, obostrano ili bez promjena	Ukupno
EEG	8	16	24
Kval. SPECT	6	18	24
Ukupno	14	34	48

Fisher egzaktni test,  $p=0,7516$

C	Promjene u lijevoj hemisferi	Promjene u desnoj hemisferi, obostrano ili bez promjena	Ukupno
EEG	4	20	24
Kval. SPECT	6	18	24
Ukupno	10	38	48

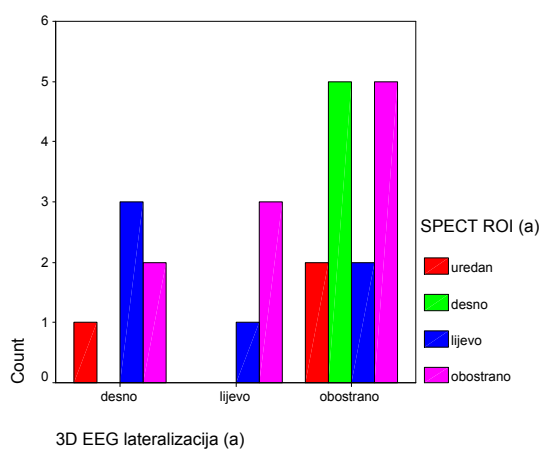
Fisher egzaktni test,  $p=0,7238$

D	Promjene u obje hemisfere	Promjene u desnoj ili lijevoj hemisferi, ili bez promjena	Ukupno
EEG	12	12	24
Kval. SPECT	9	15	24
Ukupno	21	27	48

Fisherov egzaktni test,  $p=0,5612$

Slika 49. TIE - Stupčasti dijagram lateralizacije 3D EEG mapinga i semikvantitativnog <sup>99m</sup>Tc-

HMPAO SPECT mozga



Tablica 25. A, B, C, D. TIE - lateralizacija 3D EEG mapinga i semikvantitativne <sup>99m</sup>Tc-HMPAO

SPECT analize

A	Normalan nalaz	Promijenjen nalaz	Ukupno
EEG maping	0	24	24
SPECT ROI	3	21	24
Ukupno	3	45	48

Fisher egzaktni test, p=0,2340

B	Promjene u desnoj hemisferi	Promjene u lijevoj hemisferi, obostrano ili bez promjena	Ukupno
EEG maping	6	18	24
SPECT ROI	5	19	24
Ukupno	11	37	48

Fisher egzaktni test, p=1,000

C	Promjene u lijevoj hemisferi	Promjene u desnoj hemisferi, obostrano ili bez promjena	Ukupno
EEG maping	4	20	24
SPECT ROI	6	18	24
Ukupno	10	38	48

Fisher egzaktni test, p=0,7238

D	Promjene u obje hemisfere	Promjene u desnoj ili lijevoj hemisferi, ili bez promjena	Ukupno
EEG maping	14	10	24
SPECT ROI	10	14	24
Ukupno	24	24	48

Fisher egzaktni test, p=0,3868



Razlike u lateralizaciji promjena s 3D EEG mappingom i semikvantitativnom  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analizom nisu statistički značajne (Tablica 25, Slika 49).

Lokalizacija promjena na EEG i SPECT-u potpuno odgovara u 7/24 (29,17%) dok je približna u 10/24 (41,67%) dok u 7/24 (29,17%) djece lokalizacija promjena s kvalitativnom  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analizom ne odgovara promjenama na EEG nalazu.

Lokalizacija 3D EEG mappinga i semikvantitativne SPECT analize također potpuno odgovara u 7/24 (29,17%), približna je u 10/24 (41,67%) dok u 7/24 (29,17%) djece lokalizacija promjena s kvalitativnom  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analizom ne odgovara promjenama na EEG nalazu. U 6/7 neodgovarajućih lokalizacija nalaza  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a i EEG-a radi se o djeci sa temporalnom simptomatologijom epileptičkih napadaja (Tablica 26).

Tablica 26. Semiologija napadaja i (ne)odgovarajuća lokalizacija semikvantitativnog  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga /3D EEG mappinga u djece s TIE.

Semiologija napadaja	Odgovarajuća/približno odgovarajuća lokalizacija semikvantitativni SPECT/ 3D EEG mapping		Ukupno
	Da	Ne	
Frontalna	7	1	8
%	43,75	14,28	34,78
Temporalna	9	6	15
%	56,25	85,71	65,22
Ukupno	16	7	23*
	69,56	30,43	100,00

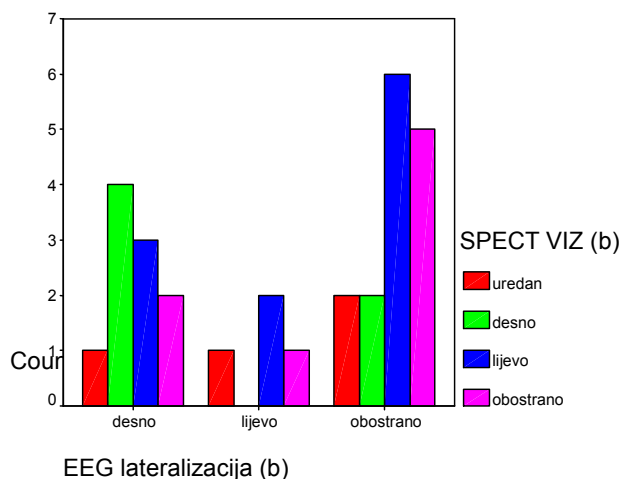
\*1/24 ispitanika s TIE ima semiološki opisane apsanse;

Povezanost određene simptomatologije epileptičkih napadaja (frontalna ili temporalna) u djece s TIE i ishoda SPECT/ EEG lokalizacije nije statistički značajna (Fisher's exact test, two tailed P= 0.3452).

#### 4.10.2. Kontrolirane idiopatske epilepsije - EEG i 3D mapping nalaz u odnosu na kvalitativni i semikvantitativni $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga

Lateralizacija EEG-a i vizualne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analize je u 12/29 (41,38 %) ispitanika identična, u 11/29 (37,93%) je kvalitativni  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT pokazao približno iste podatke (u 3/29 šira lateralizacija tj. obostrana i u 8/29 preciznija lateralizacija). U 6/29 (20,69%) kvalitativnom  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analizom nismo potvrdili nalaz EEG-a (u 4/29 je  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT normalan i u 2 /29 suprotne lateralizacije).

Slika 50. KIE - Stupčasti dijagram lateralizacije EEG-a i kvalitativnog  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga



Razlike u lateralizaciji promjena s EEG-om i kvalitativnom  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analizom nisu statistički značajne (Tablica 27, Slika 50).

Lateralizacija promjena na 3D EEG mappingu i semikvantitativne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analize je u 10/29 (34,48%) identična, u 7/29 (24,14%) djece je SPECT pokazao približno iste podatke (u 1/29 (3,45 %) šira lateralizacija tj. obje hemisfere mozga su zahvaćene promjenama i u 6/29 (20,69%) preciznija). U 12/29 (41,38%) SPECT nije potvrdio nalaz EEG-a (u 10 /29 (34,48%) je  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT normalan i u 2 /29 (6,90%) suprotne lateralizacije).

Tablica 27. A, B, C, D. KIE - lateralizacija nalaza EEG-a i kvalitativnog HMPAO SPECT mozga

A	Normalan nalaz	Promijenjen nalaz	Ukupno
EEG	0	29	29
Kval. SPECT	4	25	29
Ukupno	4	54	58

Fisher egzakti test,  $p=0,1120$

B	Promjene u desnoj hemisferi	Promjene u lijevoj hemisferi, obostrano ili bez promjena	Ukupno
EEG	10	19	29
Kval. SPECT	6	23	29
Ukupno	16	42	58

Fisher egzakti test,  $p=0,3786$

	Promjene u lijevoj hemisferi	Promjene u desnoj hemisferi, obostrano ili bez promjena	Ukupno
EEG	4	25	29
Kval. SPECT	11	18	29
Ukupno	15	43	58

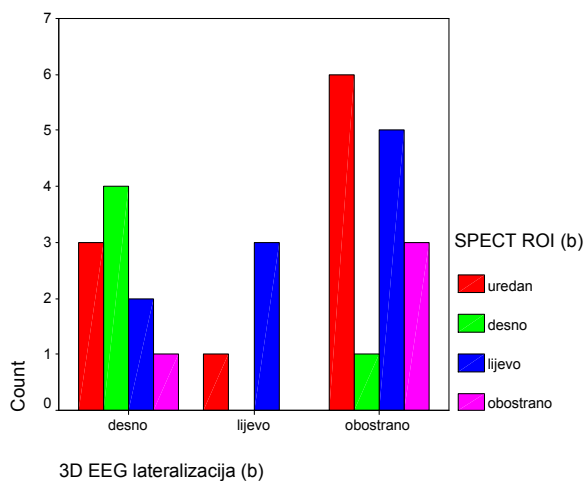
Fisher egzakti test,  $p=0,0700$

	Promjene u obje hemisfere	Promjene u desnoj ili lijevoj hemisferi, ili bez promjena	Ukupno
EEG	15	14	29
Kval. SPECT	8	21	29
Ukupno	23	35	58

Fisher egzakti test,  $p=0,1064$

Slika 51. KIE - stupčasti dijagram lateralizacije promjena na 3D EEG mapingu i na semikvantitativnom

$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga



Tablica 28. A, B, C, D. KIE - lateralizacija nalaza 3D EEG mapinga i semikvantitativne  $^{99m}\text{Tc}$ -

HMPAO SPECT mozga

A	Normalan nalaz	Promijenjen nalaz	Ukupno
EEG maping	0	29	29
SPECT ROI	10	19	29
Ukupno	10	48	58

Fisher egzakti test,  $p=0,0008$

B	Promjene u desnoj hemisferi	Promjene u lijevoj hemisferi, obostrano ili bez promjena	Ukupno
EEG maping	10	19	29
SPECT ROI	5	24	29
Ukupno	15	43	58

Fisher egzakti test,  $p=0,2299$

C	Promjene u lijevoj hemisferi	Promjene u desnoj hemisferi, obostrano ili bez promjena	Ukupno
EEG maping	4	25	29
SPECT ROI	10	19	29
Ukupno	14	44	58

Fisher egzakti test,  $p=0,3690$

D	Promjene u obje hemisfere	Promjene u desnoj ili lijevoj hemisferi, ili bez promjena	Ukupno
EEG maping	15	14	29
SPECT ROI	4	25	29
Ukupno	19	39	58

Fisher egzakti test,  $p=0,0045$

Statistički je značajno više promijenjenih nalaza 3D EEG mapinga u odnosu na nalaze dobivene semikvantitativnom  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analizom te je statistički više promjena u obje hemisfere mozga na 3D EEG mapingu u odnosu na semikvantitativni  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT (Tablica 28, Slika 51.).

Lokalizacija promjena na EEG i  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-u potpuno odgovara u 7/29 (24,14%), približna je, odnosno preciznija sa  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT u 13/29 (44,83%), a u 9/29 (31,03%) djece lokalizacija promjena s kvalitativnom SPECT analizom ne odgovara promjenama na EEG nalazu.

Lokalizacija 3D EEG mapinga i semikvantitativne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analize odgovara u 5/29 (17,24%), približna je u 9/29 (31,03%) dok u 15/29 (51,72%) djece lokalizacija promjena s kvalitativnom SPECT analizom ne odgovara promjenama na EEG nalazu. Broj neodgovarajućih lokalizacija nalaza SPECT-a i EEG-a podjednak je u djece i sa temporalnom i sa frontalnom simptomatologijom epileptičkih napadaja (Tablica 29).

Tablica 29. Semiologija napadaja i lokalizacija semikvantitativnog  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga u odnosu na EEG u djece s KIE.

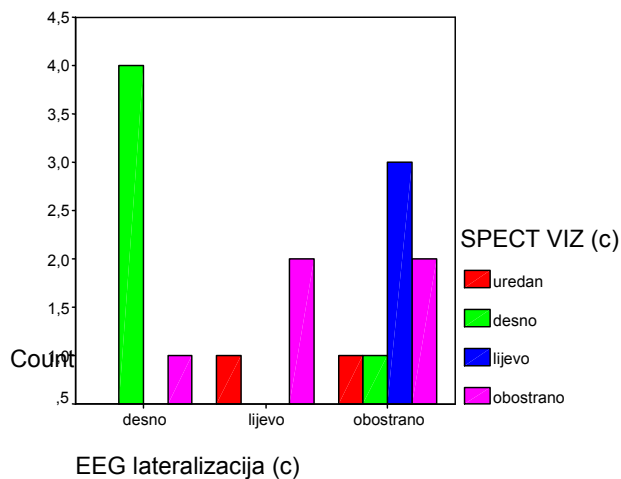
Semiologija napadaja	Odgovarajuća/približno odgovarajuća lokalizacija SPECT/ EEG		Ukupno
	Da	Ne	
Frontalna	7	7	14
%	50,00	46,67	48,28
Temporalna	7	8	15
%		53,33	51,72
Ukupno	14	15	29
	48,28	51,72	100,00

Povezanost semiologije epileptičkih napadaja (frontalna ili temporalna) u djece s KIE i ishoda SPECT/ EEG lokalizacije nije statistički značajna (Fisher's exact test, two tailed P= 1,0000).

#### 4.10.3. Tvrđokorne simptomatske epilepsije - EEG i 3D mapping nalaz u odnosu na kvalitativni i semikvantitativni $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga

Lateralizacija EEG-a i kvalitativne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analize je u 6/15 (40,00 %) ispitanika identična, u 7/15 (46,67%) je kvalitativni  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT pokazao približno iste podatke (u 3/15 šira lateralizacija tj. obostrana i u 4/15 preciznija lateralizacija). U 2/15 (13,33%) kvalitativnom  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analizom nismo potvrđena lateralizaciju promjena na EEG-a tj. u oba ispitanika je  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT normalan.

Slika 52. TSE - stupčasti dijagram lateralizacije EEG-a i kvalitativnog  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga



Razlike u lateralizaciji promjena s EEG-om i vizualnom  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analizom ipak još uvijek nisu statistički značajne (Tablica 30, Slika 52). Lateralizacija promjena na 3D EEG mappingu i semikvantitativne SPECT analize je u 9/15 (60,00%) identična, u 4/15 (26,67%) djece je SPECT pokazao približno iste podatke (u 3/15 (20,00%) šira lateralizacija tj. obje hemisfere mozga su zahvaćene promjenama i u 1/15 (6,67%) preciznija). U 2/15 (13,33%) SPECT nije potvrdio nalaz EEG-a tj. kvalitativni  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalaz je normalan.

Tablica 30. A, B, C, D. TSE - lateralizacija EEG-a i kvalitativnog <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga

A	Normalan nalaz	Promijenjen nalaz	Ukupno
EEG	0	15	15
Kval. SPECT	2	13	15
Ukupno	2	28	30

Fisherov egzaktni test, p=0,4828

B	Promjene u desnoj hemisferi	Promjene u lijevoj hemisferi, obostrano ili bez promjena	Ukupno
EEG	5	10	15
Kval. SPECT	5	10	15
Ukupno	10	20	30

Fisherov egzaktni test, p=1,000

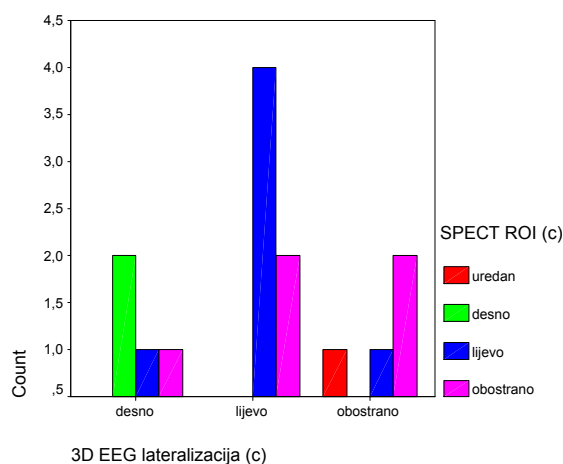
C	Promjene u lijevoj hemisferi	Promjene u desnoj hemisferi, obostrano ili bez promjena	Ukupno
EEG	3	12	15
Kval. SPECT	3	12	15
Ukupno	6	24	30

Fisherov egzaktni test, p=1,000

D	Promjene u obje hemisfere	Promjene u desnoj ili lijevoj hemisferi, ili bez promjena	Ukupno
EEG	7	8	15
Kval. SPECT	5	10	15
Ukupno	12	18	30

Fisherov egzaktni test, p=0,7104

Slika 53. TSE - stupčasti dijagram lateralizacije 3D EEG mapingu i semikvantitativnog <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga



Tablica 31. A, B, C, D. TSE - lateralizacija 3D EEG mapinga i semikvantitativnog

<sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga

A	Normalan nalaz	Promijenjen nalaz	Ukupno
EEG mapping	0	15	15
SPECT ROI	1	14	15
Ukupno	1	29	30

Fisher egzaktni test, p=0,2500

B	Promjene u desnoj hemisferi	Promjene u lijevoj hemisferi, obostrano ili bez promjena	Ukupno
EEG mapping	5	10	15
SPECT ROI	2	13	15
Ukupno	7	23	30

Fisher egzaktni test, p=0,3898

C	Promjene u lijevoj hemisferi	Promjene u desnoj hemisferi, obostrano ili bez promjena	Ukupno
EEG mapping	6	9	15
SPECT ROI	6	9	15
Ukupno	12	18	30

Fisher egzaktni test, p=1,000

D	Promjene u obje hemisfere	Promjene u desnoj ili lijevoj hemisferi, ili bez promjena	Ukupno
EEG mapping	4	11	15
SPECT ROI	5	10	15
Ukupno	9	21	30

Fisher egzaktni test, p=0,1,000

Razlike u lateralizaciji promjena s 3D EEG mapingom i semikvantitativnom <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT analizom nisu statistički značajne (Tablica 31, Slika 53). Lokalizacija promjena na EEG i SPECT-u potpuno odgovara u 3/15 (20 %), približna je, odnosno preciznija sa HMPAO SPECT u 9/15 (60%), a u 3/15 (20%) djece lokalizacija promjena s kvalitativnom SPECT analizom ne odgovara promjenama na EEG nalazu (2 normalna <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT nalaza i jedan različite lokalizacije). Lokalizacija 3D EEG mapinga i semikvantitativne <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT analize odgovara u 6/15 (40 %),



približna je u 5/15 (30 %) dok u 3/15 (20%) djece lokalizacija promjena s kvalitativnom SPECT analizom ne odgovara promjenama na EEG nalazu.

Tablica 32. Semiologija napadaja i lokalizacija semikvantitativnog  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga u odnosu na EEG u djece s TSE.

Semiologija napadaja	Odgovarajuća/približno odgovarajuća lokalizacija SPECT/ EEG		Ukupno
	Da	Ne	
Frontalna	1	1	2
%	11,11	33,33	16,67
Temporalna	8	2	10
%	88,89	66,67	83,33
Ukupno	9	3	12*
	75,00	25,00	100,00

\*2/15 ispitanika imaju okcipitalnu semiologiju, 1/15 ima parijetalnu semiologiju napadaja

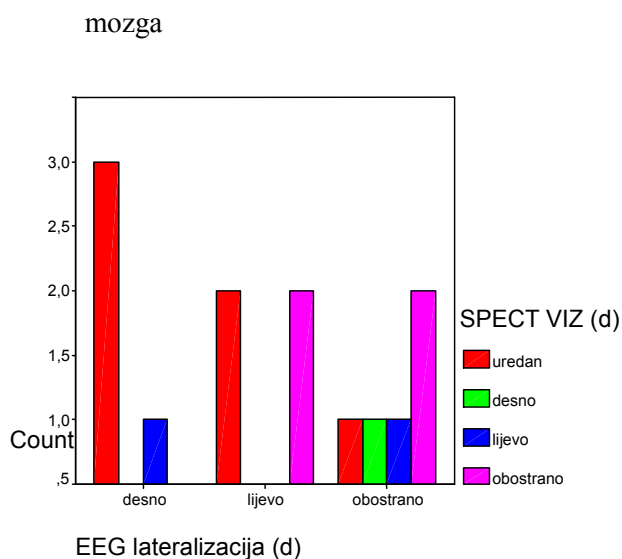
Povezanost semiologije epileptičkih napadaja (frontalna ili temporalna) u djece s KSE i ishoda SPECT/ EEG lokalizacije nije statistički značajna (Fisher's exact test, two tailed P= 0,4545).

#### 4.10.4. KSE - EEG i 3D mapping nalaz u odnosu na kvalitativni i semikvantitativni

##### <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga

Lateralizacija EEG-a i kvalitativne <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT analize je u 2/13 (15,38%) ispitanika identična, u 5/13 (38,46%) je kvalitativni <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT pokazao približno iste podatke (u 2/13 šira lateralizacija tj. obostrana i u 3/13 preciznija lateralizacija). U 7/13 (53,85 %) kvalitativnom <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT analizom nismo potvrdili nalaz EEG-a (u 5/13 je <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT normalan i u 2/13 suprotne lateralizacije).

Slika 54. KSE - stupčasti dijagram lateralizacije EEG-a i kvalitativnog <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT



Kvalitativnom <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT analizom smo dobili statistički značajno više urednih nalaza u odnosu na nalaze EEG-a (Tablica 33A, Slika 54).

Lateralizacija promjena na 3D EEG mapingu i semikvantitativne <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT analize je u 1/13 (7,69%) identična, u 5/13 (38,46%) djece je SPECT pokazao približno iste podatke (u 1/13 (7,69 %) šira lateralizacija tj. obje hemisfere mozga su zahvaćene promjenama i u 4/13 (30,77%) preciznija). U 7/13 (53,85%) SPECT nije potvrdio nalaz EEG-a, tj. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT nalaz je normalan.

Tablica 33 A, B, C, D. KSE - lateralizacija EEG-a i kvalitativnog <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga

A	Normalan nalaz	Promijenjen nalaz	Ukupno
EEG	0	13	13
Kval. SPECT	6	7	13
Ukupno	6	20	26

Fisher egzakti test,  $p=0,0149$

B	Promjene u desnoj hemisferi	Promjene u lijevoj hemisferi, obostrano ili bez promjena	Ukupno
EEG	4	9	13
Kval. SPECT	1	12	13
Ukupno	5	21	26

Fisher egzakti test,  $p=0,3217$

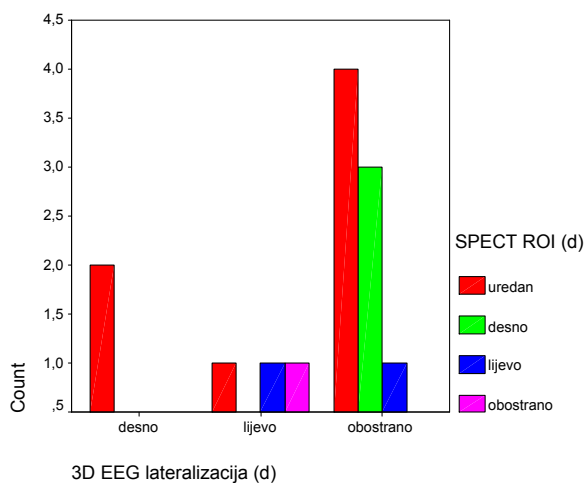
C	Promjene u lijevoj hemisferi	Promjene u desnoj hemisferi, obostrano ili bez promjena	Ukupno
EEG	4	9	13
Kval. SPECT	2	11	13
Ukupno	6	20	26

Fisher egzakti test,  $p=0,6447$

D	Promjene u obje hemisfere	Promjene u desnoj ili lijevoj hemisferi, ili bez promjena	Ukupno
EEG	5	8	13
Kval. SPECT	4	9	13
Ukupno	9	17	26

Fisher egzakti test,  $p=1,000$

Slika 55. KSE - stupčasti dijagram lateralizacije 3D EEG mapinga i semikvantitativnog <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT-a



Tablica 34. A, B, C, D. KSE - lateralizacija nalaza 3D EEG mapinga i semikvantitativnog

99mTc-HMPAO SPECT mozga

A	Uredan nalaz	Promijenjen nalaz	Ukupno
EEG maping	0	13	13
SPECT ROI	7	6	13
Ukupno	7	19	26

Fisher egzakti test, P=**0,0052**

B	Promjene u desnoj hemisferi	Promjene u lijevoj hemisferi, obostrano ili bez promjena	Ukupno
EEG maping	2	11	13
SPECT ROI	3	10	13
Ukupno	5	21	26

Fisher egzakti test, p=1,000

C	Promjene u lijevoj hemisferi	Promjene u desnoj hemisferi, obostrano ili bez promjena	Ukupno
EEG maping	3	10	13
SPECT ROI	2	11	13
Ukupno	5	21	26

Fisher egzakti test, p=1,000

D	Promjene u obje hemisfere	Promjene u desnoj ili lijevoj hemisferi, ili bez promjena	Ukupno
EEG maping	8	5	13
SPECT ROI	1	12	13
Ukupno	9	17	26

Fisherov egzakti test, p=**0,0112**

Statistički značajno ima više urednih nalaza dobivenih semikvantitativnom <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT analizom u odnosu na EEG, a na EEG nalazu su promjene statistički značajno češće zastupljene u obje hemisfere mozga (Tablica 34, Slika 55). Lokalizacija promjena na EEG i SPECT-u potpuno odgovara u 1/13 (7,69%), približna je, odnosno preciznija sa <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT u 5/13 (38,46%), a u 7/13 (53,85%) djece lokalizacija promjena s kvalitativnom SPECT analizom ne odgovara promjenama na EEG nalazu.

Lokalizacija 3D EEG mapinga i semikvantitativne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analize odgovara u 0/13 ( 0%), približna je u 5/13 (38,46%) dok u 8/13 (61,54%) djece lokalizacija promjena s kvalitativnom SPECT analizom ne odgovara promjenama na EEG nalazu. Broj neodgovarajućih lokalizacija nalaza SPECT-a i EEG-a podjednak je u djece i sa temporalnom i sa frontalnom simptomatologijom epileptičkih napadaja (Tablica 35).

Tablica 35. Semiologija napadaja i lokalizacija semikvantitativnog  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga u odnosu na EEG u djece s KSE.

Semiologija napadaja	Odgovarajuća/približno odgovarajuća lokalizacija SPECT/EEG		Ukupno %
	Da	Ne	
Frontalna	2	2	4
%	50,00	50,00	40,00
Temporalna	2	4	6
%	30,00	66,67	60,00
Ukupno	4	6	10*
%	40,00	60,00	100,00

\*2/13 okcipitalna semiologija, 1/13 parijetalna semiologija

Povezanost frontalne ili temporalne semiologije epileptičkih napadaja u djece s KSE i ishoda SPECT/EEG lokalizacije nije statistički značajna (Fisher's exact test, two tailed  $p=1,000$ ).

#### 4.11. ANTIEPILEPTICI I <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT MOZGA ( broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom)

##### 4.11.1. Osobine ispitanika s parcijalnom epilepsijom u odnosu na antiepileptičku terapiju

Djeca s TIE su liječena u monoterapiji s lamotriginom, topiramatom te u politerapijama u kombinaciji po 2, 3 ili 4 antiepileptika (lamotrigine, topiramat, karbamazepin, valproati, gabapentin, klonazepam, klobazam, okskarbazepin). Djeca s KIE su u monoterapiji uzimala valproate, lamotrigin, topiramat, karbamazepin, okskarbazepin, te u politerapiji kombinaciju od dva antiepileptika (valproati, topiramat, lamotrigin, klonazepam, karbamazepin, okskarbazepin, phenobarbital). Djeca s TSE su u monoterapiji uzimala topiramat, lamotrigin, a u politerapiji kombinaciju 2 ili 3 antiepileptika (gabapentin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, sultiam, karbamazepin, klonazepam, klobazam, valproati). Djeca s KSE su u monoterapiji uzimala karbamazepin, valproate, lamotrigin, topiramat, a u politerapiji kombinaciju 2 lijeka (lamotrigin i topiramat).

Značajne razlike u broju antiepileptika u četiri skupine ispitanika zamijetili smo u skupini sa TIE ( $\chi^2=20,167$ ,  $df=4$ ,  $p=0,000$ ) i KIE ( $\chi^2$  test= $10,207$ ,  $df=2$ ,  $p=0,006$ ) u odnosu na ostale dvije skupine ispitanika (KSE i TSE).

Tablica 36A - Antiepileptička terapija u ispitanika s KIE, TIE, KSE i TSE – deskriptivna statistika

**NPar Tests**

Descriptive Statistics								
	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles		
						25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup> (Median)	75 <sup>th</sup>
<b>A_BRAEL</b>	24	2,0833	,9743	,00	5,00	2,0000	2,0000	2,7500
<b>B_BRAEL</b>	29	1,2069	,6199	,00	2,00	1,0000	1,0000	2,0000
<b>C_BRAEL</b>	15	2,0667	,7037	1,00	3,00	2,0000	2,0000	3,0000
<b>D_BRAEL</b>	13	,5385	,6602	,00	2,00	,0000	,0000	1,0000

Tablica 36B - Antiepileptička terapija u ispitanika s KIE, TIE, KSE i TSE –  $\chi^2$  test

Chi-Square Test

Frequencies

A_BRAEL			
	Observed N	Expected N	Residual
,00	1	4,8	-3,8
1,00	4	4,8	-,8
2,00	13	4,8	8,2
3,00	5	4,8	,2
5,00	1	4,8	-3,8
<b>Total</b>	24		

B_BRAEL			
	Observed N	Expected N	Residual
,00	3	9,7	-6,7
1,00	17	9,7	7,3
2,00	9	9,7	-,7
<b>Total</b>	29		

C_BRAEL			
	Observed N	Expected N	Residual
1,00	3	5,0	-2,0
2,00	8	5,0	3,0
3,00	4	5,0	-1,0
<b>Total</b>	15		

D_BRAEL			
	Observed N	Expected N	Residual
,00	7	4,3	2,7
1,00	5	4,3	,7
2,00	1	4,3	-3,3
<b>Total</b>	13		

Test Statistics

	A_BRAEL	B_BRAEL	C_BRAEL	D_BRAEL
Chi-Square(a,b,c,d)	20,167	10,207	2,800	4,308
Df	4	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,006	,247	,116

#### 4.11.2. Antiepileptička terapija i regionalna hipoperfuzija na <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga

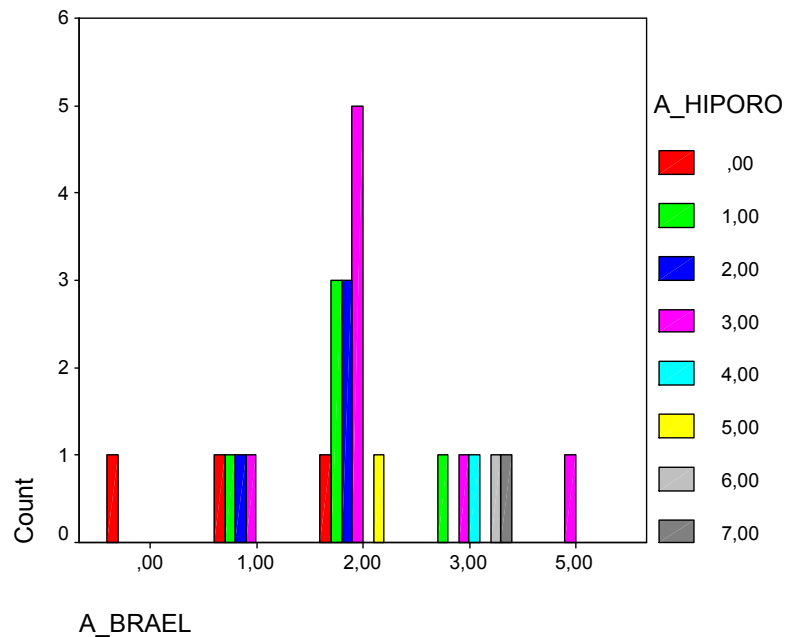
U ispitanika s TIE broj regija s regionalnom hipoperfuzijom je statistički značajno veći u djece koja uzimaju veći broj antiepileptika u terapiji (p=0,003) (Slika 56, Tablica 37).

Tablica 37. Broj antiepileptika (A\_BR AEL) i nalaz regionalne hipoperfuzije (A\_HIPORO) u djece s TIE

Directional Measures						
			Value	Asymp. Std. Error(a)	Approx. T(b)	Approx. Sig.
Ordinal by Ordinal	Somers' d	Symmetric	,453	,137	2,979	,003
		A_BRAEL Dependent	,406	,128	2,979	,003
		A_HIPORO Dependent	,511	,154	2,979	,003
a Not assuming the null hypothesis.						
b Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.						
Symmetric Measures						
		Value	Asymp. Std. Error(a)	Approx. T(b)	Approx. Sig.	
Ordinal by Ordinal	Kendall's tau-b	,456	,138	2,979	,003	
	Kendall's tau-c	,404	,135	2,979	,003	
	Gamma	,616	,166	2,979	,003	
	Spearman Correlation	,533	,155	2,951	,007(c)	
N of Valid Cases		24				
a Not assuming the null hypothesis. b Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis. c Based on normal approximation						



Slika 56. Stupčasti dijagram broja AEL i broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s TIE

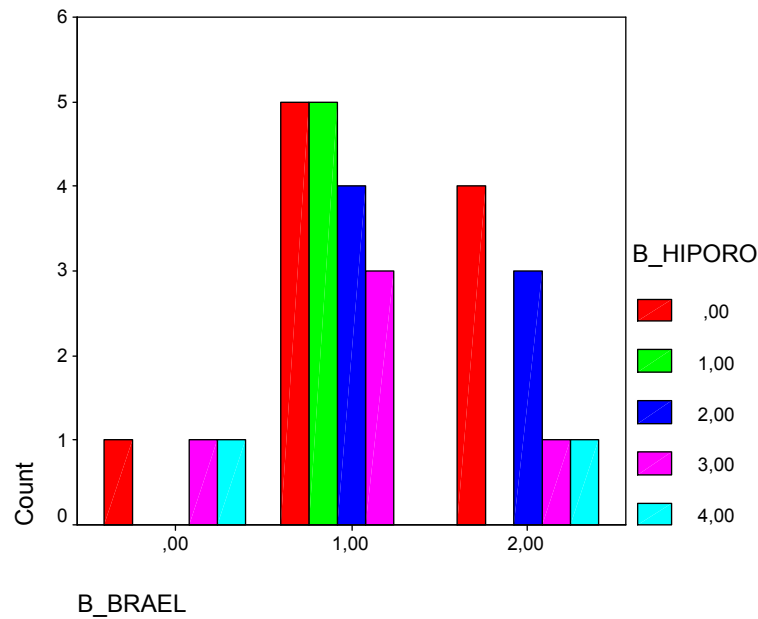


U ispitanika s KIE broj regija s hipoperfuzijom nije statistički značajno veći u djece koja uzimaju veći broj antiepileptika u terapiji ( $p=0,654$ ) (Slika 57, Tablica 38).

Tablica 38. Broj antiepileptika (B\_BR AEL) i nalaz regionalne hipoperfuzije (B\_HIPORO) u djece s KIE

Directional Measures						
			Value	Asymp. Std. Error(a)	Approx. T(b)	Approx. Sig.
Ordinal by Ordinal	Somers' d	Symmetric	-,087	,194	-,448	,654
		B_BRAEL Dependent	-,075	,168	-,448	,654
		B_HIPORO Dependent	-,104	,230	-,448	,654
A Not assuming the null hypothesis. b Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.						
Symmetric Measures						
		Value	Asymp. Std. Error(a)	Approx. T(b)	Approx. Sig.	
Ordinal by Ordinal	Kendall's tau-b	-,088	,197	-,448	,654	
	Kendall's tau-c	-,086	,191	-,448	,654	
	Gamma	-,132	,291	-,448	,654	
	Spearman Correlation	-,100	,216	-,523	,605(c)	
N of Valid Cases		29				
A Not assuming the null hypothesis. b Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis. c Based on normal approximation						

Slika 57. Stupčasti dijagram broja AEL i broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s KIE

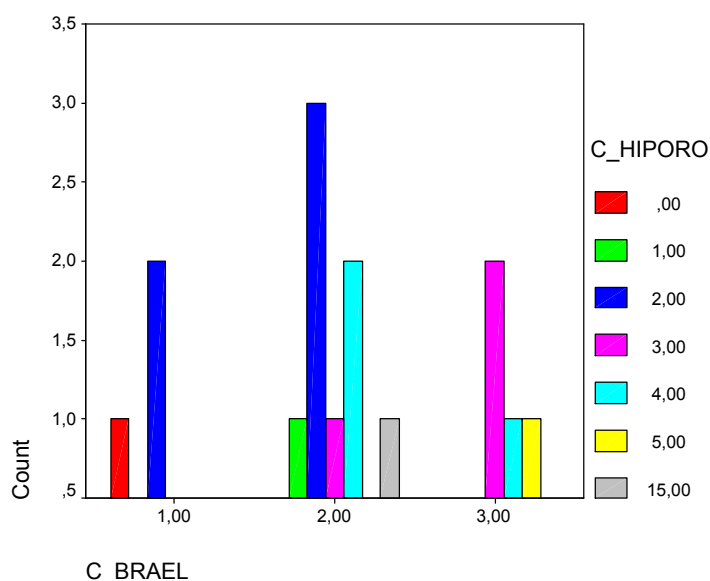


U ispitanika s TSE, broj regija s hipoperfuzijom je statistički značajno veći u djece koja uzimaju veći broj antiepileptika u terapiji ( $p=0,001$ ) (Slika 58, Tablica 39).

Tablica 39. Broj antiepileptika (C\_BRAEL) i nalaz regionalne hipoperfuzije (C\_HIPORO) u djece s TSE

Directional Measures						
			Value	Asymp. Std. Error(a)	Approx. T(b)	Approx. Sig.
Ordinal by Ordinal	Somers' d	Symmetric	,484	,132	3,247	,001
		C_BRAEL Dependent	,427	,135	3,247	,001
		C_HIPORO Dependent	,559	,134	3,247	,001
a Not assuming the null hypothesis. B Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.						
Symmetric Measures						
			Value	Asymp. Std. Error(a)	Approx. T(b)	Approx. Sig.
Ordinal by Ordinal	Kendall's tau-b		,488	,133	3,247	,001
	Kendall's tau-c		,507	,156	3,247	,001
	Gamma		,655	,164	3,247	,001
	Spearman Correlation		,579	,141	2,560	,024(c)
N of Valid Cases			15			
A Not assuming the null hypothesis. b Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis. c Based on normal approximation						

Slika 58. Stupčasti dijagram broja AEL i broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s TSE

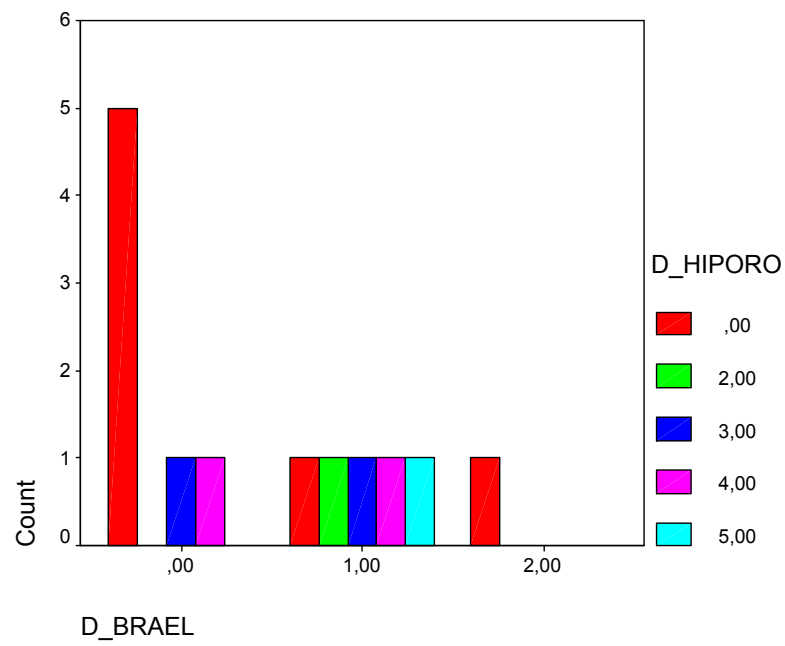


U ispitanika s KSE broj regija s hipoperfuzijom nije statistički značajno veći u djece koja uzimaju veći broj antiepileptika u terapiji ( $p=0,342$ ) (Tablica 40, Slika 59).

Tablica 40. Broj antiepileptika (**D\_BR AEL**) i nalaz regionalne hipoperfuzije (**D\_HIPORO**) u djece s KSE

Directional Measures						
			Value	Asymp. Std. Error(a)	Approx. T(b)	Approx. Sig.
Ordinal by Ordinal	Somers' d	Symmetric	,235	,255	,950	,342
		D_BRAEL Dependent	,218	,230	,950	,342
		D_HIPORO Dependent	,255	,286	,950	,342
A Not assuming the null hypothesis. b Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.						
Symmetric Measures						
		Value	Asymp. Std. Error(a)	Approx. T(b)	Approx. Sig.	
Ordinal by Ordinal	Kendall's tau-b	,236	,256	,950	,342	
	Kendall's tau-c	,213	,224	,950	,342	
	Gamma	,353	,366	,950	,342	
	Spearman Correlation	,263	,280	,903	,386(c)	
N of Valid Cases		13				
A Not assuming the null hypothesis. b Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis c Based on normal approximation						

Slika 59. Stupčasti dijagram broja AEL i broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s KSE



## 5. RASPRAVA

Dosadašnja istraživanja o ovisnosti interiktalne prokrvljenosti mozga, kako o trajanju i tvrdokornosti parcijalne epilepsije, tako i o osobinama samih ispitanika (spol, postojanje febrilnih konvulzija, rezultati psiholoških testiranja) pružila su neujednačene rezultate (91,92,93,94).

Nadalje, sva su istraživanja uglavnom provedena na populaciji starijoj od 18 godina, prvenstveno zbog problema u interpretaciji promjenjivosti moždane perfuzije s obzirom na dob djeteta.

Našim istraživanjem smo na temelju analize podataka o 81 djetetu s parcijalnom epilepsijom u dobi od 6-18 godina pokazali da je  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga klinički primjenjiva i korisna metoda u praćenju pedijatrijske populacije i da rezultati interiktalne prokrvljenosti ovise o pojedinim osobinama djece s parcijalnom epilepsijom i kliničkim parametrima bolesti.

### 5.1 Spol i promjene interiktalne regionalne perfuzije mozga

Smanjen protok krvi u mozgu u pacijenata s desnostranom temporalnom epilepsijom može biti povezan sa spolom i/ili funkcionalnom organizacijom određenih kognitivnih funkcija kao što je npr. obostrana prezentacija jezične funkcije u mozgu žena (101). Avery je u svojem istraživanju imao pacijente s desnostranom temporalnom epilepsijom koji su bili uglavnom muškog spola i dešnjaci sa značajnom količinom jezične funkcije u lijevoj hemisferi, dok su pacijenti s lijevostranom temporalnom epilepsijom bili uglavnom ženskog spola uz neobično visoku proporciju ljevaka i ambideksterata te mu se nametnulo pitanje da li obostrane kognitivne funkcije čine neuroprotektivni efekt za epileptogeni režanj tj. sačuvan protok krvi (98).

McGlone je ispitala razlike spola i cerebralne organizacije govorne funkcije analizirajući incidenciju i stupanj afazije, verbalnu inteligenciju te memoriju u muških i ženskih dešnjaka s jednostranom lezijom mozga (tumori, vaskularne lezije). Muškarci s lijevostranim lezijama mozga su imali tri puta veća incidenciju afazije nego žene, a oni bez afazije su pokazali sniženu verbalnu

inteligenciju i verbalnu memoriju u usporedbi s muškarcima s desnostranim lezijama mozga, dok tih razlika među ženama s lijevostranim i desnostranim lezijama mozga nije bilo. Prema tim nalazima, žene pokazuju heterogeniji uzorak cerebralne prezentacije govora nego muškarci, a imaju i bilateralnu cerebralnu prezentaciju govora (116).

Savić i koautori su pomoću metode  $^{18}\text{F}$ FDG PET mozga istražili spolne različitosti u uzorku interiktalnog hipometabolizma i širenju konvulzivne aktivnosti u 48 pacijenata s mezijalnom temporalnom epilepsijom i hipokampalnom sklerozom. Muški su imali češće hipometabolizam ipsilateralnog frontalnog režnja i širenje epileptogene aktivnosti u tu regiju, a žene su imale hipometabolizam i širenje aktivnosti u kontralateralni temporalni režanj (117). Ove razlike pokazuju mogućnost postojanja razlika u prostornoj distribuciji disfunkcije mozga u mezijalnoj TE odražavajući možda spolnu različitost u regionalnoj moždanoj konektivnosti (*od engl. Regional brain connectivity*).

U našem istraživanju našli smo statistički značajnu povezanost spola i zahvaćenosti određene hemisfere regionalnom hipoperfuzijom u skupini djece sa simptomatskim epilepsijama, i to u djece i s kontroliranim i tvrdokornim epilepsijama. Tako dječaci sa simptomatskom epilepsijom imaju statistički značajno više obostranih i lijevostranih promjena na  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga, a djevojčice imaju statistički značajno više urednih  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalaza, bez obzira na tvrdokornost simptomatske epilepsije.

Nemamo podatke o određenoj lokalizaciji interiktalnih promjena u odnosu na spol, jer je u ovom istraživanju riječ o različitim kliničkim semiologijama i različitim EEG nalazima u pojedinim skupinama, ali s obzirom da su dječaci u obje skupine sa simptomatskom epilepsijom većinom dešnjaci, a promjene češće lijevostrane ili čak obostrane, možemo reći da su promjene interiktalne moždane perfuzije u dječaka sa simptomatskom epilepsijom većinom u dominantnoj hemisferi.

## **5.2 Febrilne konvulzije i promjene interiktalne regionalne perfuzije mozga**

Povezanost regionalne hipoperfuzije u pacijenata s parcijalnom epilepsijom i ranijim febrilnim konvulzijama do sada nisu pružila kompletne odgovore na pitanja o povezanosti

određenog obrasca moždane kortikalne perfuzije i postojanja febrilnih konvulzija (92). Prema Duncanu i koautorima pacijenti s epilepsijom i s promijenjenim nalazom SPECT mozga nisu češće imali febrilne konvulzije u ranijoj životnoj dobi od pacijenata s urednim SPECT nalazima (92), a prema Theodoreu i koautorima pacijenti s parcijalnom epilepsijom i ranijim febrilnim konvulzijama nisu imali veći stupanj hipometabolizma na <sup>18</sup>FDG-PET pretrazi u ipsilateralnom moždanom režnju od onih koji nisu imali febrilne konvulzije (118).

U našem istraživanju nema statistički značajne povezanosti postojanja ranijih febrilnih konvulzija s brojem ROI s regionalnom hipoperfuzijom niti s lateralizacijom ROI.

Nadalje, povezanost hipokampalne skleroze, febrilnih konvulzija i kompleksnih parcijalnih napada u temporalnih epilepsija i dalje je predmet diskusija. Mala djeca s temporalnom epilepsijom su rijetko imala hipokampalnu sklerozu na MR mozga, što je govorilo u prilog teoriji da se hipokampalna skleroza razvija postupno tijekom ponavljajućih kompleksnih parcijalnih napadaja. Međutim, korištenjem suvremenije dijagnostičke opreme, od sredine 90-tih se u bolje opremljenim centrima u djece s temporalnom epilepsijom moglo prema nekim autorima i u 50% djece do 10 godina dijagnosticirati hipokampalnu sklerozu, što je pak moglo govoriti u prilog da je hipokampalna skleroza uzrok, a ne posljedica temporalne epilepsije (119). Harvey je u svojem istraživanju pokazao i da su djeca s hipokampalnom sklerozom i epilepsijom značajno češće imala i febrilne konvulzije (119).

U našem istraživanju nismo našli statistički značajne razlike u zastupljenosti temporalnih ROI s regionalnom hipoperfuzijom između djece s febrilnim konvulzijama i onih bez febrilnih konvulzija, bez obzira na etiologiju i tvrdokornost epilepsije. Jedno dijete s mezijalnom temporalnom epilepsijom ima zabilježenu hipokampalnu sklerozu na MR mozga.

Podatak da veliki dio naših ispitanika ima kompleksne parcijalne napadaje i temporalnu semiologiju, te podatak o samo jednom djetetu s dijagnozom hipokampalne skleroze postavlja pitanje dali je razlog dome postupan razvoj hipokampalne skleroze tijekom trajanja epilepsije, ili se pak radi o dijagnostičkim mogućnostima MR aparata u Hrvatskoj na kojima su ova djeca ispitivana (0.5 T i više). Sva djeca suspektna na mezijalnu temporalnu epilepsiju i hipokampalnu sklerozu trebala bi

napraviti snimke MR mozga na aparatu jakosti najmanje 1.5 T. Urbach i ostali su tijekom 7 godina na uzorku pacijenata serijskim ponavljanjem MR mozga utvrdili da određene bolesti kao što su epileptički napadaji, kemoterapija, encefalitis doprinose postupnom razvoju hipokampalne skleroze (120). S obzirom na ove podatke nameće se i potreba da se skupini djece s tvrdokornom epilepsijom u ovom istraživanju ponovi MR mozga.

### **5.3 Neuropsihologijski status i promjene interiktalne regionalne perfuzije mozga**

U istraživanjima povezanosti kognitivnih smetnji i promjena regionalnog moždanog protoka do sada su evaluirane skupine bolesnika s poznatom etiologijom mentalne retardacije kao što su djeca s Downovim sindromom (121,122) ili su pak ta istraživanja svedena na opise pojedinih bolesnika s nekom od bolesti u kojoj je prisutan i kognitivni deficit (123,124).

Djeca s Downovim sindromom imala su različite promjene moždane perfuzije, ali najčešće fronto-parijeto-temporalnu hipoperfuziju u desnoj hemisferi, a neki od njih su imali i promijenjen EEG. Raznoliki nalazi perfuzije u djece s Downovim sindromom govore u prilog različitim razina strukturnih, perfuzijskih i elektrofizioloških abnormalnosti koje rezultiraju mjerljivom kognitivnom disfunkcijom odnosno mentalnom retardacijom u djece s Downovim sindromom (121,122).

Hara i koautori su promatrali defekte perfuzije na SPECT-u mozga kao odraz razvitka i maturacije dječjeg mozga u skupini djece s idiopatskom epilepsijom te dokazali povezanost hipoperfuzije mozga na SPECT-u s tvrdokornom epilepsijom i češćom mentalnom retardacijom. (125).

Naše istraživanje također je potvrdilo povezanost promjena u moždanoj kortikalnoj perfuziji u smislu regionalne hipoperfuzije i rezultata neuropsihologijskog testiranja. Tako broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s idiopatskim epilepsijama postupno raste u odnosu na promjene u psihotestu i taj broj je najveći u djece s graničnim IQ/LMR te s pozitivnim Bender testom (mogućim organskim oštećenjem mozga), bez obzira da li se radi o tvrdokornoj ili o kontroliranoj idiopatskoj epilepsiji. U djece s kontroliranom idiopatskom epilepsijom statistički je značajno više



urednih  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalaza i desnih ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece s urednim IQ i urednim Bender testom. U djece s kontroliranom simptomatskom epilepsijom statistički značajna razlika u lateralizaciji ROI s regionalnom hipoperfuzijom i broj ROI s hipoperfuzijom je statistički značajno viši u djece s pozitivnim Bender testom.

Prema Silvi i koautorima (126). Oko 80% ispitane djece s ADHD imali su hipoperfuziju u n. caudatusu i talamusu a 60% u frontalnim režnjevima. Autori smatraju da SPECT mozga može procijeniti funkcionalno oštećenje u pacijenata s ADHD, a može se koristiti i kao objektivni parametar u praćenju tijekom liječenja npr metilfenidatom, jer je nakon terapije zamijećeno poboljšanje nalaza SPECT-a.

Mi nismo našli statističku povezanost između smetnji učenja i ponašanja s brojem ROI s hipoperfuzijom i lateralizacijom tih promjena niti u jednoj skupini djece s epilepsijom. Razlog tome je najvjerojatnije taj što su u tu skupinu rjeđe svrstana djeca koja su zadovoljavala kriterije za potpunu dijagnozu ADHD poremećaja (smetnje pažnje i aktivnosti) gdje bismo mogli očekivati sigurniju povezanost sa stupnjem moždane hipoperfuzije, već su tu svrstana i djeca s (ne)specifičnim smetnjama učenja, smetnjama održavanja koncentracije, poremećajem socijalizacije itd.

U našem istraživanju učestalost pojedinih ROI s hipoperfuzijom bila je podjednaka u svim podskupinama ispitanika u odnosu na rezultate psihotesta i to u sve četiri skupine djece s parcijalnom epilepsijom tj. ne ovisi o rezultatu psihotesta. Riječ je najčešće o frontalnim i temporalnim ROI.

#### **5.4 Duljina trajanja epilepsije/dob u vrijeme početka bolesti i promjene interiktalne regionalne perfuzije mozga**

Podaci o ispitivanju kliničkih parametrima epilepsije i perfuzije mozga su također do sada ispitivani na odrasloj populaciji. Avery je našao pozitivnu korelaciju s dobi u vrijeme početka epilepsije i indeksa asimetrije na  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT u temporalnom režnju u bolesnika s desnostranom temporalnom epilepsijom, tako da je ranija dob u vrijeme početka bolesti bila povezana s nižim interiktalnim protokom krvi. Negativna korelacija i trajanja epilepsije i indeksa asimetrije

ukazuje na veći stupanj hipoperfuzije u onih s duljim trajanjem desnostrane temporalne epilepsije (98). Slične korelacije našli su i drugi autori, iako bez ovisnosti o lateralizaciji epileptičkog žarišta (92,93).

U našem istraživanju zamijetili smo statističku značajnost korelacije između broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom te dobi u vrijeme početka bolesti i trajanja epilepsije u sve četiri skupine epilepsije. U djece s tvrdokornom idiopatskom epilepsijom dobili smo negativnu korelaciju s dobi u vrijeme snimanja  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a i dobi u vrijeme početka epilepsije te pozitivnu korelaciju s trajanjem epilepsije. U djece s kontroliranom idiopatskom epilepsijom te kontroliranom i tvrdokornom simptomatskom epilepsijom dobili smo pozitivnu korelaciju s dobi u vrijeme snimanja  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a, dobi u vrijeme početka epilepsije i s trajanjem bolesti. Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) u okviru multiple regresije nam je pokazala da se pomoću kombinacije prediktora (dob u vrijeme snimanja  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a, dob u vrijeme početka bolesti i trajanje epilepsije) može predvidjeti nalaz  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a s obzirom na broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom u TIE, odnosno da pomoću prediktora kao što je dob u vrijeme snimanja SPECT pretrage možemo predvidjeti i nalaz  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a s obzirom na broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom u ostale tri skupine parcijalne epilepsije. Što dijete dulje boluje od parcijalne epilepsije i što je u ranijoj dobi započela, možemo očekivati nalaz regionalne hipoperfuzije odnosno veći broj ROI s hipoperfuzijom na  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga. Navedeni rezultati su u našem istraživanju pokazali očekivano najveću statističku značajnost za tvrdokorne epilepsije, i simptomatske i idiopatske, jer one traju dugo unatoč liječenju s više kombinacija antiepileptika. Na temelju porasta broja ROI s hipoperfuzijom s porastom duljine trajanja epilepsije, možemo reći da je epilepsija pokazala osobine progresivne bolesti u odnosu na defekte regionalne kortikalne perfuzije, a time i funkcionalno oštećenje mozga odnosno određene regije.

Naše rezultate je teško usporediti sa sličnim kvalitativnim ili semikvantitativnih SPECT studijama, jer su bolesnici u njima grupirani prema prisustvu ili odsustvu identificiranih defekata perfuzije (91,92). Bez obzira na to, te studije su pronašle da su ili trajanje epilepsije ili dob u vrijeme početka bolesti značajno povezane sa prisustvom, ali ne i stupnjem hipoperfuzije (91,92), dok je Avery u desnostrane temporalne epilepsije našao korelaciju između dobi u vrijeme početka bolesti i

indeksa asimetrije u temporalnom režnju, te zaključio da raniji početak epilepsije rezultira većim stupnjem hipoperfuzije (98).

Naši rezultati također potvrđuju da, posebice u tvrdokornoj idiopatskoj epilepsiji, ranija dob u vrijeme početka bolesti i dulje trajanje epilepsije rezultiraju s većim stupnjem hipoperfuzije, odnosno s većim brojem ROI s regionalnom hipoperfuzijom.

Valmier i koautori u svojoj kvantitativnoj SPECT studiji nisu našli takvu povezanost, ali su našli negativnu korelaciju sa frekvencijom napadaja u tvrdokornim epilepsijama temporalnog režnja (94). Mi nismo ispitivali frekvenciju napadaja u pojedinog pacijenta kao jednu od varijabli, već su skupine djece podijeljene u odnosu na dobro kontroliranu epilepsiju ili tvrdokornu epilepsiju prema definiciji AT Berg (26).

Nije još točno poznato da li takav utjecaj dobi u vrijeme početka epilepsije i duljine trajanja epilepsije na moždani protok krvi djeluju kumulativno ili svaki zasebno. Negativna korelacija perfuzije i trajanja epilepsije mogla bi odražavati progresivni gubitak neurona te potrebu za manjom perfuzijom u epileptogeno promijenjenom korteksu za vrijeme trajanja epilepsije (98). Pozitivna korelacija perfuzije s dobi u vrijeme početka epilepsije može pak odražavati povećanu vulnerabilnost prema oštećenjima u mlađoj životnoj dobi. Dok je jedno istraživanje pokazalo da lijeva hemisfera ima veću vulnerabilnost zbog ranijeg početka bolesti (127), Avery i ostali to nisu našli u svojim rezultatima (98).

Naši rezultati također ne govore u prilog hipotezi da bi jedna hemisfera mozga bila vulnerabilnija na promjene perfuzije u sklopu ranijeg početka bolesti ili duljeg trajanja epilepsije.

### **5.5 Sekundarna generalizacija napadaja i promjene interiktalne regionalne perfuzije mozga**

Na temelju dosadašnjih saznanja o postojanju sekundarne generalizacija epileptičkih napadaja i promjenama interiktalne regionalne perfuzije mozga i dalje se ne može sa sigurnošću govoriti o načinu povezanosti između ove dvije varijable (91,92,93,94).

U našem istraživanju je ova povezanost ispitivana samo u dvije skupine djece s kontroliranim epilepsijama, jer su praktički sva djeca s tvrdokornim epilepsijama imala epileptičke napadaje sa sekundarnom generalizacijom.

U djece s kontroliranom idiopatskom epilepsijom nismo našli statistički značajnu razliku u prosječnom broju ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece sa, i djece bez sekundarne generalizacije napada, ali smo zamijetili značajne razlike s obzirom na najčešće zastupljene ROI s regionalnom hipoperfuzijom: u djece sa sekundarnom generalizacijom napadaja najčešće su to ROI u području temporalnih regija (18/31 ROI), a u djece bez sekundarne generalizacije napada najčešće su zastupljene frontalne ROI (17/22 ROI).

Također nema razlike u prosječnom broju ROI s regionalnom hipoperfuzijom među skupinama djece sa ili bez sekundarna generalizacije u djece s kontroliranom simptomatskom epilepsijom. Kao i kod kontrolirane idiopatske epilepsije primijetili smo razlike u lokalizaciji ROI s regionalnom hipoperfuzijom: u skupini sa sekundarnom generalizacijom najčešće su temporalne ROI (9 temporalnih od ukupno 13 ROI), a u grupi bez sekundarne generalizacije najčešće su to frontalne ROI (6 frontalnih od ukupno 9 ROI).

Osobine parcijalnih napadaja iz frontalnog režnja su da se češće sekundarno generaliziraju za razliku od onih iz temporalnog režnja, pa je neočekivan gore naveden nalaz prema kojem su djeca sa sekundarnom generalizacijom češće imala temporalne ROI s regionalnom hipoperfuzijom.

## **5.6 MR mozga i <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga**

U dosadašnjim istraživanjima autori su istraživali kako se različite anatomske promjene koje su bile nađene na MR mozga prezentiraju na SPECT mozga (128).

Mnoge arahnoidalne ciste nalazimo slučajno na MR mozga u asimptomatskih pacijenata. Uobičajena MR mozga omogućuje samo morfološke detalje ciste, ali ne daje informaciju o funkciji. Dok je operativni zahvat indiciran u simptomatskih pacijenata, mišljenja o terapiji i praćenju asimptomatskih osoba s velikih arahnoidalnim cistama su kontroverzna (129). Martinez-Lage i koautori su interiktalnim <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT-om u 70% simptomatskih pacijenata primijetili

promjene perfuzije mozga, a pacijenti s urednim SPECT nalazom su ostali prćenjem asimptomatski ili su to postali za vrijeme praćenja (130).

U našem istraživanju smo također primijetili da se slične ili identične anatomske promjene na MR mozga, kao što su npr arahnoidealne ciste ili ventrikulomegalija, u dvije skupine djece različito prikazuju na  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga, tj. u djece s TSE nalazi  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a su promijenjeni, a u skupini djece s KSE navedene anatomske promjene u više od 50% pokazuju uredan  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalaz. Tako možemo potvrditi da nam je  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga vrijedna dodatna dijagnostička metoda za korelaciju regionalne moždane funkcije i moždane anatomije u simptomatskih epilepsija.

Nalaz većeg broja promijenjenih SPECT nalaza odnosno većeg broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom u skupini djece s TSE, odraz je funkcionalnih promjena koje bilježi ova metoda, a koje rezultiraju i tvrdokornošću epileptičkih napadaja na terapiju. Prema tome, možemo očekivati da djeca s urednim SPECT nalazom imaju veću šansu za uspješnost antiepilepsijske terapije ili čak ukidanje antiepilepsijske terapije.

Nema ovisnosti broja regija o veličini zahvaćenog područja anatomske promjenama na MR mozga, već čak i male anatomske promjene mogu imati nalaz regionalne hipoperfuzije u više ROI, čak i obostrano, a promjene poput kortikalnih displazija imaju uredan nalaz na  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-u. Možemo reći da je SPECT prikazao funkcionalno značenje neke anatomske lezije, tj. njezinu ulogu u postojanju same epilepsije, jer ponekad nađene promjene na MR mozga ne moraju imati etiološku povezanost s epileptičkim napadajima, već biti slučajan nalaz (130).

Ostale promjene na MR mozga kao što je ventrikulomegalija, asimetrija lateralnih ventrikula, hipodenziteti također ne pokazuju interiktalne promjene regionalne moždane perfuzije u djece sa kontroliranom epilepsijom. Ektopije sive tvari se prikazuju uglavnom kao područja regionalne hipoperfuzije u tom području, a područja malacije kao aperfuzija.

Prema literaturi područja anatomske promjena kao što su ektopije sive tvari, malacija, stanje nakon inzulta preciznije se određuju isključivo iktalnim ili postiktalnim  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-om, dok interiktalni  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT pokazuje šire zone regionalne hipoperfuzije u odnosu na

područje koje zauzima anatomska promjena, odnosno čak i suprotno lateralizirne ili obostrane hipoperfuzije i tako nam ne daje precizniju informaciju o funkcionalnosti takve promjene (131).

Prema nekim autorima interiktalni  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga ne pridonosi dijagnostički u rasvjetljavanju etiologije epilepsije u slučaju nađenih anatomskih promjena na MR mozga, već samo može govoriti u prilog mogućoj tvrdokornosti epilepsije u slučaju nalaza regionalne moždane hipoperfuzije (132), a naši rezultati također potvrđuju ovakve zaključke.

### **5.7. Lateralizacija i lokalizacija EEG i $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalaza**

Interiktalni SPECT mozga ima dokazano značajno manju senzitivnost u određivanju epileptogenog žarišta od iktalnog SPECT-a (93) pa se u te svrhe tijekom zadnjeg desetljeća koriste uglavnom iktalne metode za preoperativnu evaluaciju tvrdokorne temporalne epilepsije ili za ekstratemporalne epilepsije tzv. subtrakcijske metode tj. usporedba iktalnog, interiktalnog nalaza uz MR mozga (133).

Rowe i koautori su pacijenata s refrakternom TE dobili ipsilateralnu hipoperfuziju u 39% pacijenata s unilateralnim fokusom na EEG-u, te kontralateralnu hipoperfuziju u 6.5%, a u osalih sa obostranim promjenama na EEG-u nisu dobili hipoperfuziju na SPECT-u. Zbog niske senzitivnosti u lokaliziranju epileptogenih fokusa, u te su svrhe preporučili postiktalni ili iktalni SPECT mozga (93).

Menzel je na temelju svojih istraživanja preporučio da u pacijenata s TE i jasnom patologijom na MR mozga i odgovarajućim EEG fokusom, možemo izbjeći elektrokortikografiju (ECoG) ako interiktalni rCBF-SPECT dodatno pokaže lokalizirani i promjenama isključivo zahvaćen temporalni režanj. ECoG bi tada trebalo napraviti samo u onih pacijenata koji imaju šire širenje hipoperfuzije u frontalna ili parijetalna kortikalna područja. (134).

Prema rezultatima našeg istraživanja u 25% djece s tvrdokornom idiopatskom epilepsijom lateralizacije EEG i vizualne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analize, odnosno 3D EEG mapinga i semikvantitativne SPECT analize ne odgovaraju, a lokalizacija promjena ne odgovara u 30% djece.

U 20%, odnosno u 40% djece s kontroliranom idiopatskom epilepsijom lateralizacije EEG i vizualne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analize, odnosno 3D EEG mapinga i semikvantitativne SPECT

analize ne odgovara, a lokalizacije EEG i kvalitativne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analize, odnosno 3D EEG mapinga i semikvantitativne SPECT analize ne odgovaraju u 30%, odnosno u 50%.

Gore navedeni rezultati govore u prilog dosadašnjim rezultatima o limitiranim mogućnostima interiktalnog SPECT mozga u dijagnostici epileptogenog žarišta, ali nam ujedno i ukazuju na to da možemo očekivati veću podudarnost EEG i  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalaza u djece s tvrdokornim epilepsijama, u usporedbi s djecom koja imaju kontroliranu epilepsiju.

U 13% djece s TSE lateralizacije EEG i kvalitativne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analize, odnosno 3D EEG mapinga i semikvantitativne SPECT analize ne odgovaraju, a lokalizacije EEG i kvalitativne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analize, odnosno 3D EEG mapinga i semikvantitativne SPECT analize ne odgovaraju u 20%.

U 50% djece s KSE lateralizacije EEG i kvalitativne HMPAO SPECT analize, odnosno 3D EEG mapinga i semikvantitativne SPECT analize ne odgovaraju, a lokalizacije EEG i kvalitativne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analize, odnosno 3D EEG mapinga i semikvantitativne SPECT analize ne odgovaraju u 50%. Statistički značajno ima više urednih nalaza dobivenih semikvantitativnom  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analizom u odnosu na EEG, a na EEG nalazu su promjene statistički značajno češće zastupljene u obje hemisfere mozga. U djece sa simptomatskom epilepsijom, još je uočljivija razlika u boljoj podudarnosti EEG i  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalaza kada je riječ o tvrdokornim epilepsijama.

Djeca s kontroliranim epilepsijama imaju statistički značajno više urednih SPECT nalaza, dok je EEG pokazuje žarišne promjene neovisno o tvrdokornosti epilepsije. Možemo reći da je  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT precizniji od EEG-a u djece s kontroliranim epilepsijama gdje će pokazati uredne nalaze, odnosno dobar odgovor na antiepileptike te posljedično i zadovoljavajuću moždanu perfuziju.

Prema ovim našim rezultatima, u djece s promijenjenim EEG nalazom, a bez regionalne interiktalne hipoperfuzije na  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-u trebali bismo očekivati dobru kontrolu bolesti.

Povezanost frontalne ili temporalne semiologije epileptičkih napadaja u djece u sve četiri skupine epilepsije i ishoda SPECT/ EEG lokalizacije nije statistički značajna, pa ne možemo tvrditi da  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT u našem istraživanju ima manju ili veću senzitivnost u djece s određenom semiologijom epileptičkih napadaja.

U ovom istraživanju su djeca s epilepsijom podijeljena u dvije skupine s obzirom na etiologiju bolesti (simptomatska i idiopatska) i to na temelju dostupne semiologiju napadaja, (ne)postojanja pozitivne obiteljske anamneze na epilepsiju, interiktalnih promjena na EEG nalazu, promjena na MR mozga, rezultata neuropsihologijskog statusa.

Nismo uključili zasebnu skupinu djece s kriptogenom epilepsijom u ovo istraživanje, iz ranije navedenih razloga: očekivana heterogenost skupine, potreba za revizijom nalaza i moguće etiologije te posljedična nestalnost uzorka ispitivane djece tijekom ovog istraživanja koje je trajalo nekoliko godina, poteškoće u pronalaženju odgovarajućih varijabli koje bi nam pomogle u prognostici ovakve epilepsije s još nepoznatom etiologijom itd.

Pojedina djeca u ovom istraživanju su praćena tek oko godinu dana kada je napravljen <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT mozga, pa smo svjesni da će daljnje praćenje ove djece kao i novije dijagnostičke pretrage pokazati da neka od djece u s idiopatskom ili simptomatskom parcijalnom epilepsijom u ovom istraživanju ipak zadovoljavaju kriterije za dijagnozu kriptogene parcijalne epilepsije. Dijagnoza epilepsije je prema definiciji klinička dijagnoza i zato je i predmet (ne)slaganja eksperata (10). Berg i ostali proučavali su ovaj fenomen u velikoj kohorti novodijagnosticirane djece s epilepsijom: tri dječja neurologa su usporedila svoje dijagnoze u 613 djece s epilepsijom (12). U 103 djece s kriptogenom parcijalnom epilepsijom, složili su se u 83 slučaja. Općeniti parametar slaganja  $\kappa$  je bio između 0.82 do 0.89, a kriptogena epilepsija je bila dio najčešćih neslaganja. Skupina pacijenata s kriptogenom parcijalnom epilepsijom konstantno treba biti reevaluirana, a s poboljšanjem tehnologije i dijagnostike, etiologija u pacijenata te grupe se i reklasificira (13,135,136)

Unutar 2-godišnjeg razdoblja su 14 od gore navedena 103 pacijenta s kriptogenom parcijalnom epilepsijom redijagnosticirana kao simptomatska parcijalna epilepsija, a to je napravljeno na temelju lokalizacije kroz EEG ili zaključivanjem o etiologiji (136)

Prema rezultatima našeg istraživanja nalaz SPECT pretrage nije specifičan u odnosu na postojanje ili nepostojanje poznate etiologije epilepsije, ali je visoko senzitivan u odnosu na tvrdokornost epilepsije, tako da bi mogućnost da neka od djece u skupini s idiopatskom ili simptomatskom epilepsijom imaju ipak kriptogenu epilepsiju ne bi pružila statistički značajne



promjene u rezultatima ovog istraživanja. Naravno, to ne umanjuje potrebu za preciznijom klasifikacijom epilepsije te djece, jer je što točnija klasifikacija bolsti bitna kako u terapiji, tako i u dugoročnoj prognostici bolesti. Nadalje, korištenje iste i što točnije klasifikaciju u istraživanjima epilepsija je preduvjet za usporedbu rezultata među pojedinim istraživanja s istom tematikom.

### **5.8. Antiepileptici i promjene interiktalne regionalne perfuzije mozga**

Utjecaj AEL na globalni metabolizam središnjeg živčanog sustava paralelan je s njihovim utjecajem na kogniciju i može se povezati s mehanizmima djelovanja AEL. PB utječe na pažnju, koncentraciju i memoriju, a PHT, CBZ i VPA uzrokuju suptilnije kognitivne efekte, manje izražene od onih koje uzrokuje PB, ali mogu biti i jače izraženi ako je riječ o visokim koncentracijama tih lijekova (137) Politerapija rezultira većem kognitivnom oštećenju nego bilo AEL u monoterapiji (138) AEL koji utječu na GABA receptor (PB) mogu više smanjiti cerebralni metabolizam nego AEL koji mijenjaju membransko provođenje iona kalija (PHT, CBZ) (139). <sup>18</sup>FDG PET studije s PHT, CBZ, PB i VPA su pokazale kortikalni utjecaj AEL, ali bez regionalne specifičnosti, što može dakle biti rezultat utjecaja AEL na ubikvitarni sustav ionskih kanala (npr K) ili neurotransmitera (npr GABA) (103).

Jibiki i koautori su istražili apsolutne vrijednosti regionalnog moždanog protoka krvi u skupini pacijenata koji su kronično primali visoke doze antiepileptika fenofarbitona, fenitoina, valproata i karbamazepina te u zdravih kontrola. Uvidjeli su da difuzna moždana hipoperfuzija korelira značajno s uzimanjem phenobarbitona i fenitoina u kombinaciji (140), a tu povezanost je zabilježio ranije i Theodore u smislu sniženog moždanog metabolizma glukoze (139). Utjecaj započinjanja terapija s karbamazepinom na regionani cerebralni protok krvi je ispitivan s IV Xenon tehnikom u pacijenata s parcijalnom epilepsijom. Efekt CBZ nađen u početku terapije može biti povezan s poboljšanjem epilepsije i moždane funkcije odnosno kognitivnih funkcija (141).

Poznato je da AEL do određene mjere smanjuju cerebralnu metabolizam glukoze na <sup>18</sup>FDG PET: fenobarbital uzrokuje smanjenje od 30-40%, a fenitoin, karbamazepin i valporati uzrokuju osrednja

smanjenja u metabolizmu glukoze. Kombinacija valproata i karbamazepina uzrokuje veće smanjenje nego monoterapija. Vigabatrin uzrokuje srednje redukcije u cerebralnoj perfuziji i u metabolizmu glukoze u odnosu na druge lijekove kao što su barbiturati. Konvencionalni antiepileptici smanjuju cerebralni protok i metabolizam glukoze više nego vigabatrin (142).

Utjecaj novijih antiepileptika na moždanu perfuziju i na cerebralni metabolizam glukoze do sada je malo istraživano. Joo i kolege su napravili interiktalni  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT mozga prije uvedene terapije i nakon 5 mjeseci uzimanja LTG u 30 bolesnika s generaliziranom epilepsijom i prema rezultatima istraživanja LTG je smanjio perfuziju u kortiko-talamo-limbičkim područjima, u orbitofrontalnom korteksu i moždanom deblu (143).

Prema Liu i kolegama PHT je glavni AEL koji uzrokuje hipometabolizam malog mozga (na  $^{18}\text{F}$ FDG PET) dok CBZ i VPA imaju značajno manji utjecaj na metabolizam malog mozga (144).

U našem istraživanju očekivani su rezultati koji pokazuju neke značajne razlike u broju antiepileptika u četiri skupine ispitanika u skupini sa TIE gdje je bilo značajno više djece s politerapijom i u skupini s KIE gdje je bilo značajno više djece s monoterapijom. Broj ROI s hipoperfuzijom je statistički značajno veći u djece a TIE i TSE koja uzimaju veći broj AEL u terapiji.

Ne možemo govoriti o direktnom utjecaju pojedinih AEL na rCBF ne samo zato što smo radili samo jedan  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga za vrijeme terapije, a prije terapije nismo, već i zato što su djeca uzimala različite vrste AEL, u različitim kombinacijama, od lijekova starije generacije tipa fenobarbitona, pa do okskarbazepina i drugih antiepileptika nove generacije, ali na temelju rezultata našeg istraživanja možemo reći da u djece s tvrdokornom epilepsijom možemo očekivati veći broj ROI s hipoperfuzijom kako raste broj antiepileptika u terapiji. Budući da takve promjene nismo zabilježili u djece s kontroliranim epilepsijama, možemo reći da su promjene regionalne moždane perfuzije većim dijelom povezane s tvrdokornošću same bolesti, a drugim dijelom utjecajem samih AEL na moždani regionalni protok.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Nalaz interiktalne perfuzije mozga s  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT metodom pokazuje statistički značajno više obostranih i lijevostranih promjena perfuzije u dječaka sa simptomatskom parcijalnom epilepsijom, bez obzira na tvrdokornost epilepsije, dok djevojčice imaju statistički značajno više urednih  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalaza.
2. Nema statistički značajne povezanosti postojanja ranijih febrilnih konvulzija s brojem ROI s regionalnom hipoperfuzijom niti s lateralizacijom ROI na  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalazima u djece s parcijalnom epilepsijom.
3. U djece s idiopatskim parcijalnim epilepsijama prosječan broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom postupno raste u odnosu na promjene u psihotestu i taj broj je najveći u djece s graničnim IQ i lakom mentalnom retardacijom te s organitetom, bez obzira na tvrdokornost epilepsije.
4. U djece s kontroliranom simptomatskom epilepsijom broj ROI s hipoperfuzijom je statistički značajno viši u djece s organitetom u odnosu na djecu bez organiteta u psihotestu.
5. U djece s kontroliranom simptomatskom i idiopatskom epilepsijom značajno je više promijenjenih  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalaza i lijevostranih ROI s hipoperfuzijom u djece s organitetom u odnosu na djecu bez organiteta u psihotestu.
6. Postoji statistička značajnost korelacije između broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom te dobi u vrijeme početka bolesti i trajanja epilepsije bez obzira na tvrdokornost i etiologiju parcijalne epilepsije.

7. Dob u vrijeme početka epilepsije, trajanje epilepsije i/ili dob u vrijeme snimanja  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a imaju prediktivnu vrijednost za nalaz broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom na  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga, pogotovo u skupini s tvrdokornom idiopatskom epilepsijom.
8. Nema statistički značajne razlike u prosječnom broju ROI s regionalnom hipoperfuzijom u djece sa, i djece bez sekundarne generalizacije napada, ali postoje razlike s obzirom na najčešće zastupljene ROI s regionalnom hipoperfuzijom: u djece sa sekundarnom generalizacijom napadaja najčešće su to ROI u području temporalnih regija, a u djece bez sekundarne generalizacije napada najčešće su zastupljene frontalne ROI.
9. Nalaz promjena na  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga (kao što su npr arahnoidalne ciste ili ventrikulomegalija) u djece sa simptomatskom epilepsijom nije u skladu s nađenim anatomskim promjenama na MR mozga, već ovisi o tvrdokornosti epilepsije i odraz je funkcionalnog oštećenja mozga.
10. U tvrdokornoj idiopatskoj epilepsiji kvalitativna i semikvantitativna lateralizacija promjena s  $^{98m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT u 25% nalaza ne odgovara EEG i 3D EEG mapping promjenama, dok lokalizacija promjena ne odgovara u 30% i riječ je većinom o temporalnim regijama.
11. U kontroliranoj idiopatskoj epilepsiji kvalitativna lateralizacija promjena na  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-u u 21% ne odgovara EEG promjenama, a semikvantitativna lateralizacija u 40% nalaza ne odgovara 3D EEG mapping promjenama. Kvalitativna lokalizacija promjena ne odgovara u 30% EEG nalaza, a semikvantitativna lokalizacija u 50% 3D EEG nalaza. Među neodgovarajućim lokalizacijama podjednak je broj frontalnih i temporalnih regija interesa. Statistički je značajno više promijenjenih nalaza i obostranih promjena na 3D EEG mappingu.

12. U tvrdokornoj simptomatskoj epilepsiji kvalitativna, odnosno semikvantitativna lateralizacija promjena s  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT ne odgovara EEG-u, odnosno 3D EEG mapping promjenama u 13%, dok i kvalitativna i semikvantitativna lokalizacija promjena ne odgovaraju u 20% nalaza. Među neodgovarajućim lokalizacijama podjednak je broj frontalnih i temporalnih regija interesa. Statistički je značajno više promijenjenih nalaza i obostranih promjena na 3D EEG mappingu u odnosu na nalaze  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a.
13. U kontroliranoj simptomatskoj epilepsiji kvalitativna, odnosno semikvantitativna lateralizacija promjena s  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT ne odgovara EEG, odnosno 3D EEG mapping promjenama u 54%, dok kvalitativna lokalizacija promjena ne odgovara u 54% EEG nalaza, a semikvantitativna lokalizacija u 62% 3D EEG nalaza. Među neodgovarajućim lokalizacijama podjednak je broj frontalnih i temporalnih regija interesa. Statistički je značajno više promijenjenih nalaza i obostranih promjena na 3D EEG mappingu u odnosu na nalaze  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a.
14. Kvalitativnom i semikvantitativnom  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analizom smo dobili statistički značajno više urednih nalaza u odnosu na nalaze EEG-a, dok su EEG nalazu promjene statistički značajno češće zastupljene u obje hemisfere mozga.
15. U ispitanika s tvrdokornim parcijalnim epilepsijama, broj regija s regionalnom hipoperfuzijom je statistički značajno veći u djece koja uzimaju veći broj antiepileptika u terapiji, bez obzira na etiologiju epilepsije.

## 7. SAŽETAK

**UVOD:** Dosadašnja istraživanja o utjecaju kliničkih parametara i osobina bolesnika na ishod kvalitativne/semikvantitativne interiktalne SPECT analize pokazala su nedosljedne rezultate. Nadalje, uporaba SPECT metode kod dječje populacije je evaluirana u manjem broju istraživanja i na manjem uzorku od istraživanja provedenih kod odraslih. **CILJ:** Svrha ovog istraživanja bila je istražiti klinički značaj interiktalne  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT metode u procjeni postojanja funkcionalnog oštećenja mozga u djece s parcijalnom epilepsijom i utjecaj određenih osobina bolesnika i kliničkih parametara bolesti. **REZULTATI:** Dječaci sa simptomatskom epilepsijom imaju statistički značajno više obostranih i lijevostranih promjena na  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga, bez obzira na tvrdokornost simptomatske epilepsije, dok djevojčice imaju statistički značajno više urednih  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT nalaza. U djece s idiopatskim parcijalnim epilepsijama prosječan broj ROI s regionalnom hipoperfuzijom postupno raste u odnosu na promjene u psihotestu i taj broj je najveći u djece s graničnim IQ i lakom mentalnom retardacijom te s organitetom, bez obzira na tvrdokornost epilepsije. U djece s kontroliranim epilepsijama i organitetom značajno je više promijenjenih SPECT nalaza i lijevostranih ROI s hipoperfuzijom, dok djeca s kontroliranom simptomatskom epilepsijom i organitetom imaju statistički značajno viši broj lijevostranih frontalnih i temporalnih ROI s hipoperfuzijom. Postoji statistička značajnost korelacije između broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom te dobi u vrijeme početka bolesti i trajanja epilepsije bez obzira na tvrdokornost i etiologiju parcijalne epilepsije. Dob u vrijeme početka epilepsije, trajanje epilepsije i/ili dob u vrijeme snimanja  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a imaju prediktivnu vrijednost za nalaz broja ROI s regionalnom hipoperfuzijom na  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT mozga, pogotovo u skupini s tvrdokornom idiopatskom epilepsijom. U djece sa sekundarnom generalizacijom napadaja najčešće su ROI s regionalnom hipoperfuzijom u području temporalnih regija, a u djece bez sekundarne generalizacije napada najčešće su to frontalne ROI. Nalaz promjena na  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-u u djece sa simptomatskom epilepsijom nije uvijek u skladu s anatomskim promjenama na MR mozga, već ovisi o tvrdokornosti epilepsije i odraz je funkcionalnog oštećenja mozga. Kvalitativna i semikvantitativna  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT analiza pokazuje statistički značajno više urednih nalaza u odnosu na nalaze EEG-a i

promjene češće zahvaćaju samo jednu hemisferu mozga. Broj regija s regionalnom hipoperfuzijom je značajno veći u djece s politerapijom neovisno o etiologiji epilepsije.

**ZAKLJUČAK:** Interiktalna  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT metoda ima klinički značaj u procjeni postojanja funkcionalnog oštećenja mozga u djece s parcijalnom epilepsijom. Osobine bolesnika (dob, spol, rezultati psihotesta, postojanje ranijih febrilnih konvulzija) i klinički parametri bolesti (dob u vrijeme početka bolesti, duljina trajanja bolesti, tvrdokornost, broj antiepileptika u terapiji) mogu utjecati na intenzitet i lokalizaciju regionalne moždane hipoperfuzije neovisno o etiologiji i tvrdokornosti parcijalne epilepsije.

## 8. SUMMARY

Clinical value of interictal photon emission computerized tomography in evaluation of functional brain impairment in children with partial epilepsy

**INTRODUCTION:** Clinical studies about the influence of clinical parameters of epilepsy and characteristics of patients on the result of qualitative/semiquantitative interictal SPECT analysis have been shown inconsistent results. Furthermore, the use of SPECT method in paediatric population has been evaluated in smaller number of studies and in smaller number of cases than adults. **AIM:** The aim of this study was to investigate clinical importance of interictal  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT method in evaluation of functional brain damage in children with partial epilepsy and the influence of certain patients' characteristics and clinical parameters of epilepsy. **RESULTS:** Boys with symptomatic epilepsy have statistically higher number of bilateral and left-sided changes on  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT, regardless the refractory nature of symptomatic epilepsy, while girls have more normal  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT findings. Average number of ROI with regional hypoperfusion in children with idiopathic partial epilepsies gradually increases in accordance to decline in psychological testing and that number is highest in children with border IQ/SMR and with positive Bender test, regardless the refractory nature of epilepsy. In children with well controlled epilepsy and positive Bender test there is significantly higher number of altered SPECT findings and left ROI with hypoperfusion, while children with well controlled symptomatic epilepsy and Bender have statistically higher number of ROI with hypoperfusion. There is statistical significance of correlation between the number of ROI with regional hypoperfusion and the age at time of first seizure and duration of epilepsy, not considering the refractory nature and aetiology of partial epilepsy. The age at the time of first seizure, epilepsy duration and/or the age at the time of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT have predictive value for number of ROI with regional hypoperfusion on  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT, especially in the group of refractory idiopathic epilepsy. In children with secondary generalisation of seizures, the most frequent ROI with regional hypoperfusion are in temporal region and in children without secondary generalization of seizures the most frequent ROI are in frontal regions. The finding of



<sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT changes in children with symptomatic epilepsy is not always in accordance with anatomical changes on brain MRI; it depends on refractory nature of epilepsy and it is reflection of functional brain damage. Visual and semiquantitative <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT analysis reveals statistically higher number of normal findings than EEG findings and these changes are more frequently situated on only one brain hemisphere. Number of regions with regional hypoperfusion is statistically higher in children treated with polytherapy, regardless the aetiology of epilepsy.

**CONCLUSION:** Interictal <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT method has clinical significance in evaluation of functional brain damage in children with partial epilepsy. Characteristics of patients (age, sex, results of psychological testing, previous febrile seizures) and clinical parameters of disease (age at the the of diagnosis, duration of epilepsy, intractability, number of antiepileptics in therapy) can influence the intensity and localization of regional brain hypoperfusion regardless the aetiology and catastrophic nature of partial epilepsy.

## 9. LITERATURA

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
3. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpa M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review, *European Journal of Neurology* 2005. 12:245-153.
4. Guberman AH, Bruni J. *Essentials of Clinical Epilepsy*, Butterworth Heinemann, Boston, 1999, II edition, 3-10.
5. Bielen I, Cvitanović-Sojat LJ, Bergman-Markovic B, Kosicek M, Planjar-Prvan M, Vuksic LJ, Miketek G, Matek P and the "Collaborative Group for Study of Epilepsy Epidemiology in Croatia». Prevalence of epilepsy in Croatia: a population-based survey. *Acta Neurol Scand* 2007; 116:361-367.
6. Tallis R, Hall G, Craig I, Dean A. How Common are Epileptic Seizures in Old Age? *Age and Ageing* 1991;20(6):442-448.
7. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1970;11:102-113.
8. Engel J. Jr. A proposed diagnostic sheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42:796-803.
9. Sisodiya SM, Stevens JM, Fisch DR, Shorvon SD. The demonstration of gyral abnormalities in patients with cryptogenic partial epilepsy using three dimensional MRI. *Arch Neurol* 1996;53:28-34.
10. Reijs RP, Saskia van Mill SGM, van Hall MHJA, Arends, JBAM; Weber JW, Reiner WO, Aldenkamp AP. Cryptogenic localization-related epilepsy with childhood onset: the problem of definition and prognosis. *Epilepsy Behav* 2006;8:693-702.

11. Dunn DW, Buelow JM, Austin JK. Development of syndrome severity scores for pediatric epilepsy, *Epilepsia* 2004;45:661–666.
12. Berg AT, Levy SR, Testa FM et al. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement, *Epilepsia* 1999;40:439–444.
13. Berg AT, Shinnar S, Levy SR et al. How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis? A reassessment 2 years after initial diagnosis, *Epilepsia* 2000;41:1269–1275.
14. Kellinghaus, T. Loddenkemper and I.M. Najm et al., Specific epileptic syndromes are rare even in tertiary epilepsy centers: a patient-oriented approach to epilepsy classification, *Epilepsia* 2004;45:268–275.
15. Berg AT, Lin J, Ebrahimi N et al. Modeling remission and relapse in pediatric epilepsy: application of a Markov process, *Epilepsy Res* 2004;60:31–40.
16. Waaler E, Blom BH, Skeidsvoll H et al. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway, *Epilepsia* 2000;41:802–810.
17. Eriksson J, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children, *Epilepsia* 1997;38:1275–1282.
18. Hauser WA, Annegers JF. *A Textbook of Neurology*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1993., 4th edition, 23-24.
19. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review, *Epilepsia* 1993;34:1007–1016.
20. Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment, *Epilepsia* 2002;43:27–32.
21. Camfield P, Camfield C. Childhood epilepsy: what is the evidence for what we think and what we do?, *J Child Neurol* 2003;18:272–287.
22. Camfield P, Camfield C. Nova Scotia pediatric epilepsy study. 2003:113-126 (in: Jalloon P. *Prognosis of Epilepsies*. 2003. John Libbey Eurotext, Paris.

23. Venkitaraman S, Girthi SP. Recent advances in the management of refractory epilepsy. *Neurosciences Today*, 2003; 7: 183-188.
24. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of the next drug?. *J Paediatr* 1997;131: 821-824.
25. Gucgnen B. Refractory epilepsy. *Pres. Med.* 1998;27:2036-42.
26. Berg AT. Defining intractable epilepsy. *Adv Neurol.* 2006;97:5-10.
27. Berg AT and Kelly M. Defining Intractability: Comparisons Among Published Definitions. *Epilepsia* 2006;(2):47.
28. Henry Gray. *Gray's Anatomy of the Human Body*, 20th U.S. edition, Philadelphia: Lea & Febiger, 1918, New York: Bartlebycom, 2000.
29. Judaš M, Kostovic I. *Temelji neuroznanosti*. Zagreb: MD, 1997: 326-329.
30. Kostović I. *Anatomija čovjeka: Središnji živčani sustav*. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb. 1990.
31. Jan MMS, Girvin JP. Seizure semiology: value in identifying seizure origin. *Can. J. Neurol. Sci.* 2008; 35: 22-30.
32. Panayiotopoulos CP. *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. 1st reprint, Oxfordshire, UK Bladon Medical Publishing 2005: 29-44.
33. Logar CH, Boswell M. The Value of EEG-Mapping in Focal Cerebral Lesions. *Brain Topography* 1991;4:3.
34. Herrmann WM, Kubicki S, Künkel H, Kugler J, Lehmann D, Maurer K, Rappelsberger P, Scheuler W. [Recommendations of the Deutsche EEG-Gesellschaft for the mapping of EEG parameters (EEG and EP mapping). *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb.* 1989;20(3):125-32.
35. Maurer K, Dierks T. Functional imaging of the brain in psychiatry--mapping of EEG and evoked potentials. *Neurosurg Rev.* 1987;10(4):275-82.
36. Nuwer MR. Quantitative EEG: II. Frequency analysis and topographic mapping in clinical

- settings. *J Clin Neurophysiol.* 1988;5(1):45-85.
37. Zschocke S, Heidrich V, Kuhlmann E.. Mapping the spontaneous EEG in focal disorders. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb.* 1990;21(4):233-42.
38. Sabbatini RME. EEG Brain Mapping. *Brain & Mind Magazine.* 1997.
39. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy (Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1255-6)
40. Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:1375-6.
41. Commission on Diagnostic Strategies: recommendations for functional neuroimaging of persons with epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1350-6.
42. Catafau AM. Brain SPECT in clinical practice. Part I: perfusion. *J Nucl Med* 2001;42(2):259-271.
43. George, MS. Neuroactivation and Neuroimaging with SPET. New York, NY, Springer-Verlag, 1991.
44. Wintermark M, Sessy M, Barbier E, Barbely K, Dillon WP, Eastwood JD, Glenn TC, Grandin C, Pedraza S, Soustiel JF, Nariai T et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J Neuroradiol* 2005;32(5):294-314.
45. Garcia-Allora M, Bacskai BJ. TEchniques for brain imaging in vivo. *Neuromolecular Med* 2004;6(1):65-78.
46. Chiron C, Raynaud C, Maziere B, Zilbovicius M, Laflamme L, Masure MC, Dulac O, Bourguignon M, Syrota A. Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *J Nucl Med* 1992;33(5):696-703.
47. Mena FJ, Mena i, Alamos F, Solé C, Neubauer S, de la Barra F, Garcia R. Children Normal HMPAO Brain SPECT. *Alasbimn Journal* 1998;1(1):  
<http://www.alasbimnjournal.cl/revistas/1/children.htm>>
48. Kentaro I, Nakagawa M, Ryoji G, Shigeo K, Tachio S, Kazunori S, Hiroshi F. Regional differences between <sup>99m</sup>Tc-ECD and <sup>99m</sup>Tc-HMPAO in perfusion changes with age and gender in healthy adults. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1409-1497.

49. Asenbaum S, Brucke T, Pirker W, Pietrzyk U, Podreka I. Imaging of cerebral blood flow with Tc-<sup>99m</sup>Tc-HMPAO and <sup>99m</sup>Tc-ECD: a comparison. *J Nucl Med* 1998;39(4):613-8.
50. Patterson JC, Early TS, Martin A, Walker MZ, Russell JM, Villanueva-Meyer H. SPECT image analysis using statistical parametric mapping: comparison of technetium-99m-HMPAO and technetium-99m-ECD. *J Nucl Med*. 1997;38(11):1721-5.
51. Lopez R, Viard R, Dewalle AS, Stein Ling M, Maouche S, Betrouni N. 3D multifactorial analysis: a new tool for epileptic fit sources detection in SPECT images. *CONF PROCIEEE Eng Med Biol Soc* 2008;1:3912-5.
52. Ryvlin P, Philippon B, Cinotti L, Froment JC, Le Bars D, Mauguiere F. Functional neuroimaging strategy in temporal lobe epilepsy: a comparative study of <sup>18</sup>FDG PET and <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT. *Ann Neurol* 1992;31:650-6.
53. Spencer SS. The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(suppl 6):S72-S89.
54. Harvey AS, Bowe JM, Hopkins IJ, Shield LK, Cook DJ, Berkovic SF. Ictal <sup>99m</sup>Tc-HMPAO single photon emission computed tomography in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1993 Sep-Oct;34(5):869-77.
55. Lebrun-Grandie P, Baron JC, Soussaline F, Loch'h C, Sastre J, Bousser MG. Coupling between regional blood flow and oxygen utilization in the normal human brain. A study with positron tomography and oxygen 15. *Arch Neurol*. 1983;40(4):230-6.
56. Hotta SS. <sup>18</sup>F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron-emission tomography scans for the localization of the epileptogenic foci. *Health Technol Assess (Rockv)*. 1998 Jul;(12):i-vi, 1-17.
57. Matsuda H, Fukuchi T, Onuma T, Ishida S, Uesugi H. Interictal cerebral and cerebellar blood flow in temporal lobe epilepsy as measured by a noninvasive technique using <sup>99m</sup>Tc-HMPAO. *Clin Nucl Med* 1996;21(11):867-72.
58. Lawson JA, O'Brien TJ, Bleasel AF, Haindl W, Vogrin S, Cook MJ, Bye AM. Evaluation of SPECT in the assessment and treatment of intractable childhood epilepsy. *Neurology*

2000;55(9):1391-3.

59. O'Brien TJ, Zupanc ML, Mullan BP, O'Connor MK; Brinkmann BH; Cicora KM et al. The practical utility of performing peri-ictal SPECT in the evaluation of children with partial epilepsy. *Pediatr Neurol* 1998;19:15-22.
60. Sarikaya A, Kaya M, Karasalihoglu S, Alemdar S, Altun G, Berkarda S. Comparison between semiquantitative interictal  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT and clinical parameters in children with partial seizures. *Brain Dev* 1999;21(3):179-83.
61. Alper E, Koksall N, Hacimustafaoglu M, Akbunar T, Eralp O.  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO brain SPECT compared to CT and EEG after seizures in childhood. *Clin Nucl Med* 1995;20(9):803-6
62. Otsubo H, Hwang PA, Hoffman HJ, Becker LE, Gilday DL, Chuang SH, Harwood-Nash D. Neuroimaging studies in children with temporal lobectomy. *Childs Nerv Syst* 1995;11:281-287
63. Harvey AS, Hopkins IJ, Bowe JM; Cook DJ, Shield LK, Berkovic SF. Frontal lobe epilepsy: clinical seizure characteristics and localization with ictal  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT. *Neurology* 1993;43:1966-80.
64. Cross JH, Gordon I, Jackson GD, Boyd SG, Todd-Pokropek A, Anderson PJ. Children with intractable focal epilepsy: ictal and interictal  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO single photon emission computed tomography. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:673-81.
65. Menzel C, Steidele S, Grunwald F, Hufnagel A, Pavics L, Elger CE, Biersack HJ. Evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD in childhood epilepsy. *J Nucl Med* 1996;37(7):1106-12
66. Packard AB, Roach PJ, Davis RT, Carmant L, Davis R, Riviello J, Holmes G, Barnes PD, O'Tuama LA, Bjornson B and Treves ST. Ictal and interictal technetium-99m-bicisate brain SPECT in children with refractory epilepsy. *J Nucl Med* 1996;37(7):1101-1106.
67. Chiron C, Vera P, Kaminska A, Hollo A, Cieuta C, Ville D. Single-photon emission computed tomography: ictal perfusion in childhood epilepsies. *Brain Dev* 1999;21:444-6.
68. Koh S, Jayakar P, Resnick T, Alvarez L, Liit RE, Duchowny M. The localizing value of ictal SPECT in children with tuberous sclerosis complex and refractory partial epilepsy. *Epileptic Disord* 1999;1(1):41-6.

69. Zubal IG, Spencer SS, Imam K. Difference images calculated from ictal and interictal  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT scans in epilepsy. *J Nucl Med* 1995;36:684-9.
70. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998;50:445-54).
71. Guillon B, Duncan R, Biraben A, Bernard AM, Vignal JP, Chauvel P. Correlation between interictal regional cerebral blood flow and depth recorded interictal spiking in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(1):67-76.
72. Kaminska A, Chiron C, Ville D, Dellatolas G, Hollo G, Cieuta C, Jalin c, Delalande O, Fohlen M, Vera P, Soufflet C, Dulac O. Ictal SPECT in children with epilepsy: comparison with intracranial EEG and relation to postsurgical outcome. *Brain* 2003;126(1):248-260.
73. Lawson A, Cook MJ, Vogrin S, Litewka L, Strong D, Bleasel AF, Bye A.M.E. Clinical, EEG, and quantitative MRI differences in pediatric frontal and temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2002;58(5):723-729.
74. Lemesle M, Berriolo Riedinger A, Touzery C, Guy F, Toubeau M, Crevenat E, Urbinelli R, Osseby G, Brunotte F, Giroud M. Correlation between interictal regional cerebral blood flow and sphenoidal electrodes-recorded interictal spikes in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurol Res* 2000;22(7):674-8).
75. Sarikaya A, Kaya M, Karasalioglu S, Alemdar A, Altun G. Comparison between semiquantitative interictal  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT and clinical parameters in children with partial seizures. *Brain Dev* 1999;21(3):179-83).
76. Oner N, Cermik TF, Alpay M, Turan C, Aladag N, Karasalioglu S.  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO single photon emission computed tomography (SPECT) in both asphyxiated and epileptic children with or without status epilepticus. *J Child Neurol* 2005;20(7):560-5.
77. Oner O, Unal O, Deda G. A case of psychosis with temporal lobe epilepsy: SPECT changes with treatment. *Pediatr Neurol* 2005;32(3):197-200.
78. Jiang T, Gao Y, Fu Y. Clinical research and surgical treatment of posttraumatic epilepsy. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2004;24(4):392-5.
79. Kaminska A. Eligibility for epilepsy surgery in children: review of the literature. *Rev Neurol*



- 2004;160.
80. Chiron C. Functional neuroimaging in children. *Rev Neurol* 2004;160 Spec No 1:5S131-7
  81. Duncan R, Patterson J, Roberts R, Hadley DM, Bone I. Ictal/postictal SPECT in the pre-surgical localization of complex partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:141-148
  82. Berkovic SF, Newton MR, Chiron C, Dulac O. Single photon emission tomography. In: Engel J, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York, NY: Raven Press; 1993:233-244.
  83. Gupta A, Raja S, Kotagal P, Lachhwani D, Wyllie E, Bingaman WB. Ictal SPECT in children with partial epilepsy due to focal cortical dysplasia. *Pediatr Neurol*. 2004;31(2):89-95.
  84. Kuzniecky R. Catastrophic focal epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 4:2-3.
  85. Devous MD, Thisted RA, Morgan GF, Leroy RF, Rowe CC. SPECT Brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. *J Nucl Med* 1998;39:285-293.
  86. Wichert-Ana L, Kato M, Terra Bustamante VC, Velasco TR, Lage JS, Araújo D Jr, Gárrzon E, Iazigi N, Santos AC, Bastos A, Assirati JA, Leite JP, Sakamoto AC. Ictal and interictal SPECT in patients with frontal lobe epilepsy. *Alasbimn Journal* 1999(3): april. Article N° AJ03-3. <http://www.alasbimnjournal.cl/revistas/3/wichert-anaa.htm>
  87. Ho SS, Berkovic SF, Newton MR, Austin MC, McKay WJ, Bladin PF. Parietal lobe epilepsy: clinical features and seizure localization by ictal SPECT. *Neurology* 1994;44(12):2277-84.
  88. Spencer SS, Theodore WH, Berkovic SF. Clinical applications: MRI, SPECT and PET. *Magn Reson Imaging* 1995;13:1119-24.
  89. Spencer SS, Bautista RED. Functional neuroimaging in localization of the ictal onset zone. *Adv Neurol* 2000;83:285-96.
  90. TJ O'Brien, BH Brinkmann, BP Mullan, EL So, MF Hauser, MK O'Connor, J Hung, CR Jack. Comparative study of <sup>99m</sup>Tc-ECD and <sup>99m</sup>Tc-HMPAO for peri-ictal SPECT: qualitative and quantitative analysis *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:331-339).
  91. Duncan R, Patterson J, Hadley D. Interictal temporal hypoperfusion is related to early onset temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:134-40.
  92. Duncan S, Gillen G, Adams FG, Duncan R, Brodie MJ. Interictal HMPAO SPECT: a routine investigation in patients with medically intractable complex partial seizures. *Epilepsy Res*

- 1992;13:83-7.
93. Rowe CC, Berkovic SF, Austin MC, Saling M, Kalnins RM, McKay WJ, Bladin PF. Visual and Quantitative Analysis of Interictal SPECT with Technetium-99m-HMPAO in Temporal Lobe Epilepsy. *J Nucl Med* 1991;32(9):1688-1694.
  94. Valmier J, Touchon J, Daures P. Correlations between cerebral blood flow variations and clinical parameters in temporal lobe epilepsy: an interictal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1306-11.
  95. Brier JI, Mullani NA, Thomas AB. Effects of duration of epilepsy on the coupling of metabolism and blood flow in complex partial seizures. *Neurology* 1997;48:1047-53.
  96. Natsume J, Watanabe K, Tadokoro M. Widespread glucose hypometabolism in patients with hippocampal atrophy: evaluation with <sup>18</sup>F-FDG PET. *J Epilepsy* 1997;10:155-60.
  97. Theodore WH, Fishbein D, Dubinsky R. Patterns of cerebral glucose metabolism in patients with partial seizures. *Neurology* 1988;38:1201-6.
  98. Avery RA, Zubal IG, Studholme C, Slawski J, Corsi M, Spencer D.D., Spencer SS. Interictal <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT in temporal lobe epilepsy: relation to clinical variables. *Epilepsia* 2001;42(7):869-874.
  99. Weiss EM, Deisenhammer EA, Hinterhuber H, Marksteiner J. Gender differences in cognitive functions. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2005 Oct;73(10):587-95.
  100. Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK. Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. *Biol Psychiatry.* 2007 Oct 15;62(8):847-55.
  101. Shywitz BA, Shywitz SE, Pugh KR. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* 1995;373:607-9.
  102. Strauss E, Hunter M, Hermann BP. Differential rates of age of seizure onset between sexes and hemispheres? *J Int Neuropsychol Soc* 1997;3:428-34.
  103. Gaillard WD, Zeffiro T, Fazilat S. Effect of valproate on cerebral metabolism and blood flow: an <sup>18</sup>F-2-deoxyglucose and <sup>15</sup>O water positron emission tomography study. *Epilepsia* 1996;37:515-21
  104. Theodore WF, DiChiro G, Margolin R et al. Barbiturates reduce human cerebral glucose

- metabolism. *Neurology* 1986;36:60-4, Theodore WH, Bromfield E, Onorati L. The effect of carbamazepine on cerebral glucose metabolism. *Ann Neurol* 1989;25:516-20,
105. Theodore WH, Bairmian D, Newmark ME et al. The effect of phenytoin on human cerebral glucose metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:315-20.
106. Topuzovic N, Bajc M, Cvitanovic Lj, Topuzovic D, Rusic A, Karner I, Ivancevic D. Regional cerebral perfusion in children with epilepsy assessed by <sup>99m</sup>Tc-hexamethylpropylene aminooxime and SPECT. *CMJ* 1993;34(1)43-48.
107. Ohta H, Ohtsuka Y, Tsuda T et al. Prognosis after withdrawal of antiepileptic drugs in childhood-onset cryptogenic localization-related epilepsies, *Brain Dev* 2004;26:19–25.
108. Sillanpaa M, Jalava M, Kaleva O et al., Long-term prognosis of seizures with onset in childhood, *N Engl J Med* 1998;338:1715–1722.
109. Geelhoed M, Boerrigter AO, Camfield P et al. The accuracy of outcome prediction models for childhood-onset epilepsy, *Epilepsia* 2005;46:526–1532,
110. Berg AT, Shinnar S, Levy SR et al., Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy, *Epilepsia* 2001;42:1553–1562.
111. Čuturić N. RTČ Razvojni test Čuturić, ljestvica psihičkog razvoja male djece. Ljubljana: Zavod za produktivnost dela. 1988.
112. Mayes SD, Calhoun SL. Similarities and differences in Wechsler Intelligence Scale for Children--Third Edition (WISC-III) profiles: support for subtest analysis in clinical referrals *Clin Neuropsychol.* 2004 Dec;18(4):559-72.
113. Hutt ML. *The Hutt Adaptation of the Bender Gestalt Test.* New York: Grune and Stratton, 1985.
114. R. Gjergja, M. Zigman, L. Cvitanovic-Sojat, A. Balenovic, T. Jukic, Z. Kusic. Evaluation of Regional Cortical Brain Perfusion with <sup>99m</sup>TcHMPAO SPECT in Children with Epilepsy and Headache. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(Suppl ): P296.
115. Voelk KE, Gerber S. *Using SPSS for Windows: Data Analysis and Graphics*, 1st edition, Springer-Verlag New York, Inc. Secaucus, USA, 1999.
116. McGlone J. Sex differences in the cerebral organization of verbal functions in patients with unilateral brain lesions. *Brain* (1977), 100,775-793.

117. Savic I, Engel J. Sex differences in patients with mesial temporal lobe epilepsy J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1998;65;910-912.
118. Theodore WH, Kelley K, Toczek MT, Gaillard WD. Epilepsy duration, febrile seizures and cerebral glucose metabolism. Epilepsia. 2004 Mar;45(3):276-9.
119. Harvey AS, Grattan-Smith JD, Desmond PM, Chow CW, Berkovic SF. Febrile seizures and hippocampal sclerosis: frequent and related findings in intractable temporal lobe epilepsy of childhood. Ped Neurol 1995;12(3):201-206.
120. Urbach H, Sassen R, Soeder BM, Flacke S, Becker A, Bien CG. Serial MRI in Patients with Acquired Hippocampal Sclerosis. Clinic Neuroradiol 2006;16(1):47-52.
121. Aydin M , Kabakus N, Balci TA, Ayar A. Correlative study of the cognitive impairment, regional cerebral blood flow, and electroencephalogram abnormalities in children with Down's syndrome Int J Neurosci. 2007;117(3):327-36.
122. Altiay S, Kaya M, Karasalihoglu S, Gultekin A, Oner N, Biner B. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO brain perfusion single-photon emission computed tomography in children with Down syndrome: relationship to epilepsy, thyroid functions, and congenital heart disease. J Child Neurol. 2006;21(7):610-4.
123. Lappalainen R, Liewendahl K, Sainio K, Nikkinen P, Riikonen RS. Brain perfusion SPECT and EEG findings in Rett syndrome. Acta Neurol Scand. 1997;95(1):44-50.
124. Yacubian EM, Marie SK, Valério RM, Jorge CL, Yamaga L, Buchpiguel CA Neuroimaging findings in Rasmussen's syndrome. J Neuroimaging. 1997;7(1):16-22.
125. Hara M, Takahashi M, Kojima A, Shimomura O, Kinoshita R, Tomiguchi S, Taku K, Miike T. Single photon emission computed tomography in children with idiopathic seizures Radiat Med. 1991;9(5):185-9.
126. Silva F, Flores C, Orduña E, Diaz A, Vasquez J. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO brain SPECT in children with attention deficit hyperactivity disorder: comparison of studies before and after treatment. No. 1097, The Journal of Nuclear Medicine, Proceedings of the 42nd Annual Meeting, 246P.
127. Strauss E, Hunter M, Hermann BP, Loring DW, Trenerry MR, Barr WB, Chelune GJ, Perrine

- K, Westerveld M, Wada J. Differential rates of age of seizure onset between sexes and between hemispheres? *J Int Neuropsychol Soc.* 1997;3(5):428-34.
128. Spencer SS. The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia.* 1994;35 Suppl 6:S72-89.
129. Martinez-Lage JF, Valenti JA, Piqueras C, Ruiz-Espejo AM; Roman F, de la Rosa JAN. Functional assessment of intracranial arachnoid cysts with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT: a preliminary report. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(9):1091-7.
130. Arroyo S, Santamaria J. What is relationship between arachnoid cysts and seizure foci? *Epilepsia.* 1997;38:1098-1102.
131. Otsubo H, Hwang PA, Jay V, Becker LE, Hoffman HJ, Gilday D, Blaser S. Focal cortical dysplasia in children with localization-related epilepsy: EEG, MRI and SPECT findings. *Ped Neurol* 1993;9(2):101-7.
132. Johnson RD, Stacey RJ. The impact of new imaging technologies in neurosurgery. *Surgeon.* 2008 Dec;6(6):344-9.
133. Chiron C, Vera P, Kaminska A, Cieuta C, Hollo A, Ville D, Gardin I, Stievenart J L, Dulac O. Ictal SPECT in the epileptic child. Contribution of subtraction interictal images and superposition of with MRI. *Rev Neurol* 1999;155:477-481.
134. Menzel C; Hufnagel A; Grünwald F; Pavics L; Reichmann K; Elger C E; Biersack H J. The relevance of interictal rCBF brain SPECT in temporal lobe epilepsy: diagnostic value and effects of spatial resolution. *Annals Nucl Med* 1995;9(4):215-23.
135. Arts WE, Geerts AT, Brouwer OF. The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome. The Dutch study of epilepsy in childhood, *Epilepsia* 1999;40: 726–734.
136. Shinnar S, O'Dell C, Berg AT. Distribution of epilepsy syndromes in a cohort of children prospectively monitored from the time of their first unprovoked seizure. *Epilepsia* 1999;40: 1378–1383.

137. Meador K, Loring P, Huh K. Comparative effects of anticonvulsants. *Neurology* 1990;40:391-4.
138. Meador K, Loring D. Cognitive effects of antiepileptic drugs. In: Devinsky O., Theodore W, eds. *Epilepsy and behaviour*. New York:Wiley-Liss, 1991:151-70.
139. Theodore WH, AEDs and cerebral glucose metabolism. *Epilepsia* 1988;29:S48-55.
140. Jibiki T, Kido H, Matsuda H, Furuta H, Yamaguchi H, Hisada K. Utility of Quantitative Assessment of Regional Cerebral Blood Flow with I-IMP SPECT: Diffuse Cerebral Hypoperfusion in Medicated Epileptic Patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1993;(47)2: 255-257.
141. Valmier J, Touchon J, Blayac JP, Baldy-Moulinier M. Initiation of carbamazepine therapy in partial epilepsy: a regional cerebral blood flow study. *Epilepsy Res.* 1990;5(3):229-34.
142. Spanaki MV, Siegel H, Kopylev L, Fazilat S, Dean A, Liow K, Ben-Menachem E, Gaillard WD, Theodore WH The effect of vigabatrin (gamma-vinyl GABA) on cerebral blood flow and metabolism. *Neurology.* 1999;53(7):1518-22.
143. Joo Ey, Hong SB, Tae WS, Han SJ, Seo DW, Lee KH, Lee MH Effect of lamotrigine on cerebral blood flow in patients with idiopathic generalised epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(6):724-9.
144. Liu RS, Yiu JH, Su MS, Chang CP, Yu SM, Liao SQ, Yeh SH. The influence of antiepileptic drugs on glucose on glucose metabolism of cerebellum. *J Nucl Med* June 1999; 40.

## 10. ŽIVOTOPIS

**Romana Gjergja Juraški, r. 12.09. 1968. u Kninu**

1982.-1986. Klasična gimnazija u Zagrebu

travanj 1994. godine - promocija na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu

1994.-1997. staž i sekundarijat u KB "Sr. Milosrdnice".

Rujan 1997. položen državni ispit na Ministarstvu zdravstva (Hrvatska liječnička licenca).

1997.-1999. Sudjelovanje u radu međunarodnog projekta EUROCAT (European Registry of Congenital Anomalies and Twins), Klinika za dječje bolesti, Zagreb.

1998.-1999. Klinički poslijediplomski studij "Zaštita majke i djeteta"

1999.-2003. Specijalizacija iz kliničke pedijatrije Klinike za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva.

2000-2001. Znanstveni poslijediplomski studij «Medicinske znanosti»

Svibanj 2002. Obranjen znanstveni magistarski rad pod naslovom: «*Evaluacija* prenatalne ultrazvučne dijagnostike anomalija trbušne stijenke u 19 europskih regija».

Srpanj 2003. - položen specijalistički ispit iz pedijatrije.

Od rujna 2003. zaposlena na Odsjeku dječje neurologije Klinike za pedijatriju, KB Sestre milosrdnice.

2004. -završen poslijediplomski tečaj "Obojeni doppler i novosti u sonografiji u ispitivanju ekstrakranijske i intrakranijske moždane cirkulacije" te 2005. tečaj trajne izobrazbe «Transkranijnski doppler u dijagnostici moždane smrti».

Od rujna 2007. – subspecijalista pedijatrijske neurologije.

### **Objavljeni znanstveni radovi indeksirani u Current Contents:**

1. Fucic, S. Miskov, D. Zeljezic, N. Bogdanovic, J. Katic, **R. Gjergja**, E. Karellson, M. Gamulin. Is the role of estrogens and estrogen receptors in epilepsy still underestimated? Med Hypotheses. 2009 Jun 1 (Epub ahead of print)

2. **R Gjergja**, F. Stipoljev, T. Hafner, N. Tezak, V. Luzar Stiffler. Knowledge and use of folic acid in Croatian pregnant women – a need for health care education initiative. *Reprod Toxicol* 2006;21:16-20.
3. Busby A, Armstrong B, Dolk H, Armstrong N, Haeusler M, Berghold A, Gillerot Y, Baguette A, **Gjergja R**, Barisic I et al. Preventing neural tube defects in Europe: A missed opportunity. *Reprod Toxicol* 2005;20:393-402.
4. E. Garne, M Haeusler, I. Barisic, **R. Gjergja**, C. Stoll, M. Clementi and the Euroscan Study Group. Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:329-333
5. I Barisic, M. Clementi, M. Haeusler, **R. Gjergja**, J. Kern, C. Stoll and the Euroscan Study Group. Evaluation of prenatal ultrasound diagnosis of fetal abdominal wall defects by 19 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(4):309-316.
6. Tanackovic G., Barisic I., **Gjergja Matejic R.**, Hecimovic S., Pavelic J. The incidence of cystic fibrosis (CF) mutations among patients from Croatia. *Clin Genet* 2000;58:333-335.

**Ostali objavljeni znanstveni i stručni radovi:**

1. Lj. Cvitanović-Šojat, **R. Gjergja** Z. Sabol, T. F. Hajnžić, T. Šojat. Liječenje Westovog sindroma. *Acta Medica Croatica* 2005;59(1):19-29.
2. I. Barisic, E. Garne, M. Clementi, M. Haeusler, **R. Gjergja**, C. Stoll, A. Zuzek, M. Stanojevic, N. Vondracek, Z. Modrusan Mozetic and the Euroscan Study Group. Prenatal ultrasound diagnosis of congenital diaphragmatic hernia – associated malformations, chromosomal abnormalities and pregnancy outcome. *Paediatr Croat* 2002;46:49-54.
3. Barišić I, Petković I, Mrišć S, **Gjergja Matejić R.** Citogenetička i FISH analiza u dječaka sa sindromom 48,XXYY. *Paediatr Croat* 2000;44:65-68.
4. Barišić I, Marušić-della Marina B, Hećimović S, Lujić L, **Gjergja Matejić R.** Epilepsija i EEG zapisi u bolesnika s mutacijom u FMR1 genu. *Paediatr Croat* 1999;43:105-10.