

## The Role of Long-Term Monitoring in Diagnosis and Treatment of Epilepsy and Seizure Mimics

Fereshteh Ghadiri<sup>1\*</sup>, Ali Gorji<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Epilepsy Research Center, Department of Neurology and Neurosurgery, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Germany

<sup>4</sup>Department of Neuroscience, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: 18 Feb 2017

Article Info:

Accepted: 13 May 2017

### ABSTRACT

**Introduction:** Considering the prevalence of epilepsy and its great impact on patients' lives, diverse diagnostic and therapeutic techniques have been developed. Long term monitoring (LTM), simultaneous recordings of seizure attack and electroencephalograms, facilitates achieving definite diagnosis and appropriate treatment. **Conclusion:** Therefore, understanding the foundations of this technique helps neurologists and other interested parties to apply it appropriately.

### Key words:

1. Electroencephalography
2. Seizures
3. Epilepsy

\*Corresponding Author: Fereshteh Ghadiri

E-mail: [fe.ghadiri@gmail.com](mailto:fe.ghadiri@gmail.com)

## نقش مانیتورینگ طولانی مدت در تشخیص و درمان صرع و تشنج

فرشته قدیری<sup>۱\*</sup>، علی گرجی<sup>۲،۳،۴</sup><sup>۱</sup>دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران<sup>۳</sup>مرکز تحقیقات صرع، گروه نورولوژی و جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه مونستر، مونستر، آلمان<sup>۴</sup>گروه علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

## اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۲۳ اردیبهشت ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۳۰ بهمن ۱۳۹۵

## چکیده

**مقدمه:** با توجه به شیوع صرع و تأثیر زیاد آن بر زندگی بیماران، روش‌های مختلف تشخیصی و درمانی توسعه یافته‌اند. مانیتورینگ طولانی مدت، ثبت هم‌زمان حمله تشنج و نوار مغزی، رسیدن به تشخیص قطعی و درمان مناسب را تسهیل می‌کند. **نتیجه‌گیری:** بنابراین درک مبانی این روش به متخصصین بیماری‌های داخلی مغز و اعصاب و سایر گروه‌های علاقمند کمک می‌کند که به طور مناسب آن را به کار گیرند.

## کلید واژه‌ها:

۱. نوار مغزی
۲. تشنج
۳. صرع

\* نویسنده مسئول: فرشته قدیری

آدرس الکترونیکی: fe.ghadiri@gmail.com

## مقدمه

در روش بیمارستانی، جهت یافتن کانون دقیق تشنج جهت ارجاع بیمار به جراح، در فاز اولیه با استفاده از روش‌های غیر تهاجمی شامل الکترودهای سطحی و نوار مغزی از روی اسکالپ وجود تشنج فوکال تأیید و موارد مناسب جراحی شناسایی می‌شوند. در فاز دوم جهت لوکالیزاسیون دقیق در روش‌های نیمه تهاجمی از الکترودهای اکسترانکریانیال بازال<sup>۵</sup> مانند اسفنوییدال<sup>۶</sup> و در روش تهاجمی از الکترودهای اینترانکریانیال<sup>۷</sup> (اپیدورال<sup>۸</sup>، ساب‌دورال<sup>۹</sup> و عمقی) استفاده می‌شود (۸). تعیبه الکترودهای اینترانکریانیال در اتاق عمل توسط جراح اعصاب با نظارت متخصص بیماری‌های داخلی مغز و اعصاب<sup>۱۰</sup> مسئول صورت می‌گیرد. برای انجام روش‌های نیمه تهاجمی مانند استفاده از الکترودهای اسفنوییدال نیازی به اتاق عمل نمی‌باشد و در کلینیک قابل انجام است.

در ضمن اهمیت بررسی بالینی علایم توسط مانیتورینگ دایم ویدیویی در راستای تطابق شرح حال بیمار، علایم بالینی و نوار مغزی و در نتیجه کمک به افتراق تشنج حقیقی و لوکالیزاسیون دقیق‌تر ضایعه بر هر آشنای این زمینه واضح است. تصویر ۱ امکان تطبیق علایم بیمار با نوار مغزی و نوار قلب را به وضوح نشان می‌دهد. همین‌طور زمان خواب و بیداری و فعالیت‌های خاص مانند جویدن به افتراق تغییرات طبیعی و آرتیفکت‌ها از پاتولوژی‌ها کمک می‌نماید.

## افتراق تشنج از سایر حالات مشابه

اصطلاح (PNES)<sup>۱۱</sup> به یکی از مقلدین مهم تشنج اطلاق می‌شود که در آن، فرد بدون وجود دیس‌شارژهای الکتریکی غیر طبیعی در بافت مغز دچار حملات ناگهانی رفتارهای غیر عادی می‌شود. قبلاً نام‌هایی چون هیستری و تشنج کاذب<sup>۱۲</sup> جهت آن به کار می‌رفته است. زمینه این مشکل معمولاً اختلالات روانپزشکی است و گاه تردید بسیاری را در تشخیص و نحوه مدیریت بیمار ایجاد می‌نماید. تخمین زده می‌شود حدود ۳۰ درصد موارد مقاوم تشنج بستری در بخش‌های مانیتورینگ مغزی در نهایت مبتلا به PNES بوده‌اند که برخی برای مدت‌های طولانی داروی ضد تشنج دریافت می‌کرده‌اند (۹، ۱۰). همچنین در آمریکا حدود ۲۰-۵ درصد مبتلایان به صرع، طی دوره بیماری خود مبتلا به PNES هم بوده‌اند (۱۱). مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۸ در آمریکا نشان داد سالانه حدود ۹۰۰ میلیون دلار هزینه اضافی طی تشخیص و درمان این مشکل به هدر می‌رود (۱۲). این در حالی است که با استفاده از LTM می‌توان با مشاهده بالینی و انطباق هم‌زمان یافته‌های نوار مغزی موارد PNES را تشخیص داد و از

طبق گزارش به روز رسانی شده سازمان بهداشت جهانی در هر نقطه زمانی حدود ۵۰ میلیون مبتلا به صرع در جهان وجود دارند که حدود سه چهارم آن‌ها در کشورهای با قدرت اقتصادی متوسط و پایین زندگی می‌کنند. آخرین آمار، شیوع این بیماری در کشور ایران را حدود پنج درصد نشان می‌دهد که نسبت به سایر کشورها نرخ بالایی است (۱). از این میزان حدود ۷۰ درصد با درمان‌های دارویی قابل کنترل هستند (۲). طبق تعریف (ILAE)<sup>۱</sup> چنانچه تشنج با دو داروی مناسب با دوز حداکثر درمانی کنترل نشود، تشنج مقاوم به دارو خوانده می‌شود (۳). از سال ۲۰۰۱ پس از یک کارآزمایی بالینی، جراحی نیز به‌عنوان روش درمانی معتبر در درمان موارد مقاوم شناخته شد. به طوری که پس از چند مطالعه با قدرت بالا، پارامترهای بالینی برای انجام جراحی به‌هنگام در مبتلایان به صرع مقاوم توسط انجمن نورولوژی آمریکا پیشنهاد شد (۴).

با توجه به شیوع قابل توجه صرع و تأثیر محسوس آن بر زندگی بیماران، روش‌های تشخیص و درمان آن در طی سالیان در حال پیشرفت بوده‌اند. مانیتورینگ طولانی‌مدت (LTM)<sup>۲</sup> به روشی اطلاق می‌شود که در آن فرد مشکوک به مشکلات پاروکسیمال مشابه تشنج، برای مدت مشخصی که معمولاً چند روز است، تحت بررسی الکتروانسفالوگرافیک قرار می‌گیرد. معمولاً از بررسی ویدیویی علایم نیز کمک گرفته می‌شود. با توجه به هزینه‌های قابل توجه، مطالعات مختلفی بر روی هزینه اثربخشی این روش انجام شده است. دست آخر، ILAE بر سودبخشی آن در تشخیص و درمان بیماران مشکوک به تشنج مهر تأیید زد (۷-۵). با توجه به گسترش موارد استفاده از LTM، برای آشنایی بیشتر ابتدا به بررسی روش و سپس به کاربردهای آن در علوم اعصاب می‌پردازیم.

## تقسیم‌بندی و روش‌های انجام LTM

روش‌های انجام LTM را می‌توان از دو منظر متحرک<sup>۳</sup> / بیمارستانی<sup>۴</sup> و غیر تهاجمی / نیمه تهاجمی / تهاجمی تقسیم‌بندی نمود. در روش متحرک دستگاه ثبت نوار مغز به فرد متصل است و فعالیت‌های طبیعی روزانه را دارد و پس از طی دوره معینی، داده‌های ثبت شده توسط پزشک بررسی می‌شوند. از ایرادات آن عدم امکان کاهش داروهای بیمار جهت رویت تشنج (به علت وجود خطرات احتمالی)، آرتیفکت‌های بیشتر نسبت به مدل بیمارستانی و ناآشنایی بیمار با روش اصلاح الکترودها در صورت وجود اشکال می‌توان اشاره کرد.

<sup>1</sup> International league against epilepsy

<sup>2</sup> Long term monitoring

<sup>3</sup> Ambulatory

<sup>4</sup> Hospital-based

<sup>5</sup> Extra cranial Basal

<sup>6</sup> Sphenoidal

<sup>7</sup> Intracranial

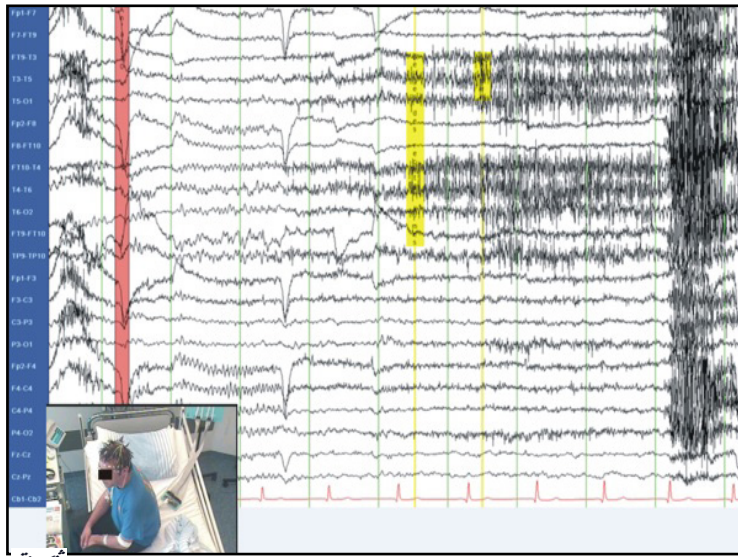
<sup>8</sup> Epidural

<sup>9</sup> Subdural

<sup>10</sup> Neurologist

<sup>11</sup> Psychogenic non-epileptic seizure

<sup>12</sup> Pseudoseizure



تصویر ۱- نمایشی از صفحه مانیتورینگ مغزی، نشانگر امکان تطبیق علایم و نوار مغزی در بخش صرع کلینیک مونستر آلمان.

متنوع تشنج می‌تواند راهگشای مشکلات بیمار باشد. البته شاید مسئله هزینه مطرح شود اما چنان‌که قبلاً اشاره شد مطالعات هزینه‌آفرینشی بر کارایی مناسب این راه حل صحه گذاشته‌اند (۶).

بحث مهم دیگر در این زمینه تشخیص و مدیریت استاتوس اپیلتیکوس<sup>۱۵</sup> است که از اورژانس‌های نورولوژی محسوب می‌شود. آمارها نشان از مفید بودن گرفتن نوار مغزی طولانی در تشخیص به موقع و پیگیری روند درمان در بیماران بدحال دارند. یک نکته حائز اهمیت این جاست که بیماران کمایی در موارد زیادی نیاز به بررسی بالای ۲۴ ساعت جهت تشنج در نوار مغزی دارند (۱۶). از سوی دیگر، پس از تشخیص استاتوس اپیلتیکوس برای تعیین پروتکل درمانی و پیگیری پاسخ به درمان علاوه بر معیارهای بالینی نیاز مبرم به مانیتورینگ الکتروانسفالوگرافیک جهت اطمینان کامل از سرکوب فعالیت تشنجی وجود دارد (۱۷).

#### یافتن کانون تشنج

امروزه جراحی، به یکی از درمان‌های مورد علاقه در درمان تشنج‌های مقاوم به دارو بدل شده است. هدف جراحی خارج کردن منطقه مولد تشنج یا قطع ارتباط آن با سایر نقاط مغز و در عین حال حفظ سایر مناطق خصوصاً تکلم است (۱۸). در رابطه با منطقه مولد چندین ترم وجود دارد:

- منطقه تحریکی<sup>۱۶</sup>: منطقه‌ای از قشر که اسپایک‌های اینترایکتال در نوار مغز ایجاد می‌کند.
- منطقه شروع تشنج<sup>۱۷</sup>: منطقه‌ای از قشر که تشنج از آن‌جا آغاز می‌شود و ممکن است آنقدر کوچک یا

آسیب‌های متعاقب تشخیص غلط مانند تجویز نابجای دارو، دامن زدن به مشکلات بیمار و تحمیل هزینه‌های قابل توجه به شخص و سیستم درمانی اجتناب نمود (۱۳). طبق مرور سیستماتیک انجام شده در سال ۲۰۰۵، هیچ روشی در این زمینه از نظر کارآمدی با LTM قابل مقایسه نیست (۱۴).

از تشخیص‌های دیگر قابل افتراق از تشنج، می‌توان به گیجی شدید<sup>۱۳</sup> و اختلالات هذیانی، میگرن، سنکوپ، اختلالات خواب مانند ناکولپسی<sup>۱۴</sup> اشاره کرد که اهمیت کاربرد این روش در کنار سایر روش‌های تشخیصی قابل توجه است (۹، ۱۵). چنان‌که در مطالعه Yogarajah و همکارانش، در ۷۰ درصد موارد ارجاعی جهت تشخیص، انجام LTM اطلاعات مفیدی در سطح تغییر یا تصحیح تشخیص به دست داد (۶).

#### طبقه‌بندی و کنترل تشنج

حساسیت نوار مغزی معمولی در تشخیص تشنج بین ۲۵ تا ۵۶ درصد متغیر است. البته میزان اختصاصی بودن حدود ۷۰ تا ۹۰ درصد است (۱۵). به این صورت است که تشخیص دقیق نوع تشنج گاه به معضلی برای پزشک معالج بدل می‌گردد. با استفاده از بستری کردن بیمار برای مدت قابل تنظیم، مشاهده زنده و ثبت رفتارهای تشنجی و بررسی هم‌زمان نوار مغزی می‌توان نوع تشنج را با دقت بیشتری مشخص کرد و رویکرد درمانی مناسبی را در پیش گرفت. همچنین بیماران ممکن است به انواع مختلفی از تشنج مبتلا باشند که بستری طولانی می‌تواند آشکارکننده آن‌ها نیز باشد. خصوصاً در موارد مقاوم به دارو، یافتن علت مانند عدم مصرف صحیح دارو، PNES، کانون‌های مختلف یا انواع

<sup>13</sup> Delirium

<sup>14</sup> Narcolepsy

<sup>15</sup> Status epilepticus

<sup>16</sup> Irritative zone

<sup>17</sup> Seizure onset zone

که با نشانگان بالینی و نوار مغزی از روی اسکالپ تعیین می‌شود) تعبیه می‌گردد و با لوکالیزاسیون دقیق به بهبود نتایج عمل کمک شایانی می‌نمایند (۲۰). البته مانند تمام روش‌های تهاجمی عوارضی مانند خونریزی، عفونت و عوارض عمومی جراحی وجود دارند که با استفاده از پروتکل‌های دقیق‌تر مانند کنترل عفونت و تغییر سایز الکترودها تا حدود قابل توجهی کاهش داشته‌اند (۲۱، ۲۲) اما همچنان باید به محدودیت این روش به علت پوشش منطقه محدودی از قشر و وجود آرتیفکت از نواحی مجاور دقت داشت (۲۳).

در نهایت البته باید به روش‌هایی مانند (SPECT)<sup>۱۹</sup>، (PET)<sup>۲۰</sup>، (fMRI)<sup>۲۱</sup> و (MEG)<sup>۲۲</sup> اشاره کرد که آن‌ها نیز برای لوکالیزاسیون محل تشنج به کار می‌روند. این روش‌های غیر تهاجمی به تعیین نقشه مغز و نواحی مهم در ایجاد تشنج و انتشار آن کمک می‌کنند و بر اساس در دسترس بودن و هزینه و دقت در مراکز مختلف به‌عنوان روش‌های تکمیلی به تیم پزشکی در انجام هرچه مؤثرتر و کم‌خطرتر جراحی برای حذف کانون تشنج یاری رسانند (۲۴).

### نتیجه‌گیری

روش‌های نوینی چون LTM روز به روز جایگاه مستحکم‌تری در زمینه تشخیص و درمان تشنج و سایر حالات مشابه پیدا می‌کنند. از همین رو لازم است متخصصین امر توجه کافی به راه‌اندازی و گسترش استفاده از این روش‌ها مبذول دارند چرا که در غیر این صورت بیماران را از یک کمک بزرگ بی‌خطر محروم داشته‌اند.

عمقی باشد که برای تعیین محل دقیق آن نیاز به الکترودهای اینتراکرانیاال پیدا شود.

• منطقه مولد تشنج<sup>۱۸</sup>: منطقه‌ای که برای ایجاد تشنج لازم است. این منطقه ممکن است از منطقه شروع تشنج کوچک‌تر باشد که در این صورت با خروج منطقه شروع تشنج، بیمار بدون تشنج خواهند ماند. از سوی دیگر ممکن است ناحیه بالقوه اپیلپتوژن وجود داشته باشد که در این صورت پس از جراحی مجدد، بیمار دچار تشنج از نواحی باقی مانده خواهد شد. پس شناسایی دقیق این منطقه در نتیجه عمل جراحی بسیار مهم است (۱۸).

با توجه به حساسیت این روش در عملکرد نواحی مختلف مغز، برای تضمین موفقیت لازم است با استفاده از روش‌های دقیق و معیارهای بالا، محل تشنج مشخص و در مورد سود و زیان جراحی تصمیم‌گیری شود (۱۹). در این راستا علاوه بر روش‌های تصویربرداری، LTM راهکار مناسبی است. علاوه بر تأیید وجود تشنج، با استفاده از تحت نظر گرفتن طولانی می‌توان کانون‌های مختلف تشنج را تا حدود قابل توجهی شناسایی کرد و در کنار یافته‌های تصویربرداری و آزمون‌های روانشناختی موارد مناسب برای جراحی را شناسایی نمود (۹).

باید توجه داشت که با همه این تمهیدات در مواردی تعیین نقشه دقیق کانون تشنج و میزان هم‌پوشانی آن با مراکز مهم قشر مقدور نیست. در این صورت، چنان چه پیش‌تر توضیح داده شد از روش‌های تهاجمی الکترودهای اینتراکرانیاال استفاده می‌شود. این الکترودها در اتاق عمل توسط جراح در نزدیکی منطقه مشکوک

### منابع

1. Sayehmiri K, Tavan H, Sayehmiri F, Mohammadi I, K VC. Prevalence of epilepsy in iran: a meta-analysis and systematic review. *Iran J Child Neurol*. 2014; 8(4): 9-17.
2. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012; 78(20): 1548-54.
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*. 2010; 51(6): 1069-77.
4. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology, in association with the American Epilepsy society and the American association of neurological surgeons. *Neurology*. 2003; 60(4): 538-47.
5. Velis D, Plouin P, Gotman J, da Silva FL, ILAE DMC. Subcommittee on Neurophysiology. Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recordings in epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48(2): 379-84.
6. Yogarajah M, Powell HW, Heaney D, Smith SJ, Duncan JS, Sisodiya SM. Long term monitoring in refractory epilepsy: the gowers unit experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(3): 305-10.
7. Flink R, Pedersen B, Guekht AB, Malmgren K,

<sup>18</sup> Epileptogenic zone

<sup>19</sup> Single-photon emission computed tomography

<sup>20</sup> Positron emission tomography

<sup>21</sup> Functional MRI

<sup>22</sup> Magneto encephalogram



- Michelucci R, Neville B, et al. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. international league against Epilepsy: commission report. commission on European affairs: subcommission on European guidelines. *Acta Neurol Scand.* 2002; 106(1): 1-7.
8. Van Loo P, Carrette E, Meurs A, Goossens L, Van Roost D, Vonck K, et al. Surgical successes and failures of invasive video-EEG monitoring in the presurgical evaluation of epilepsy. *Panminerva Med.* 2011; 53(4): 227-40.
9. Benbadis SR, O'Neill E, Tatum WO, Heriaud L. Outcome of prolonged video-EEG monitoring at a typical referral epilepsy center. *Epilepsia.* 2004; 45(9): 1150-3.
10. Salinsky M, Spencer D, Boudreau E, Ferguson F. Psychogenic nonepileptic seizures in US veterans. *Neurology.* 2011; 77(10): 945-50.
11. LaFrance WC, Jr., Benbadis SR. Avoiding the costs of unrecognized psychological nonepileptic seizures. *Neurology.* 2006; 66(11): 1620-1.
12. Martin RC, Gilliam FG, Kilgore M, Faught E, Kuzniecky R. Improved health care resource utilization following video-EEG-confirmed diagnosis of nonepileptic psychogenic seizures. *Seizure.* 1998; 7(5): 385-90.
13. Gedzelman ER, LaRoche SM. Long-term video EEG monitoring for diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014; 10: 1979-86.
14. Cuthill FM, Espie CA. Sensitivity and specificity of procedures for the differential diagnosis of epileptic and non-epileptic seizures: a systematic review. *Seizure.* 2005; 14(5): 293-303.
15. Mohan KK, Markand ON, Salanova V. Diagnostic utility of video EEG monitoring in paroxysmal events. *Acta Neurol Scand.* 1996; 94(5): 320-5.
16. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology.* 2004; 62(10): 1743-8.
17. Bleck TP. Status epilepticus and the use of continuous EEG monitoring in the intensive care unit. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2012; 18(3): 560-78.
18. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain.* 2001; 124(9): 1683-700.
19. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain.* 2005; 128(5): 1188-98.
20. Shah AK, Mittal S. Invasive electroencephalography monitoring: indications and presurgical planning. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014; 17(1): 89-94.
21. Wong CH, Birkett J, Byth K, Dexter M, Somerville E, Gill D, et al. Risk factors for complications during intracranial electrode recording in presurgical evaluation of drug resistant partial epilepsy. *Acta Neurochir (Wien).* 2009; 151(1): 37-50.
22. Rahman Z, Bleasel AF, Bartley M, Dexter M, Galea T, Gill D, et al. Reduced complications from intracranial grid insertion by using a small grid size and a precise protocol during monitoring. *Acta Neurochir (Wien).* 2016; 158(2): 395-403.
23. Sperling MR. Clinical challenges in invasive monitoring in epilepsy surgery. *Epilepsia.* 1997; 38(4): 6-12.
24. Martinkovic L, Hecimovic H, Sulc V, Marecek R, Marusic P. Modern techniques of epileptic focus localization. *Int Rev Neurobiol.* 2014; 114: 245-78.