

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Galvos smegenų navikai ir epilepsija. Literatūros apžvalga ir klinikinio atvejo aprašymas**

**Brain Tumours and Epilepsy. Literature Review and Clinical Case Report**

Lukas Kvaščevičius VI kursas, 8 gr.

**Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Prof. dr. Rūta Mameniškienė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Dalius Jatužis

2023-05-20

Vilnius

Studento elektroninio pašto adresas: lukas.kvascevicius@mf.stud.vu.lt

## TURINYS

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1.    | SANTRAUKA.....   | 3  |
| 2.    | SUMMARY.....   | 4  |
| 3.    | SANTRUMPOS .....   | 5  |
| 4.    | ĮVADAS .....   | 5  |
| 5.    | DARBO TIKSLAS.....   | 7  |
| 6.    | DARBO UŽDAVINIAI .....   | 7  |
| 7.    | LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAS .....   | 8  |
| 8.    | GALVOS SMEGENŲ NAVIKO SUKELTOS EPILEPSIJOS PAGRINDINIAI<br>FIZIOLOGINIAI IR PATOLOGINIAI VEIKIMO MECHANIZMAI ..... | 8  |
| 8.1.  | Kraujotakos ir kraujo-smegenų barjero sutrikimai.....  | 9  |
| 8.2.  | Uždegimas .....  | 9  |
| 8.3.  | Neuroplastiškumo ir neuronų jaudrumo sutrikimas .....  | 10 |
| 8.4.  | Neurotransmiterių funkcijos pokyčiai .....   | 11 |
| 8.5.  | Genetiniai pokyčiai ir molekuliniai navikų markeriai.....  | 13 |
| 9.    | PAGRINDINIAI ŽEMO IR AUKŠTO LAIPSNIO GLIOMŲ PATOGENEZĖS<br>MECHANIZMŲ SKIRTUMAI .....                              | 14 |
| 10.   | PAGRINDINIAI EPILEPTOGENINIAI NAVIKAI IR JŲ RADIOLOGINĖ<br>DIAGNOSTIKA.....  | 15 |
| 10.1. | Ganglioglioma .....  | 15 |
| 10.2. | Disembrioninis neuroepitelinis navikas (DNET) .....  | 16 |
| 11.   | GALVOS SMEGENŲ NAVIKO SUKELTOS EPILEPSIJOS DIAGNOSTIKA.....  | 17 |
| 12.   | GYDYMO TAKTIKOS PARINKIMAS EPILEPSIJOS PRIEPUOLIŲ KONTROLEI<br>19  |    |
| 12.1. | Medikamentinis gydymas.....  | 19 |
| 12.2. | Chirurginis naviko ir naviko sukeltos epilepsijos gydymas .....  | 20 |
| 13.   | ATVEJO APRAŠYMAS.....  | 22 |
| 13.1. | Atvejo aptarimas.....  | 25 |
| 14.   | IŠVADOS .....  | 25 |
| 15.   | LITERATŪROS SĄRAŠAS.....   | 26 |

## 1. SANTRAUKA

Gliomos yra dažniausi pirminiai centrinės nervų sistemos (CNS) navikai, kurie daugiau nei 50% atvejų pasireiškia epilepsijos priepuoliais, iš kurių iki 30% būna rezistentiški medikamentiniam gydymui. Neuroglialiniai navikai (ganglioglioma, disembrioninis neuroepitelinis navikas) sukelia epilepsijos priepuolius daugiau nei 80% atvejų. Epilepsija apsunkina pacientų kasdienį gyvenimą ir lemia prastesnes naviko gydymo išėtis. Nustačius galvos smegenų naviką, taikomas etiologinis gydymas (chirurgija, radioterapija, chemoterapija) kartu su simptominiu medikamentiniu prieštraukuliniu gydymu. Tačiau klinikinėje praktikoje CNS naviko rezekcija vidutiniškai iki 70% sumažina ar panaikina epilepsinius priepuolius, tad šios apžvalgos tikslas - išsiaiškinti, kokiais mechanizmais CNS navikai sukelia epilepsiją, kaip tai galima tiksliau diagnozuoti ir atitinkamai optimizuoti gydymą.

Tumorogenezės ir epileptogenezės mechanizmus bandoma aiškinti per įvairius veiksnus. Makroskopiniame epilepsijos priepuolių atsiradimo lygmenyje svarbus naviko histologinis laipsnis, genetiniai ir molekuliai markeriai bei lokacija smegenyse. Navikai yra tūriniai dariniai, sukeliantys ir antrinius pokyčius smegenyse: kraujotakos ir kraujo-smegenų barjero sutrikimus; uždegimo ir hipoksijos procesus; disbalansą tarp elektrolitų bei neuromediatorių jaudinančiosios ir slopinamosios funkcijų; pačių neuronų jaudrumo sutrikimą. Manoma, kad jie visi kartu nulemia padidėjusį patloginį nervinio audinio ląstelių jaudrumą, spontaninių iškrūvių ir ydingų ratų smegenyse formavimąsi. Neinvaziniai ir minimaliai invaziniai diagnostiniai tyrimai padeda tiksliai nustatyti naviką ir patloginio aktyvumo zonas smegenyse ir taip efektyviau pasiruošti operaciniam gydymui bei optimizuoti naviko šalinimo radikalumą. Radikali naviko šalinimo operacija su aplinkinių audinių rezekcija tiesiogiai koreliuoja su geresnėmis naviko ir epilepsijos kontrolės išėtimis.

Pasirinktas labai retas ir tik 2021 m. Pasaulio sveikatos organizacijos CNS navikų klasifikacijoje atsiradęs pirminis navikas, histologiškai ir naviko metilino bei kariotipo profilio tyrimais patvirtintas 10 mėn. pacientei – infantilinė hemisferinė glioma. Pacientė atvyko su dažnais ir sunkiais epilepsijos priepuoliais. Taikant galvos magnetinio rezonanso tomografijos ir elektroencefalografijos tyrimus pavyko tiksliai nustatyti naviko rezekcijos vietą ir kraštus, sėkmingai pašalinti darinį bei panaikinti epilepsijos priepuolius.

Šioje naratyvioje literatūros apžvalgoje aprašomi galvos smegenų navikų sukeltos epileptogenezės mechanizmai, jos reikšmė diagnostikai bei gydymui ir pristatomas sėkmingai išgydyto labai reto galvos smegenų naviko - infantilinės hemisferinės gliomos - klinikinis atvejis.

**Raktiniai žodžiai:** galvos smegenų navikai; epilepsija; glioma; neuroglialiniai navikai; ganglioglioma; disembrioninis neuroepitelinis navikas.

## 2. SUMMARY

Gliomas are the most common primary tumours in the central nervous system (CNS) that cause seizures in more than 50% of cases and resistance to antiepileptic drug treatment in approximately 30% of cases. This poses a great challenge for the clinician and particularly for the patient since it is associated with poor quality of life and antitumoural treatment results for the patient. When a CNS tumour is diagnosed, etiologic treatment (surgery, radiotherapy, chemotherapy) is needed which can be combined with symptomatic treatment for the seizures. However, tumour resection in reducing postoperative seizures or achieving seizure-freedom is effective in around 70% of cases. Therefore, understanding tumorigenesis and epileptogenesis, improving their diagnostic work-up and optimal treatment could be valuable.

Pathogenesis in brain tumour related epilepsy is complex and unknown to a large extent. To date, proposed mechanisms rely on 1) CNS tumour's histological grade, genetic and molecular markers, location in the brain; 2) tumour's mass effect and secretory function which results in secondary changes: disturbance in blood circulation and blood-brain barrier function; hypoxia and inflammatory processes; dysbalance in functions of electrolytes and neurotransmitters. These factors may contribute to neuronal hyperexcitability and hypersynchronisation which leads to the formation of a vicious cycle in the brain. Using non-invasive and minimally invasive diagnostical tools helps to precisely identify both the tumour and the pathological peritumoural area resulting in a more optimized surgical resection. Radical lesionectomy with extension in some cases is directly related to better tumour and postoperative seizure control outcomes.

Additionally, a rare case report of infant-type hemispheric glioma in a 10-month-old patient is presented. This tumour was recognised as a separate entity by the World Health Organisation CNS tumour classification only in the year 2021. The patient initially presented with severe seizures. Head magnetic resonance imaging and electroencephalogram were performed which showed a large mass in the brain and epileptic activity in the associated area. Excisional biopsy was performed which showed signs of anaplastic glioma at first, but later methylation and specific tumour markers confirmed it to be high-grade infantile glioma. Radical tumour removal was achieved with good tumour and seizure-freedom control results postoperatively.

This narrative review of the literature describes the mechanisms of epileptogenesis induced by brain tumours, its diagnostic and therapeutic implications, and presents a case report of a successfully treated very rare brain tumour - infantile hemispheric glioma.

**Keywords:** brain tumours; epilepsy; glioma; neuroglial tumours; ganglioglioma; dysembryoplastic neuroepithelial tumour.

### 3. SANTRUMPOS

**CNS** – centrinė nervų sistema

**PSO** – Pasaulio sveikatos organizacija

**CBTRUS** - Centrinis smegenų navikų registras Jungtinėse Amerikos Valstijose

**NVI** – Nacionalinis vėžio institutas

**DNET** - disembrioninis neuroepitelinis navikas

**AMPA** - alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolo propiono rūgštis

**NMDA** – N-metil-D-aspartatas

**GABA** - gama aminosviesto rūgštis

**IDH** – izocitrato dehidrogenazė

**MRT** – magnetinio rezonanso tomografija

**KT** – kompiuterinė tomografija

**fMRT** – funkcinė magnetinio rezonanso tomografija

**MRS** – magnetinio rezonanso spektroskopija

**PET** – pozitronų emisijos tomografija

**SPEKT** – vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija

**DTI** - traktografija

**EEG** – elektroencefalograma

**MEG** – magnetoencefalograma

**EcOG** – elektrokortikografija

**SEEG** – stereoencefalografija

**ILAE** – Tarptautinė Lyga Prieš Epilepsiją

**LCM** - lakozamidas

**LTG** - lamotriginas

**LEV** - levetiracetamas

**TPM** - topiramatas

**VPA** - valproinė rūgštis

**ZNS** - zonizamidas

**PER** - perampanelis

**BRV** - brivaracetamas

### 4. ĮVADAS

Galvos smegenų navikų ir epilepsijos primityvi sąveika aprašyta jau XIX amžiaus antroje pusėje (1). Tobulėjant mokslinių tyrimų galimybėms, siekiama įvardinti ląsteliniame, molekuliniam ir genetiniame lygmenyje vykstančius procesus, kurie paaiškintų tumorogenezės ir epileptogenezės

tarpusavio ryšius. Vis dėlto, dabartinis suvokimas apie naviko ir epilepsijos savybes remiasi hipotezėmis, suformuotomis fundamentaliųjų mokslų pagrindu. Terminas „galvos smegenų naviko sukelta epilepsija“ (angl. *brain tumor-related epilepsy (BTRE)*) suvokiamas kaip galvos smegenų naviko sukelti priepuoliai.

Epilepsija apibūdinama kaip galvos smegenų polietiologinė liga, kuriai būdingas ilgalaikis polinkis kilti epilepsijos priepuoliams. Ji yra ketvirtoje vietoje pagal dažnumą tarp neurologinių sutrikimų, paveikianti kas dešimtą žmogų ir bendrai sudaranti apie 65 milijonus atvejų pasaulyje (2). Epilepsijos ligotumas siekia iki 7,60/1000 žmonių, metinis bendras sergamumas – 67,77/100 000 žmonių (3). Lietuvoje 2022 metais iš viso oficialiai užregistruoti 25 038 ligos atvejai (4).

Centrinio smegenų navikų registro Jungtinėse Amerikos Valstijose (CBTRUS) duomenimis, centrinės nervų sistemos (CNS) navikai smegenyse užima pirmą vietą pagal navikų paplitimą vaikų tarpe (0-14 m.), antrą vietą paauglių tarpe (15-19 m.) ir aštuntą vietą suaugusiųjų tarpe (virš 40 m.) (5). Remiantis 2023 m. Nacionalinio vėžio instituto (NVI) Vėžio registro statistiniais duomenimis apie 2017 m. sergamumą ir mirtingumą nuo piktybinių onkologinių ligų Lietuvoje, galvos smegenų navikų sergamumas visose amžiaus grupėse tarp vyrų ir moterų buvo 265 atvejai, iš kurių 225 nustatyti kaip mirties priežastis (6). Tačiau trūksta patikimų statistinių duomenų Lietuvoje bei užsienyje apie žmonių, turinčių CNS naviką ir kartu patvirtintą epilepsiją, paplitimą. Vaikai dažniau serga piktybiniais CNS navikais, suaugusieji – dažniau nepiktybiniais (5). Pirminiai galvos smegenų navikai sudaro apie 1,6% visų neoplazmų (7). Glialiniai navikai yra dažniausi pirminiai galvos smegenų navikai, sudarantys apie 50% atvejų, ir dauguma gliomų turinčių pacientų patiria traukulius. Neretai, ypač vaikams, traukulių priepuolis būna pirmasis simptomas kaip pirminė naviko neurologinė išraiška. Rizika išsivystyti epilepsijai priklauso nuo naviko rūšies ir histologinio tipo. Difuziniai žemo laipsnio CNS navikai (1 ar 2 laipsnio pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) klasifikaciją) sukelia traukulius 60-100 %, aukšto laipsnio navikai (3 ar 4 laipsnio pagal PSO) lemia priepuolius 25-60% atvejų ir sukelia rezistentišką medikamentiniam gydymui epilepsijos formą 10-30% atvejų (8).

Galvos smegenų naviko sukelta epilepsija sudaro 12% įgytos ir 4-10% visų epilepsijos atvejų (9,10). Manoma, kad CNS naviko vieta smegenyse ir histologinis laipsnis lemia skirtingą epilepsijos priepuolių pasireiškimo dažnį. Priepuolius dažniau sukelia supratentoriniai navikai lyginant su infratentoriniais (11). Navikai, apimantys smegenų žievę, sukelia daugiau priepuolių nei augantys požievio sluoksniuose, 56% ir 15%, atitinkamai (12). Smilkininėje (60%), kaktinėje (20%) ir momeninėje (10%) galvos smegenų skiltyse bei limbinėje sistemoje esantys navikai dažniau pasireiškia priepuoliais, lyginant su esančiais pakaušinėje (5%) ar periventrikulinėje (5%) dalyse (13–15). Žemo piktybiškumo (1, ypač 2 laipsnio pagal PSO) tumorai dažniau sukelia epilepsiją nei aukšto piktybiškumo (3 ir 4 laipsnio pagal PSO) navikai (16). Iš žemo laipsnio navikų epileptogeniškiausi

yra gangliogliomos ir disembrioniniai neuroepiteliniai navikai (DNET). Christine Audrey ir bendraautorių meta-analizės duomenimis, epilepsijos priepuoliai būdingi 94 % DNET, 81 % gangliogliomų, 72 % oligoastrocitomų, 65 % oligodendrogliomų ir 63 % žemo piktybiškumo astrocitomų suaugusiems (17). Aukšto laipsnio galvos smegenų navikai pasireiškia epilepsijos priepuoliais rečiau: anaplastinė astrocitoma - 40% ir glioblastoma - 34% atvejų, jų gydymo metu priepuoliai gali pasireikšti 15-20% atvejų (18). Kiti dažnai sutinkami dariniai smegenyse - meningiomos ir galvos smegenų metastazės - epilepsiją kliniškai sukelia vidutiniškai 24 % ir 10-23% atvejų atitinkamai (17,19).

Galvos smegenų navikų sukelti priepuoliai gali būti židininiai be suvokimo sutrikimo, su suvokimo sutrikimu ar išplintantys į abipusius toninius-kloninius traukulius. Kartais pacientams pasireiškia klinikinė ar subklinikinė *epilepsinė* būklė (labiau būdinga piktybiniais CNS navikams), susijusi su didele mirties rizika per artimiausias 30 d. (20–22). Epilepsija labai pablogina pacientų gyvenimo kokybę ir yra susijusi su prastesnėmis naviko gydymo išėjimais (23,24). Pacientams, patyrusiems pirmą naviko sukeltą epilepsijos priepuolį, sekančių priepuolių tikimybė yra labai didelė, todėl būtinas etiologinis CNS naviko gydymas derinant kartu su simptominiu prieštraukuliniu medikamentiniu gydymu. Tyrimai rodo, kad po chirurginio CNS navikų šalinimo priepuoliai nesikartoja 64-82% atvejų, o likusiai daliai priepuoliai atkakliai kartojasi nepaisant skiriamo prieštraukulinio gydymo (25). Todėl kyla klausimas, ar klinikinėje praktikoje galima taikyti tikslesnius diagnostikos ir gydymo metodus, kurie maksimaliai sumažintų pooperacinių epilepsijos priepuolių tikimybę.

## **5. DARBO TIKSLAS**

Remiantis naujausių mokslinių straipsnių duomenimis, parašyti literatūros apžvalgą apie galvos smegenų navikų sukeltos epilepsijos žinomą patogenezę ir jos reikšmę diagnostikos bei gydymo (medikamentinio, chirurginio) kontekste.

## **6. DARBO UŽDAVINIAI**

1. Paieškos sistemose PubMed ir Web of Science surasti tinkamus straipsnius pagal atrinkimo kriterijus (žr. Literatūros paieškos būdas).
2. Nustatyti, kokiais mechanizmais pirminiai CNS navikai veikia aplink esančius smegenų parenchimos komponentus (neuronus, mikroglijos ląsteles) ir sukelia epilepsiją.
3. Atsakyti į klausimą: kodėl žemo piktybiškumo navikai dažniau sukelia epilepsiją nei aukšto piktybiškumo dariniai.
4. Nustatyti labiausiai epileptogeninius navikus ir juos trumpai apibūdinti.

5. Pateikti modernias diagnostikos priemones, taikomas klinikinėje praktikoje, kurios padeda tiksliai nustatyti epilepsijos židinius ir optimizuoti naviko rezekcijos radikalumą.
6. Nustatyti, kokia taktika veiksmingiausia siekiant sumažinti ar išvengti epilepsijos priepuolių po operacijos.
7. Aprašyti retą klinikinį atvejį, iliustruojantį teorinę medžiagą.

## 7. LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAS

Paieškos sistemose PubMed ir Web of Science suvesti raktažodžiai: „brain tumor related epilepsy OR brain tumor AND epilepsy OR gliomas AND epilepsy“. Pasirinkti moksliniai straipsniai pagal įtraukimo ir atmetimo kriterijus.

Įtraukimo kriterijai:

- Ne senesnės nei 10 metų publikacijos anglų kalba;
- Meta-analizės, literatūros ar sisteminės apžvalgos;
- Pilnu tekstu prieinami nemokami straipsniai.

Atmetimo kriterijai:

- Tik santraukos prieinamos;
- Kita užsienio kalba parašytas darbas;
- Atvejų aprašymai;
- Turinio neatitikimas pagal temą.

Papildomai buvo įtraukta 17 originalių mokslinių straipsnių, kurie buvo senesni nei 10 m.

## 8. GALVOS SMEGENŲ NAVIKO SUKELTOS EPILEPSIJOS PAGRINDINIAI FIZIOLOGINIAI IR PATOLOGINIAI VEIKIMO MECHANIZMAI

Galvos smegenų sukeltos epilepsijos patogenezė yra sudėtinga, daugiaveiksni ir iki galo neištirta. Daug dėmesio skiriama aplink naviką esančiais sričiais, kurioje patologiniai elektriniai iškrūviai vyksta dažniau nei pačiame naviko audinyje (12). Šiuo metu patogenezės mechanizmas aiškinamas dvejomis pagrindinėmis hipotezėmis. Pirmoji, *tumorocentrinė*, pabrėžia naviko lokalizacijos smegenyse, histologinio laipsnio ir genetinių žymenų svarbą. Taip pat teigia, kad tūrinis darinys sukelia aplinkinių struktūrų kompresiją dėl masės efekto ir edemos, dėl to didėja intrakranijinis spaudimas, vystosi vietinė išemija ir hipoksija, kurios sąlygoja naviko ir aplinkinio smegenų audinio reorganizavimą (neuronų deaferenciaciją). Antroji, *epileptocentrinė*, nukreipta į naviko gebėjimą sekretuoti tam tikras medžiagas, kurios lemia patologinius procesus auglio mikroaplinkoje. Abi hipotezės epileptogenezės mechanizmą grindžia atsirandančiais antriniais pokyčiais smegenyse: 1) kraujotakos ir kraujo-smegenų barjero sutrikimais; 2) uždegimu; 3)



nenormaliu neuronų jaudrumu; 4) neurotransmiterių funkcijos sutrikimais, ir 5) genetinėmis mutacijomis.

### **8.1. Kraujotakos ir kraujo-smegenų barjero sutrikimai**

Galvos smegenų navikai savo tūriu spaudžia galvos smegenų aplinkinius audinius ir sukelia išeminius pokyčius. Vystosi uždegimas, išemijos metu trūksta deguonies, sutrikdomas neuronų ir mikroglijos metabolinis aktyvumas, atsiranda audinių hipoksija, acidozė, glijos tinimas ir pažeidimas - sukeliama ląstelių žūtis ir pažeidžiamas kraujo-smegenų barjero vientisumas. Kraujo-smegenų barjero pažeidimas gali vystytis dėl pačio naviko savybių, kadangi, manoma, navikas sugeba sumažinti transmembraninių baltymų, tokių kaip kludinas-1 (angl. *claudin-1*), okludinas (angl. *occludin*), raišką bei sekretuoti kraujagyslių endotelio augimo faktorių (angl. *vascular endothelial growth factor (VEGF)* ir tranformuojantį augimo faktorių beta (angl. *transforming growth factor-beta (TGF-β)*)(20). Aukšto laipsnio gliomos turi padidėjusį metabolinį aktyvumą ir pasižymi reliatyviai hipoksine aplinka savo viduje, dėl kurios padidėja hipoksijos sukulto faktoriaus-1 (angl. *hypoxia inducible factor-1 (HIF-1)*) raiška, o tai stimuliuoja VEGF gamybą neoangiogenezei (26). Padidėjęs VEGF išskyrimas, manoma, gali padidinti edemą aplink naviką ir sutrikęs TGF-β signalo perdavimas sumažina pericitų bei endotelio ląstelių adheziją prie kraujagyslių sienelės (20). Pastebėta ir tai, kad kraujo-smegenų barjero pažeidimas tarp navikų vystosi nevienodai: prie žemo laipsnio navikų jis beveik nesutrunka ir išlaiko savo funkciją, o prie aukšto laipsnio – pažeidžiamas vientisumas, ypač naviko centre, tačiau naviko periferijoje kraujo-smegenų barjeras gali priminti nesutrikusį. Tai svarbu gilinantis į naujus diagnostikos ir gydymo būdus, kurių metu naudojamos fluorescuojančios medžiagos (dėl molekulių pasiekiamumo smegenyse) (26).

### **8.2. Uždegimas**

Naviko mikroaplinkoje imunoreaktyvūs astrocitalai, makrofagai ir aktyvios gliomos bei mikroglijos ląstelės išskiria įvairius uždegimo mediatorius - tumoro nekrozės faktorių alfa (TNF-α), interleukiną-1 beta (IL-1β), TGF-β bei metaloproteinazes (MMP2 ir MMP9). Šių medžiagų sukeltas neurouždegimas pažeidžia endotelio ląsteles ir kraujo-smegenų barjero vientisumą - sutrinka laidumas per pažeistą kraujo-smegenų barjerą ir daugiau imuninių ląstelių patenka iš kraujo į CNS. Pats navikas taip pat išskiria interleukiną-6 (IL-6), interleukiną-10 (IL-10), TGF-β, LDH5, galektiną-1 (gal-1) ir prostaglandiną-E, kurie veikia imunosupresiška ir sugeba „perprogramuoti“ infiltruojančias šeimininko imunines ląsteles savo naudai (27). IL-6 ir IL-10 turi imunosupresinį efektą ir veikia prouždegimiškai - slopina dendritinių ląstelių, makrofagų bei T imuninių ląstelių aktyvaciją ir proliferaciją (27). Gal-1 didina T imuninių ląstelių apoptozę, verčia tumoro makrofagus imunosupresiniais M2 tipo ir skatina navikinių ląstelių migraciją. Glioblastomų mikroaplinkoje taip

pat randamos mieloidinės kilmės slopinamosios ląstelės (angl. *myeloid-derived suppressor cells (MDSCs)*), kurios sudaro apie 60% visų gliomą infiltruojančių imuninių ląstelių kiekio. Jos prisideda prie kraujo-smegenų barjero pažeidimo, slopina T bei NK ląstelių funkcijas, lemia naviko progresavimą ir bendrai prastesnius gydymo efektyvumo rezultatus. Kitas svarbias ląsteles, vadinamas makrofagais/mikroglijos ląstelėmis (angl. *glioma-associated macrophages/microglia (GAMs)*), kurių bendras skaičius sudaro iki 30% visos naviko mikroaplinkos, glioblastoma prisitraukia į savo aplinką chemoatraktantų pagalba. GAMs yra mikroglijos ląstelės ir periferiniai makrofagai, kurie per pažeistą kraujo-smegenų barjerą patenka į naviko aplinką, aktyvuojasi, proliferuoja, išskiria įvairius citokinus bei glikoproteinus ir sutrikdydami fiziologinius imunologinius procesus padeda navikui apsisaugoti nuo šeimininko imuninės sistemos bei toliau augti (27). Uždegiminiai veiksniai ne tik dalyvauja onkogenezeje ir naviko supiktybėjimo procesuose, bet lemia padidėjusį nervinių ląstelių jaudrumą. Susidaro ydingas ratas, nes pasikartojantys epilepsijos priepuoliai palaiko patį uždegimą (28–30). Susidariusioje hipoksinėje ir uždegiminėje aplinkoje nervinio audinio ląstelėse prasčiau vyksta genetinio stabilumo užtikrinimas ir DNR pažaidų taisymas – susidaro daugiau potencialių mutacijų. Dėl šių priežasčių vystosi glijos ląstelių membranos pažeidimas → jos tampa laidesnės natrio jonams, depoliarizuojasi, tampa lengviau sujaudinamos, vystosi neuronų patologinio elektrinio aktyvumo sinchronizacija (angl. *neuronal hypersynchronization*) (8,20).

### **8.3. Neuroplastiškumo ir neuronų jaudrumo sutrikimas**

Manoma, kad gliomos sugeba formuoti naujas aksonines sinapses, kurių padidėjęs skaičius sukuria lengviau stimuliuojamų neuronų tinklą (31). Pasiūlyta hipotezė skelbia, kad padidėjusi matrikso metalopeptidazės 9 (angl. *matrix metalloproteinase 9 (MMP-9)*) koncentracija aplink naviką skatina smegenų kilmės pro-neurotrofinio faktoriaus (angl. *pro-brain derived neurotrophic factor (BDNF)*) virtimą į brandų BDNF. Tai padidina tropomiozino receptorių kinazės B aktyvumą, kas tikėtina skatina aksoninį augimą ir šakojimąsi (angl. *axonal branching*) bei ydingų neuronų aktyvinimo mechanizmų susidarymą (32,33).

Normaliomis sąlygomis neuronai ir glijos ląstelės (astrocitai, oligodendrocitai) komunikuoja per plyšines jungtis (angl. *gap junction*) ir transmembraninius baltymus, vadinamus koneksonais ir juos sudarančius koneksinus (angl. *connexins (CX)*). Tokiu būdu elektrinis impulsas plinta elektrotoniškai ir be sinapsinio uždelsimo – sinchroniškai depoliarizuoja kitą ląstelę. Nustatyta skirtinga galvos smegenų ląstelių CX ekspresija: astrocitų - CX43; neuronų - CX26 ir CX32. Epileptogeniškai aktyvioje zonoje aplink žemo laipsnio CNS navikus daugiau randama reaktyvių astrocitų, kurie ekspresuoja CX43, lyginant su normaliu smegenų audiniu. Atrasta, kad žemo laipsnio gliomų ir aplink esančių ląstelių CX43 ekspresija didesnė nei aukšto piktybiškumo gliomų

(astrocitomų) citoplazmoje. Padidėjusi mažo piktybiškumo gliomų ir imunoreaktyvių astrocitų aplink jas CX43 raiška galėtų paaiškinti skirtingus epilepsijos priepuolių pasireiškimo dažnius tarp histologinių variantų ir dalinai atsakyti į klausimą, kodėl žemo laipsnio navikai epileptogeniškesni nei aukšto laipsnio (34).

#### 8.4. Neurotransmiterių funkcijos pokyčiai

Peraugdamos sveiką galvos smegenų audinį gliomos ir dalinai metastazių ląstelės sugeba formuoti mikrotubules tarp neuronų, integruotis ir kontroliuoti savo mikroaplinką per glutamato ir gama aminosviesto rūgšties (GASR, angl. *GABA*) neurotransmiterius sinapsėse. Sutrinka neuromediatorių apykaita: padidėja jaudinanti ir sumažėja slopinanti veikla (35). Mokslinėje literatūroje aprašoma netiesioginė komunikacija per sinapses tarp neuronų ir CNS navikų smegenyse. Manoma, kad netiesioginės jungtys būdingos gliomoms ir krūties vėžio metastazėms, kurios formuoja trigubas jungtis: presinapsines, postsinapsines ir perisinapsines. Įdomu, kad astroцитai fiziologinėmis sąlygomis taip pat formuoja perisinapses: užtikrina abipusę funkcinę komunikaciją ir integraciją su neuronais bei palaiko nervinio impulso perdavimą sinapsėmis. Fiziologiškai, NMDA receptoriai yra lokalizuoti postsinapsinėje membranoje, tačiau trigubose jungtyse jų randama ir sinapsės plyšyje. Tokiu būdu suaktyvinti glutamatu NMDA receptoriai atidaro kalcio kanalus – kalcio jonų daugiau patenka į krūties vėžio metastazės ląsteles ir jos depoliarizuojamos (12). Tuo tarpu meningiomas neformuoja mikrotubulių ir neveikia per glutamato ir GABA receptorius, tad epilepsijos rizika yra mažesnė (36).

##### 8.4.1. Jaudinančios funkcijos sutrikimas:

Navikinės ląstelės geba gaminti ir sekretuoti aminorūgštį glutamatą, pagrindinį CNS jaudinantį neuromediatorių, kurio susikaupia ląstelės išorėje (37). Jis veikia postsinapsinėse membranose esančius jonotropinius (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolo propiono rūgšties (AMPA) ir N-metil-D-aspartato (NMDA)) bei metabotropinius (mGluR) glutamato receptorius autokrininiu ir parakrininiu būdu. Dėl to sukeliama jaudinamieji postsinapsiniai potencialai, atidaromi natrio jonų kanalai,  $\text{Na}^+$  patenka į ląstelės vidų ir neuronai yra depoliarizuojami. Užląstelinio glutamato koncentraciją reguliuoja xc- cistino-glutamato antiporteris (xCT ar xc- sistema), kuris praleidžia cistiną iš ląstelės išorės į vidų vietoj intraląstelinio glutamato tam, kad galėtų iš cistino susidaryti gliutinationas (38). xCT (xc- sistemos) ekspresiją kontroliuoja gliomos ląstelės per epiderminio augimo faktoriaus receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptors (EGFR)*) ir jaudinančių aminorūgščių pernešimo bei reabsorbcijos sistemą (angl. *excitatory amino acid transporter reuptake system (EAAT1 ir EAAT2)*) (39). Nustatytas padidėjęs xCT kiekis gliomose, kurios pašalina glutamatą kaip šalutinį produktą tam, kad galėtų pasisavinti cistiną, esantį ląstelės išorėje, ir gaminti iš jo antioksidacinių

savybių turintį gliutaciono junginį (37). Tai, manoma, padeda navikinėms ląstelėms išgyventi reliatyviai hipoksinėje aplinkoje ir apsaugoti nuo šeimininko imuninės sistemos išskiriamų laisvųjų radikalų bei sukkelto oksidacinio streso (20,37). Astroцитai fiziologinėmis sąlygomis geba adekvačiai atsakyti į padidėjusį glutamato kiekį įjungdami EAAT1 ir EAAT2 sistemą ir grąžindami glutamatą atgal į ląstelių vidų. Augant navikui astroцитai yra pažeidžiami ir negali atlikti šios funkcijos (37). Išemijos sąlygomis, kai trūksta pakankamai energetinių medžiagų, sutrinka glutamato pernešimo sistemos (EAAT) funkcija – daugiau glutamato pašalinama nei reabsorbuojama, todėl glutamato koncentracija naviko mikroaplinkoje didėja. Glutamatas taip pat sumažina EAAT2 ir padidina xc-sistemos aktyvumą. Susidariusi eksitotoksiška glutamato koncentracija sukelia neuronų ir oligodendrocitų (37) apoptozę: daug kalcio jonų patenka į ląsteles, kurie suaktyvina fermentus, ardančius ląstelių membranas, citoskeletą ir DNR (40). Padidėjusiu glutamato kiekiu hiperstimuliuojami jonotropiniai glutamato receptoriai tarp gliomos ir išorinių perinavikinių ląstelių. Neįprasta AMPA ir NMDA receptorių veikla, kaip tam tikras naviko augimo faktorius, skatina gliomos ląstelių proliferaciją ir invaziją į aplinkinius audinius veikdama per mGluR, mitogeno aktyvuotos proteinkinazės (angl. *mitogen-activated protein signal related kinase (MAPK)*), fosfoinozitido-3 kinazės ir proteinkinazės B (angl. *phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT)*) bei rapamicino (angl. *rapamycin (mTOR)*) kelius (41). AMPA receptoriai neuronų sinapsėse greitai perduoda jaudinančius impulsus. AMPA receptoriai sudaryti iš GluR1-GluR4 vienetų, kurių skirtingi deriniai tarp GluR 1 ir GluR 3 ar GluR4 aptinkami gliomose, tačiau dauguma gliomų neekspresuoja GluR2. Dėl šios priežasties glutamato prisijungimas sukelia kalcio jonų srautą į ląstelę per AMPA receptorius, o tai skatina ląstelių judrumą ir invaziją bei depoliarizuoja ląsteles (37). Aktyvuojant PI3K/AKT ir mTOR kelius padidėja sinapsinio baltymo neuroligino-3 (NLGN3) raiška, kas skatina gliomos kamieninių (angl. *precursor cells*) ląstelių diferenciaciją ir auglio vystymąsi (42). Nustatyta, kad pats glutamatas, veikdamas autokriniu ir parakriniu būdu, stimuliuoja gliomos ląstelių proliferaciją (37). Susidaro ydingas ratas: augantis navikas formuoja naujas sinapses, jis daugiau išskiria glutamato, žeidžia aplinkinius neuronus masės efektu ir edema bei eksitotoksine glutamato koncentracija. Visa tai lemia padidėjusį perinavikinio audinio elektrinį judrumą ir predisponuoja didesnę epilepsinio aktyvumo riziką.

#### 8.4.2. Slopinančios funkcijos sutrikimas:

Bandant paaiškinti neuronų jaudrumo sutrikimus CNS, mokslinėje literatūroje rašoma apie įvairių jonų pokyčius. Nustatytos padidėjusios natrio, kalcio, kalio ir geležies (labiau aukšto laipsnio gliomose) ir sumažėjusios magnio jonų koncentracijos užląstelinėje perinavikinėje terpėje, kurios sutrikdo depoliarizacijos ir repoliarizacijos procesus ir, manoma, lemia neuronų spontaninius iškrūvius (13). Tačiau šiuo metu daugiausiai dėmesio susilaukia chloro jonai ir juos reguliuojantis

pagrindinis slopinantis neurotransmiteris GABA. Fiziologinėmis sąlygomis GABA aktyvina greitai (GABA<sub>A</sub>) ir lėtai (GABA<sub>B</sub>) veikiančius receptorius, esančius postsinapsinėje membranoje, kuriuos stimuliuojant sukiamas slopinamasis postsinapsinis potencialas: neigiamas viduląstelinis krūvis ir neuronų hiperpolarizacija. Šiuo metu žinoma, kad žemo laipsnio gliomose aktyvuojama daugiau GABA receptorių nei glioblastomose. Aktyvuoti GABA<sub>A</sub> ir GABA<sub>B</sub> receptoriai atidaro ligandų valdomus membranos kanalus, kurie praleidžia chloro jonus į ląstelės vidų (GABA<sub>A</sub>) ir kalio jonus iš ląstelės (GABA<sub>B</sub>). Chloro homeostazėje taip pat svarbūs specifiški neuronams chloro transporteriai Na-K-Cl kotransporteris 1 (NKCC1) ir chloro bei kalio simporteris 5 (KCC2), kurie praleidžia chlorido anijonus ir palaiko žemą viduląstelinę chloro koncentraciją. Brandžiuose neuronuose KCC2 daugiau išmeta chlorą iš ląstelės, NKCC1 tuo tarpu sumažina arba sustabdo chloro patekimą į vidų (43). Eksitotoksinis glutamato kiekis terpėje aplink naviką slopina GABA neuronų ir KCC2 bei skatina NKCC1 funkciją. Dėl to mažiau chlorido jonų išeina iš ląstelių ir daugiau įeina į ląstelės vidų, todėl kaupiasi ląstelių viduje ir susidaro labiau neigiamas krūvis → hiperpolarizuojamos ląstelės. Dėl šios priežasties GABA neurotransmiteris tampa neaktyvus, sumažėja jo bendra slopinanti ir galbūt net įsijungia stimuliuojanti funkcijos (43–48). Manoma, kad sutrikus viduląstelinio chlorido jonų pasiskirstymui ir GABA aktyvumui įsijungia paradoksinis efektas - gliomos ląstelės dalinasi ir auga (49).

### 8.5. Genetiniai pokyčiai ir molekuliniai navikų markeriai

Mokslinėje literatūroje nagrinėjamas mutacijų *BRAF*, *IDH* ir *PIK3CA* genuose, chromosomos 1p/19q ko-delecijos, MGMT metilinimo, p53 ir ATR-X išraiškų navikuose ryšys su naviko elgesiu ir epilepsijos priepuolių išsivystymo tikimybe (9). BRAF V600E geno mutacija, manoma, skatina tiek naviko progresavimą, tiek sukelia epilepsiją, tačiau prognostinės vertės bendram pacientų išgyvenimui, pooperacinių priepuolių pasikartojimui ar genų terapijos veiksmingumui nustatyti šiuo metu dar negalima ir tam reikalingi didesni bei detalesni tyrimai (50). Izocitrato dehidrogenazės (IDH) mutacijas dažniausiai turi žemo laipsnio gliomos (>80%) arba antrinės glioblastomos (73%) (51). IDH mutuoti navikai grubiai skirstomi į du pogrupius: 1) turintys papildomai 1p/19q kodeleciją ir TERT mutaciją – pagrinde sudaro oligodendrogliomas; 2) turintys p53 ir ATRX mutacijas, be 1p/19q kodelecijos – hipermetilinimo fenotipas, pagrinde astrocitomos, gali būti ir antrinės glioblastomos (12). 1p/19q ko-delecija, IDH, MGMT ir TERT mutacijos turi teigiamos prognostinės vertės, kadangi navikai, turintys jas, lengviau pasiduoda chemoterapiniam gydymui. Šiuo metu nustatyta, kad IDH1/2 mutacijos gliomose didina priešoperacinių priepuolių tikimybę, tačiau ženklios koreliacijos su traukuliais operacijos eigoje ar pooperaciniu periodu nerasta (52,53). Navikuose, turinčiuose IDH1/2 mutacijas (dažnai astrocitoma, oligodendroglioma, glioblastoma), sutrinka izocitrato virtimas į alfa-ketoglutaratą ir alfa-ketoglutarato redukcija iki d-2-hidroksiglutarato (D-2-

HG). Naviko metabolito D-2-HG perteklius skatina naviko progresavimą (54). D-2-HG struktūriškai panašus į glutamatą ir atlieka panašią funkciją - veikia glutamato NMDA receptorių kaip glutamato agonistas. Dėl to pakinta intraląstelinė kalcio jonų homeostazė, slopinama kvėpavimo grandinė mitochondriose, didėja laisvųjų deguonies radikalų koncentracija ir sukeliama eksitotoksinė ląstelių pažeida bei neurodegeneracija (9). D-2-HG taip pat veikia per mTOR kelią, kuris gali būti potencialus epileptogenezės veiksnys (55). MGMT metilinimas, chromosomų 1p/19q ko-delecija, p53 ekspresija, ATR-X genas (pagrindė difuzinėje astrocitomoje), TERT promotoriaus mutacija gliomose nėra susiję su dažnesniu priepuolių atsiradimu ar pasikartojimu (52,53). *PIK3CA* mutuoti navikai (pagrindė glioblastomos) išskiria glipikanus-3 (angl. *glypicans-3*), kurie skatina naujų sinapsių formavimąsi, naviko augimą ir ląstelių jaudrumo padidėjimą (9,56).

## 9. PAGRINDINIAI ŽEMO IR AUKŠTO LAIPSNIO GLIOMŲ PATOGENEZĖS MECHANIZMŲ SKIRTUMAI

Manoma, kad nevienodas epilepsijos priepuolių pasireiškimas tarp žemo ir aukšto laipsnio CNS navikų yra nulemtas skirtingų mechanizmų: pažeidimo vietos, naviko rūšies bei augimo greičio.

Pastebėta, kad žemo piktybiškumo gliomos linkusios atsirasti ir augti neelokventinėse smegenų žievės zonose: oligodendrogliomos pasitaiko dažniau kaktinėse skiltyse, astroцитomos - smilkininėse skiltyse (13). Navikai, atsiradę anksti vystymosi eigoje (angl. *developmental tumors*), dažnai yra siejami su smegenų žievės struktūriniais pokyčiais (pvz.: displazija). Lėtai augdami gerybiniai navikai mechaniškai palaipsniui spaudžia aplinkines struktūras, pertvarko kraujotaką ir integruojasi smegenų žievėje formuodami patologines sinapses. Jų ląstelės gerai diferencijuotos, augdamos išskiria epileptogeniškas medžiagas (neurotransmitterius, uždegimo mediatorius). Tokios reorganizacijos ir integracijos pasekmė – dalinis smegenų žievės funkcinis atskyrimas ir dėl to kilęs nervinio audinio hiperjaudrumas ir hipersinchronizacija (8).

Tuo tarpu aukšto laipsnio CNS navikai pasižymi piktybine eiga, kadangi auga greitai ir sukelia ženklių išeminį ir hipoksinį efektą aplinkiniams audiniams. Taip pat, pastebėta, kad glioblastomos išskiria neurotoksinį glutamato kiekį, kuris kartu su audinių išemija ir hipoksija sukelia nervinių ląstelių žūtį ir tai jau nesuderinama su jokių elektrinių iškrūvių atsiradimu. Tokiu būdu agresyviai besielgiantys navikai pažeidžia smegenų požievis struktūrų tinklą ir visiškai sutrikdo elektrinių impulsų perdavimą. Tačiau ir tarp piktybinių navikų pasireiškia traukuliai, kurie, manoma, susiję su šių navikų polinkiu nekrotizuoti ir kraujuoti, kada išskiriamas epileptogeniškas kraujo yrimo produktas hemosiderinas (57). Reikšmės turi molekuliniai ir genetiniai žymenys: nustatyta, kad IDH mutacijas turintys navikai dažniau pasireiškia epilepsijos priepuoliais.

Proliferuodami ir difuziškai peraugdami nervinį galvos smegenų audinį CNS navikai formuoja naujas aksonines sinapses mikrotubulių pagalba (per glipikanus-3) ir tokiu būdu užtikrina

tiesioginę ir netiesioginę komunikaciją per plyšines jungtis. Tūrinys darinys veikia masės efekto principu, sukelia edemą, išemiją ir pažeidžia kraujo-smegenų barjerą. Pažeidus kraujo-smegenų barjero vientisumą vystosi uždegimas, kurį skatina ir pačios navikinės ląstelės sekretuodamos uždegiminiuosius mediatorius. Uždegiminiai faktoriai padidina nervinių ląstelių jaudrumą, o epilepsiniai traukuliai palaiko uždegimą. Navikinės ląstelės taip pat išskiria glutamatą, kurio neurotoksinė koncentracija autokriniu bei parakriniu būdu veikia AMPA ir NMDA receptorius ir sukelia elektrolitų disbalansą. Tai lemia navikinių ląstelių proliferaciją, padidėjusį neuronų jaudrumą arba jų žūtį. Epileptogeninėse zonose veikiantys parakrininiai faktoriai (neurologinas-3, BDNF) per susidariusias patologines jungtis tiesiogiai stimuliuoja naviko ląsteles ir skatina jų proliferaciją bei invaziją. Augantis navikas toliau ir daugiau pažeidžia aplinkines smegenų struktūras ir išskiria daugiau glutamato. Susidaręs ydingas procesas išreguliuoja bendrą neuroninį tinklą (58).

## **10. PAGRINDINIAI EPILEPTOGENINIAI NAVIKAI IR JŲ RADIOLOGINĖ DIAGNOSTIKA**

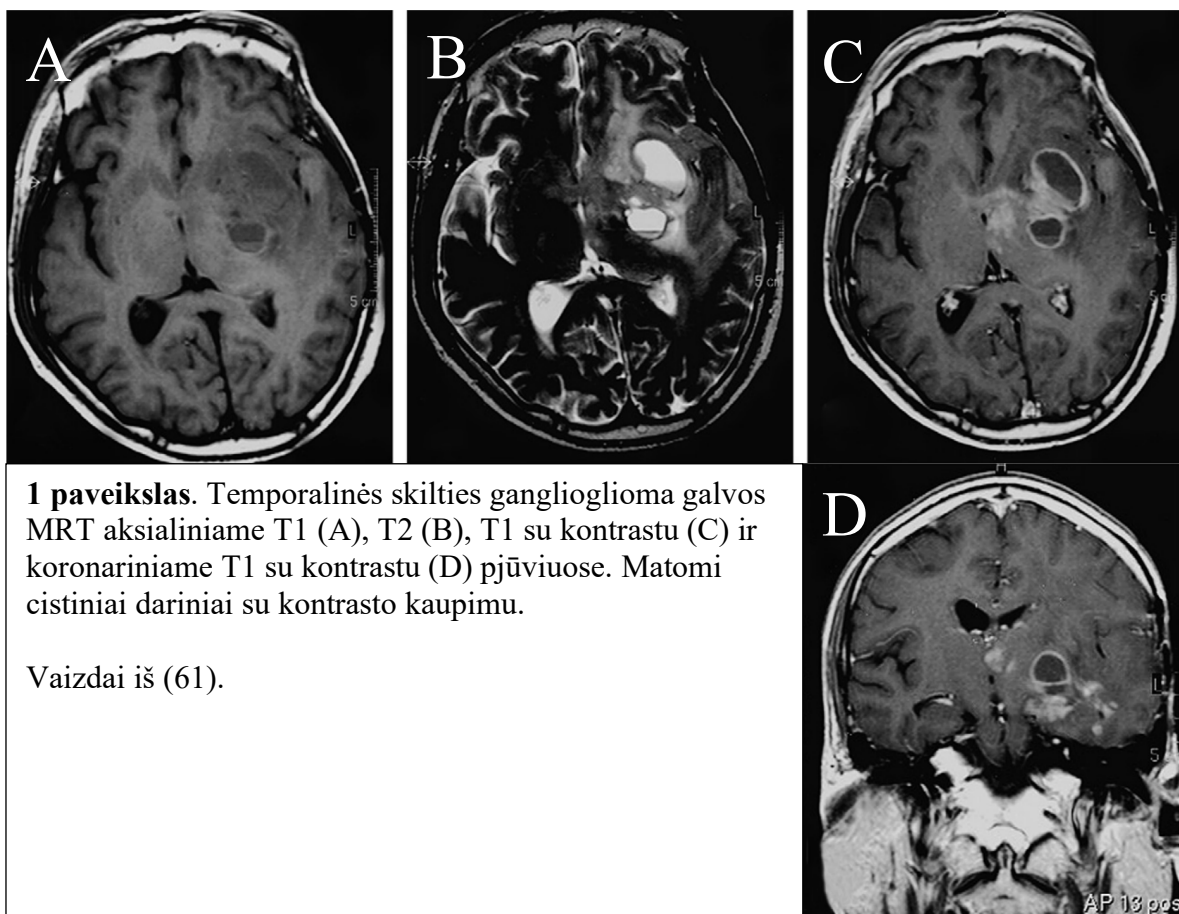
Pagal atnaujintą 2021 m. PSO CNS galvos ir nugaros smegenų navikų klasifikaciją (59), išskirti pagrindiniai dažniausiai epilepsiją sukeliantys neuroglialiniai navikai:

### **10.1. Ganglioglioma**

Tai gerybinis CNS navikas (dažniausiai 1 laipsnio pagal PSO), aptinkamas vyresnių vaikų ir jaunesnių suaugusiųjų smegenų žievėje. Trys iš keturių pacientų, turinčių gangliogliomą, patiria epilepsijos priepuolius, pusė atvejų kliniškai pasireiškia vaistams atsparia epilepsijos forma. Temporo-mezialinė ganglioglioma (apie  $\frac{3}{4}$  susirgimų) sukelia židinius suvokimo sutrikimo priepuolius, kitose smegenų vietose esanti – židinius priepuolius be suvokimo sutrikimo (18). Plitimas į abipusių traukulių priepuolius būdingas apie 30% atvejų (60).

Tiksliausiai pakitimus smegenyse padeda nustatyti magnetinio rezonanso tomografija (MRT) (*Pav. 1*). FLAIR ir T2 sekose ganglioglioma atrodo kaip dalinai cistinis, gerai apribotas hiperintensinio signalo darinys, kuris apie trečdalį atvejų kalcifikuojasi ir kaupia kontrastinę medžiagą. Cistinio komponento kiekis ir dydis priklauso nuo amžiaus. Pastebėta, jog jaunesniems nei 10 m. amžiaus pacientams būdinga didesnė ir labiau išreikšta cistinio komponento dalis. Neretai ganglioglioma yra susijusi su smegenų žievės displazija ir tai diferencijuoti padeda kontrastinės medžiagos kaupimas. Navikai kaupia ją, žievės displazija - nekaupia. Dažniausiai edemos aplink naviką nestebima, tačiau jeigu ji aptinkama – kyla įtarimas dėl supiktybėjimo (60,61). Pastebėta, kad šie navikai dažniausiai auga smilkininėje, momeninėje ar kaktinėje galvos smegenų skiltyse. Ganglioglioma turėtų būti diferencijuojama tarp smegenų žievės displazijos, disembrioninio

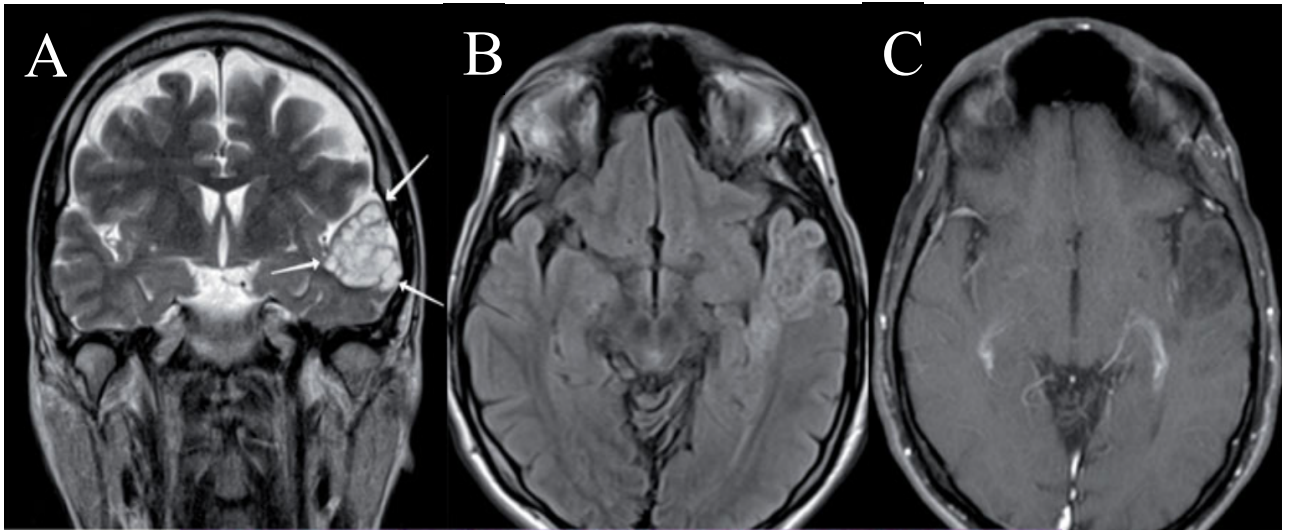
neuroepitelinio naviko (DNET), pilocitinės astrocitomos, pleomorfinės ksantocitomos, gliomos ir neurocisticercozės (14).



## 10.2. Disembrioninis neuroepitelinis navikas (DNET)

Tai gerybinis 1 laipsnio pagal PSO CNS navikas. Dažniausiai pasitaiko smilkininėje, momeninėje bei kaktinėje skiltyse. Kliniškai sukelia vaistams rezistentišką epilepsiją. MRT vaizduose šis navikas turi daugybines, skirtingų dydžių hipotensinio signalo T1 ir hipertensinio signalo T2 bei FLAIR sekose cistas (*Pav. 2*). Kalcinatai MRT vaizduose pasitaiko iki 10% atvejų. DNET labai retai kaupia kontrastinę medžiagą, tačiau jeigu kaupia - tai rodo padidėjusį naviko aktyvumą. Diferencinė diagnostika: smegenų žievės displazija, ganglioglioma, pilocitinė astrocitoma, glioma, neuroepitelinės cistos ir praplėsti perivaskuliniai tarpai (14,60,62).





**2 paveikslas.** Galvos MRT koronariniame T2 (A), aksialiniame FLAIR (B) ir T1 su kontrastu (C) vaizduose. Matomas aiškiai apribotas DNET su daugybinėmis cistomis viršutiniame kairiajame smilkininės skilties vingyje. Kontrasto kaupimo nestebima. Vaizdai iš (62).

## 11. GALVOS SMEGENŲ NAVIKO SUKELTOS EPILEPSIJOS DIAGNOSTIKA

Siekiant nustatyti struktūrinę priežastį galvos smegenyse, paaiškinančią epilepsijos priepuolius, dažniausiai pirmasis ir informatyviausias instrumentinis diagnostinis tyrimas yra galvos MRT T1, T2 ir T1 su kontrastu, DWI, PWI ir FLAIR sekose. Galvos MRT galima derinti su magnetinio rezonanso spektroskopija (MRS), kompiuterine tomografija (KT) ir radionuklidiniais tyrimais (pozitronų emisijos tomografija (PET) ar substrakcinė iktalinė ir interiktalinė fotonų emisijos kompiuterinė tomografija (SPEKT) (angl. *subtraction of ictal and interictal SPECT*)). Radionuklidinių tyrimų metu nustatomos hiperperfuzinės sritys smegenyse, kurias lemia per didelis neuronų aktyvumas. Tai naudinga, kai aiškių struktūrinių pakitimų galvos smegenyse MRT tyrimo metu nerandama. MRT, MRS ir FGD-PET (fluorodeoksi gliukozės radiotraceriu) tyrimais galima pamatyti sutrikusio metabolinio aktyvumo ir reliatyvios hipoksijos zonas naviko ir aplink jį aplinkoje, kuriose stebimas sumažėjęs gliukozės metabolizmas ir padidėjęs laktatų kiekis (13). Epileptogeniškos vietos žievėje taip pat nustatomos pagal sumažėjusį neuronų markerio N-acetilaspargato kiekį, matomą MRS.

Jeigu minėtų tyrimų metu nustatytas navikas elokventinėje zonoje, detalizuoti padeda funkcinė MRT (fMRT) ir traktografija (angl. *diffusion tensor imaging (DTI)*). Traktografija gali padėti išvengti optinės radiacijos (angl. *optic radiation*) pažeidimo smilkininės skilties naviko šalinimo metu. fMRT veikimo principas remiasi kraujo oksigenacijos lygio pokyčiais smegenyse (angl. *blood oxygen level-dependent (BOLD) fMRI*), kurios metu matomi: padidėjęs vietinis smegenų kraujotakos kiekis (rCBV); padidėjusi vietinė smegenų kraujotakos tėkmė (rCBF) ir santykinis oksigenuoto hemoglobino kiekio padidėjimas kapiliariniame ar veniniame kraujyje. fMRT metu galima pamatyti

funkciškai aktyvias sritis atliekant specifines užduotis (nustatomi kalbos, klausos, regos, sensomotorikos, atminties centrai ir jų lateralizacija) ir esant ramybės būsenoje. Būtent ramybės būsenos fMRT yra naudinga diagnozuojant patologinius iškrūvius smegenų žievėje (63).

Epilepsijos diagnostika remiasi nustatytais Tarptautinės Lygos Prieš Epilepsiją (angl. *International League Against Epilepsy (ILAE)*) klinikiniais kriterijais. Jeigu trūksta duomenų galutinei diagnozei, kyla įtarimas dėl kito galimo priepuolio arba naviko vieta smegenyse nekoreliuoja su epilepsijos židiniu ir klinika, tuomet papildomai galima taikyti 2 val. trukmės video elektroencefalogramą (EEG) su NREM I-II miego stadijos EEG. EEG turi matyti epilepsinis smegenų žievės aktyvumas. Nepertraukiama transkranijinė (skalpo) video-EEG yra aukso standartas pirminiam epilepsijos židinių nustatymui: galima stebėti smegenų vietas, iš kur kyla ir kur plinta elektriniai iškrūviai (derinant su klinikiniais simptomais); EEG padeda atskirti epilepsinius priepuolius nuo neepilepsinių, nustatyti sublinikinius priepuolius (sutrikus paciento sąmonei be aiškios priežasties) ir *epilepsinei* būklei monitoruoti gydymo metu. Tačiau šis metodas yra labiau orientacinis (20).

Magnetoencefalografija (MEG) – neinvazyvus būdas nustatyti magnetinį lauką aplink smegenis, kurį sukuria neuronų veikla. MEG veikia šiek tiek tiksliau nei skalpo EEG: rezultatų neiškraipo aplinkinės struktūros (oda, kaukolė, cerebrospinalinis skystis ir smegenys), rodo tikslesnius erdvinės rezoliucijos (angl. *spatial resolution*) rezultatus, taip pat įmanoma analizuoti rezultatus remodeliuojant trijose dimensijose programine įranga. Kaip ir EEG, MEG nustato patologinio neuronų aktyvumo ir elokventines zonas, kas padeda optimizuoti rezekcijos radikalumą. Tačiau MEG yra brangesnis ir technologiškai sunkiau prieinamas metodas, apribojantis jo panaudojimą (64).

Transkranijinė EEG ir kiti neinvaziniai tyrimai (MEG, MRI, PET, SPECT) padeda nustatyti vietas smegenyse, kur tikslinga uždėti intrakranijinius elektrodus ir tiksliau monitoruoti priepuolius prieš naviko ir epilepsinių vietų rezekcijos operaciją. Šis minimaliai invazyvus būdas, vadinamas intraoperatyvine EEG arba elektrokortikografija (EcOG), dažniausiai naudojamas žemo laipsnio pagal PSO CNS navikams su refrakteriška epilepsijos forma. EcOG padeda tiksliau nustatyti epilepsijos pagrindinį židinį pagal aukšto dažnio osciliacijas (angl. *high-frequency oscillations*), gali elektrografiškai nustatyti subklinikinius epilepsijos priepuolius, kurie sunkiai diagnozuojami per operaciją; padeda kuo radikaliau ir tiksliau pašalinti naviką nepažeidžiant aplinkinių svarbių galvos smegenų struktūrų. Kadangi intrakranijinių elektrodų ir juostų, dedamų subduraliai, tinklas padengia didelį smegenų žievės plotą, tad užtikrinama nenutrūkstama EEG, kuri nustato funkcinį žievės žemėlapią ir tai padeda pažymėti elokventines zonas smegenyse tam, kad jos nebūtų pažeistos per operaciją. Intrakranijinė EEG naudinga ne tik epileptogeniškų zonų nustatymui, bet ir padeda nuspręsti naviko ir zonos aplink jį rezekcijos radikalumą. Kadangi navikai dažnai pertvarko smegenų

žievės anatomiją, intrakranijinė EEG taip pat padeda susiorientuoti atipinėse funkcinėse anatomicinėse zonose. EcOG gali būti taikoma ir pooperaciniu periodu siekiant nustatyti likusią patologinio elektrinio aktyvumo sritį smegenyse (65).

Kitas papildomas minimaliai invazyvus metodas - stereoelektroencefalografija (SEEG). Šio tyrimo metu stereotaksiniu būdu elektrodai preciziškai implantuojami į abiejų pusrutulių smegenų parenchimą, kurie skirtingai nei EEG sugeba tiksliau nustatyti elokventines ir epileptogeniškas vietas, esančias giliai smegenyse. Kitas šio metodo privalumas - išvengiama didelė kraniotomija. Dažniausiai SEEG taikoma tuomet, kai patologijos neinvaziniuose diagnostiniuose tyrimuose akivaizdžiai nerandama, nustatyti patologiniai iškrūviai labai arti elokventinės žievės zonos arba kuomet įtariamas daugybinių sričių pažeidimas. SEEG didžiausias privalumas yra tai, kad galima nustatyti galias epileptogenines zonas abiejuose smegenų pusrutuliuose vienu metu. Tačiau SEEG netinkamas mažiems vaikams ir kūdikiams (<2 m.) ir tai techniškai sudėtingesnė procedūra. Panašus metodas yra EEG naudojant subdurinius tinklelius (SDEEG), jo privalumai lyginant su SEEG yra: galima naudoti vaikams ir kūdikiams (<2 m.), geresnis nei SEEG funkcinio smegenų žemėlapiu nustatymas, tikslesnis elokventinės srities ir chirurginio rezekcinio krašto nustatymas. Tačiau SDEEG atlikimas susijęs su dažnesnėmis komplikacijomis nei SEEG. Galimos ir modifikacijos tarp SEEG ir SDEEG (66).

Neuromoksluose atsirado naujas konceptas, vadinamas funkcinų ryšių tinklas smegenyse (angl. *functional network connectivity*), kurį galima pamatyti kombinuojant EEG, MEG ir fMRT tyrimus. Pacientams, turintiems galvos smegenų naviką, pastebėtos padidėjusios žemo dažnio theta diapazono bangos ir sutrikęs mažojo pasaulio tinklas (angl. *small-world network*), kuris, kaip įrodyta, yra gerokai už naviko ribų. Pacientams su epilepsija pastebėti panašūs pokyčiai smegenyse – theta ir delta diapazono bangos. Iš to galima spręsti, kad CNS navikai ir epilepsija turi bendrų bruožų: sutrinka funkciniai ryšiai smegenyse dėl theta bangų ir mažojo pasaulio tinklo funkcionalumo praradimo. Naviko rezekcija sumažina nenormalių theta bangų kiekį, o kartu ir priepuolių dažnį (12).

## **12. GYDYMO TAKTIKOS PARINKIMAS EPILEPSIJOS PRIEPUOLIŲ KONTROLEI**

### **12.1. Medikamentinis gydymas**

Galvos smegenų sukeltos epilepsijos metu pasireiškus pirmajam priepuoliui, kito tikimybė išlieka labai didelė. Tačiau profilaktiškai skirti vaistų epilepsijai gydyti šiuo metu nerekomenduojama (8). Galima individuali monoterapija pagal ILAE rekomendacijas po pirmo traukulių priepuolio (67). Vaisto pasirinkimui naviko histologinis variantas, laipsnis, vieta smegenyse ar molekuliniai žymenys neturi esminės reikšmės. Parenkant preparatą svarbu atkreipti dėmesį į jo farmakokinetines ir

farmakodinamines savybes, vaisto tolerantiškumą ir pašalinį poveikį. Tam tikras sutarimas egzistuoja, jog kepenų fermentų neveikiantys ir nemetabolizuojami citochromo P450 sistemos kepenyse (angl. *non-enzyme inducing*) vaistai (tokie kaip lakozamidas (LCM), lamotriginas (LTG), levetiracetamas (LEV), topiramatas (TPM), valproinė r. (VPA), zonizamidas (ZNS)) turėtų būti skiriami kaip monoterapija dažniau nei kepenų fermentus veikiantys (angl. *enzyme-inducing*) vaistai. Taip yra dėl to, kad vaistai, kurie yra šalinami citochromo P450 sistemos metabolizmo keliu kepenyse, padidina jų metabolinį aktyvumą – dėl šios priežasties mažėja chemoterapinių vaistų navikui gydyti koncentracija kraujyje ir efektyvumas organizme (68).

Šiuo metu galvos smegenų naviko sukeltos epilepsijos medikamentinis gydymas remiasi židininės epilepsijos gydymo gairėmis. Dažniausiai skiriami LEV, VPA, TPM, LTG, kartais LCM (28). LTG, VPA ir TPM yra pirmos arba antros eilės vaistai. Van Breemen M ir kt. straipsnyje rekomenduojama pirma skirti VPA, vėliau pridėti LEV, jeigu efektyvumo neužtenka. Jų derinys veiksmingesnis nei atskiri vaistai (8). Jeigu pirmos eilės gydymas neveiksmingas (pasitaiko iki 60%) ar po naviko rezekcijos priepuoliai kartojasi, galima skirti kitos rūšies vaistą arba pridėti neseniai atrastus (nuo 2016 m.) kepenų fermentų neveikiančius ir nemetabolizuojamus citochromo P450 kepenyse vaistus (perampanelis (PER) ir brivaracetamas (BRV)), kurie gali sumažinti priepuolių pasikartojimo riziką. Kai kurie autoriai nagrinėja galimą PER, kaip AMPA antagonisto, VPA ir LEV priešnavikinį poveikį, tačiau reikalingi didesni kombinuoti tyrimai (9,69). Cenobamato, neseniai patvirtinto vaisto židininei epilepsijai gydyti (FDA nuo 2019 m., EMA nuo 2021 m.), įtaka galvos smegenų navikų sukeltai epilepsijai gydyti dar neišaiškinta ir reikalauja tolimesnių tyrimų. Apibendrinus, CNS navikų sukeltos epilepsijos gydymas vaistais panašus kaip židininės epilepsijos. Kadangi dauguma studijų kol kas tiria vaistų efektyvumą tik preklinikinėse situacijose, ateityje reikalingos perspektyvinės, dvigubai aklos (atsitiktinių imčių) studijos.

## **12.2. Chirurginis naviko ir naviko sukeltos epilepsijos gydymas**

Apie 30% atvejų galvos smegenų naviko sukelta epilepsija yra rezistentiška medikamentiniam gydymui, tad tokiu atveju chirurginė naviko rezekcija, ir kaip pirminis CNS naviko gydymo metodas, gali sukontroliuoti ir, tikėtina, iš viso išgydyti epilepsijos priepuolius.

Tačiau net ir po naviko šalinimo išlieka tikimybė, kad priepuoliai pasikartos, tad reikalinga kuo tikslesnė diagnostika prieš operaciją, jos metu ar pooperaciniame laikotarpyje epileptogeniškų vietų nustatymui ir galimam tolimesniam gydymui. Manoma, kad epileptogeninė zona vidutiniškai nutolusi apie 1-2 mm nuo naviko krašto, tačiau detalesniam įvertinimui reikalinga EEG kombinuojant su intrakranijine EEG, SEEG ar SDEEG per operaciją (8). Pastebėta, kad pacientams, turintiems nustatytą vieną epilepsijos židinį, chirurginis gydymas yra efektyvesnis nei pacientams, kuriems rasti daugybiniai židiniai. Naviko šalinimo operacijos radikalumas tiesiogiai koreliuoja su geromis

gydymo išeimis ir epilepsijos kontrole. DNET ir gangliogliomoms naviko šalinimas būtinas, kadangi šie navikai mažai pasiduoda prieštraukulinių vaistų efektui. Dalinė rezekcija pateisinama, jeigu prieš operaciją yra aiškiai nustatytas elokventinėje smegenų zonoje esantis epilepsijos centras.

Operacijos veiksmingumui ir pooperacinių traukulių kontrolei nustatyti naudojama Engel pasiūlyta klasifikacija, kuri galimas išeitis grubiai suskirsto į keturias klases: I - visiškai nėra priepuolių, arba keli neinvalidizuojantys ankstyvi traukuliai, arba priepuoliai, atsiradę tik nutraukus medikamentinį gydymą; II – reti invalidizuojantys priepuoliai per artimiausių 2 m. laikotarpį; naktiniai priepuoliai; III – bendras paciento būklės pagerėjimas; sumažėjęs priepuolių skaičius ir dažnis (bet ne daugiau nei 2 m. tarpas); IV – nėra bendros paciento būklės pagerėjimo (70).

Bendrai totalinė rezekcija efektyvi iki 87%, o subtotalinė – iki 55% atvejų (71,72). Atsižvelgus į navikų histologinius skirtumus pooperacinis efektyvumas (Engel I-II klasės) šiek tiek skiriasi: neurogliolinių navikų (gangliogliomos, DNET) siekia 70-90%, žemo laipsnio 65-80% ir meningiomų 60-80% atvejų po naviko šalinimo operacijos (18). Mokslinėje literatūroje pasiūlyti žemo laipsnio gliomų palankūs pooperacinių priepuolių kontrolės veiksniai yra: priešoperaciniai židininiai priepuoliai be išplitimo; operacija per artimiausius metus nuo pasireiškimo pradžios; radikalus naviko pašalinimas ir sėkmingas epilepsijos gydymas vaistais (20). Radikalumui užtikrinti galima naudoti EcOG operacijos metu, kuris padeda nustatyti labai greitas neuroninio aktyvumo bangas (angl. *fast ripples*) epileptogeniškuose navikuose ir zonoje aplink juos (73). Kai kurie autoriai siūlo CNS navikų, esančių smilkininėse skiltyse, šalinimą praplėsti ir įtraukti amigdalohipokampektomiją ir priekinę temporalinę kortiektomiją, ypač navikams, kurie auga mezialinėje, o ne lateralinėje temporalinės skilties dalyje. Tokiu atveju pooperacinių priepuolių kontrolės efektyvumas padidėja nuo 79% iki 87% atvejų (18). Optimaliai derinant chirurginį ir medikamentinį gydymą galima pasiekti dar geresnių rezultatų: DNET pavyksta sukontroliuoti 70-100%; gangliogliomas - 60-90%; žemo laipsnio gliomas - 50-85%, tuo tarpu piktybinių navikų pasisekimo rodiklis mažesnis ir svyruoja tarp 40 ir 60 procentų (20).

Radioterapija taip pat gali sumažinti priepuolių dažnumą: mažos apimties studijose su 12 mėn. sekimo periodu pavyko pasiekti didesnę efektyvumą nei 75% (8). Chemoterapija alkalizuojančiais preparatais (temozolomidu, prokarbazinu, lomustinu, vinkristinu) 2 ir 3 laipsnio pagal PSO CNS navikams skiriamas kaip pirminė arba pagalbinė terapija po operacijos ar radioterapijos (18). Chemoterapiniai preparatai pasižymi ir priešepilepsiniu poveikiu: esant gliomai traukulių sumažėja iki 60% ir iki 40% jie iš viso išnyksta (8).

Klinikinėje praktikoje bandoma taikyti fluorescuojančias medžiagas (5-aminolevulino rūgštį (angl. *5-aminolevulinic acid (5-ALA)*), fluoresceino natrio druską (angl. *fluorescein sodium (FLS)*) ir žalią indocianiną (angl. *indocyanine green (ICG)*) navikų sukeltos epilepsijos chirurgijoje. Tačiau pastebėta, kad esant nesutrikusiai kraujo-smegenų barjero funkcijai, šių fluorescuojančių medžiagų

efektyvumas nustatant navikines ląsteles ir rezekcijos kraštus yra ribotas (ypač taikant žemo laipsnio navikams). Fluorescuojančių medžiagų ekstravazacija ir atitinkamai diagnostinis efektyvumas kol kas galimas tik piktybinių CNS navikų kontekste, kadangi kraujo-smegenų barjeras prie piktybinių CNS navikų ir metastazių būna pažeistas, o prie gerybinių CNS navikų medžiagų prieinamumas nedidelis ir netolygiai pasiskirsto (26).

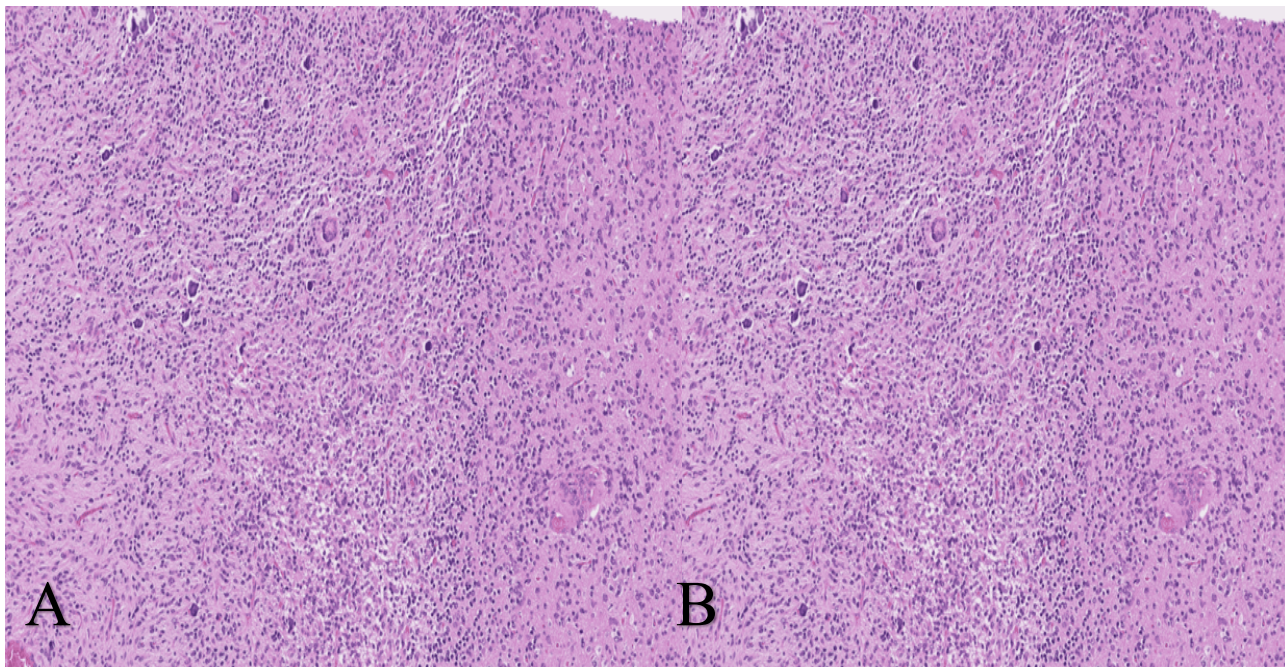
Mažiau populiarus, bet įmanomas metodas – funkcinės rezekcijos operacija pacientui nemiegant (angl. *functional-based resection under awake conditions*). Šios metodikos šalininkas Dufau operacijos metu taikydamas žievės ir požievisio struktūrų vaizdinimo priemones (angl. *cortical and subcortical guided intraoperative awake mapping*), sugeba pasiekti plačią naviko ir epileptogeniškos zonos aplink jį rezekciją. Jis šalina ir baltosios smegenų medžiagos laidus, kuriais, manoma, navikinės ląstelės ir patologiniai iškrūviai taip pat gali plisti. Dufau nenaudoja savo operacijose EcOG ar iktalinės EEG žievės monitoringui, kadangi jo radikali rezekcijos beveik visada apima paviršinę žievės dalį (74).

Klajoklinio nervo stimuliavimas gali būti naudojamas rezistentiškos epilepsijos gydymui. Daviklio implantavimas ir ilgalaikis nervo klajoklio dirginimas 49% pacientų sumažino priepuolių dažnį daugiau nei 50% per 4 mėn. po implantacijos, iš jų apie 5% pacientų priepuoliai išnyko. Praėjus 24-48 mėn. po implantacijos 63% gydytų pagerėjo, iš kurių apie 8% priepuoliai nebesikartojė (75).

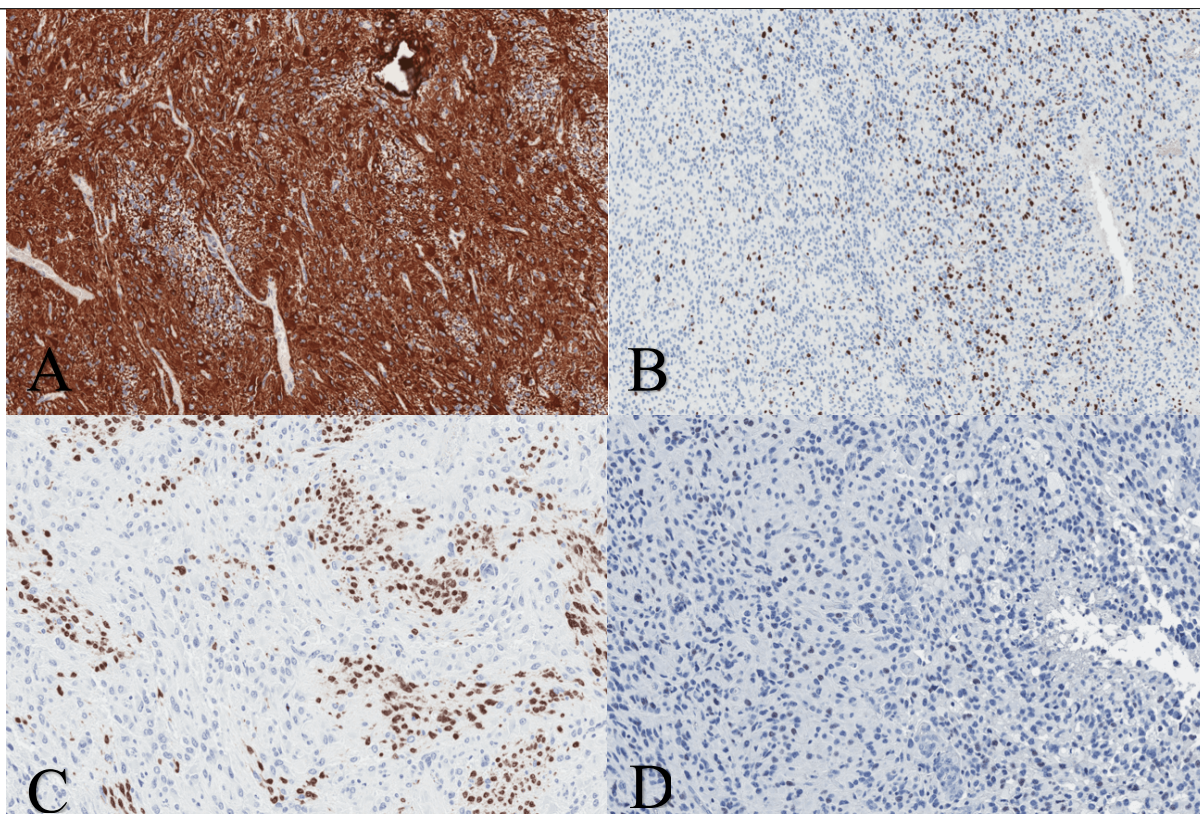
### 13. ATVEJO APRAŠYMAS

10 mėn. mergaitė hospitalizuota dėl besikartojančių serijinių (iki 15 kartų) priepuolių, kurių metu staiga susilenkia, išblykšta ir nereaguoja į aplinką. Tai kartojosi nuo 4 mėn. amžiaus su savaitės ar mėnesio pertraukomis. Paskutinį kartą paroksizmas įvyko nakties metu – mergaitė pradėjo verkti, vėliau susirietė, išblyško, nereagavo į aplinką, atrodo, kad jai sutriko kvėpavimas. Karščiavimą ir infekcinius susirgimus šeimos nariai neigė. Pacientė yra pirmas vaikas šeimoje, gimė išnešiotą (41 sav.), svoris gimimo metu buvo 3920 g., pagal Apgar įvertinta 8 ir 6 balais. Buvo nustatytas kalbinės ir socialinės raidos sutrikimas. Objektyvios neurologinės apžiūros metu mergaitės raida neatitiko amžiaus. Atlikta elektroencefalografija (EEG), kurioje stebėtas epilepsinis smegenų aktyvumas. Galvos magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimas atskleidė stambų (~65 x 46 x 34 mm dydžio) naviką kairio smegenų pusrutulio momeninėje ir pakaušinėje skiltyse (*Pav. 4*). Nuspręsta chirurgiškai pašalinti darinį ir paimti jo biopsiją. Mikroskopiškai buvo stebimas navikas smegenų glijos audinyje, suformuotas iš negausių grupėmis besidėstančių neuronų imunitipo (NeuN+, ChrgA-) ląstelių su žymios dismorfijos požymiais (hiperchromija, dalis branduolių be branduolėlių) ir su heterogeniška gliocitų/gemistocitų (90%) branduolių atipija. Buvo stebėtos mikronekrozės, mikrovaskulinės formacijos ir pavienės mitozės (*Pav. 3A*). Imunohistocheminiame tyrime stebėtas: ATRX stiprus 100%; BRAF neigiamas; CD34 neigiamas; Chromogranin A neigiamas; GFAP stiprus

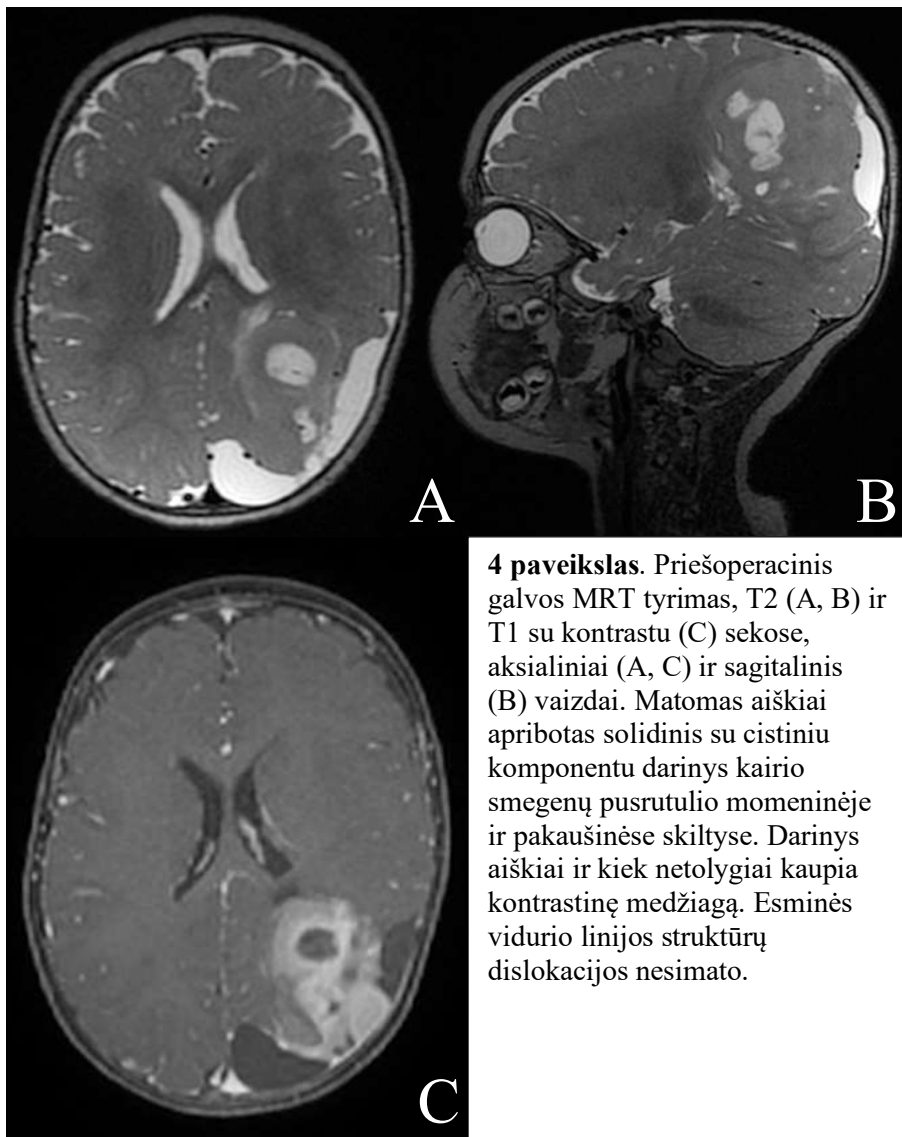
90%; IDH1 neigiamas; Ki67 stiprus 10%; NeuN vidutinis 10%; Olig2 vidutinis/stiprus 20%; p53 silpnas 30% branduolinis dažymasis (*Pav. 3B*). Biopsijos patologinis atsakymas iš pradžių buvo ganglioglioma su anaplazijos požymiais, vėliau atlikus naviko metilinimo ir kariotipo profilio tyrimą patvirtinta infantilinė hemisferinė glioma. Šiuo metu pacientė jaučiasi gerai, priepuoliai nesikartoja, galvos MRT kontrolinėse nuotraukose matomi radikalios operacijos pašalinimo plotai (*Pav. 5*).



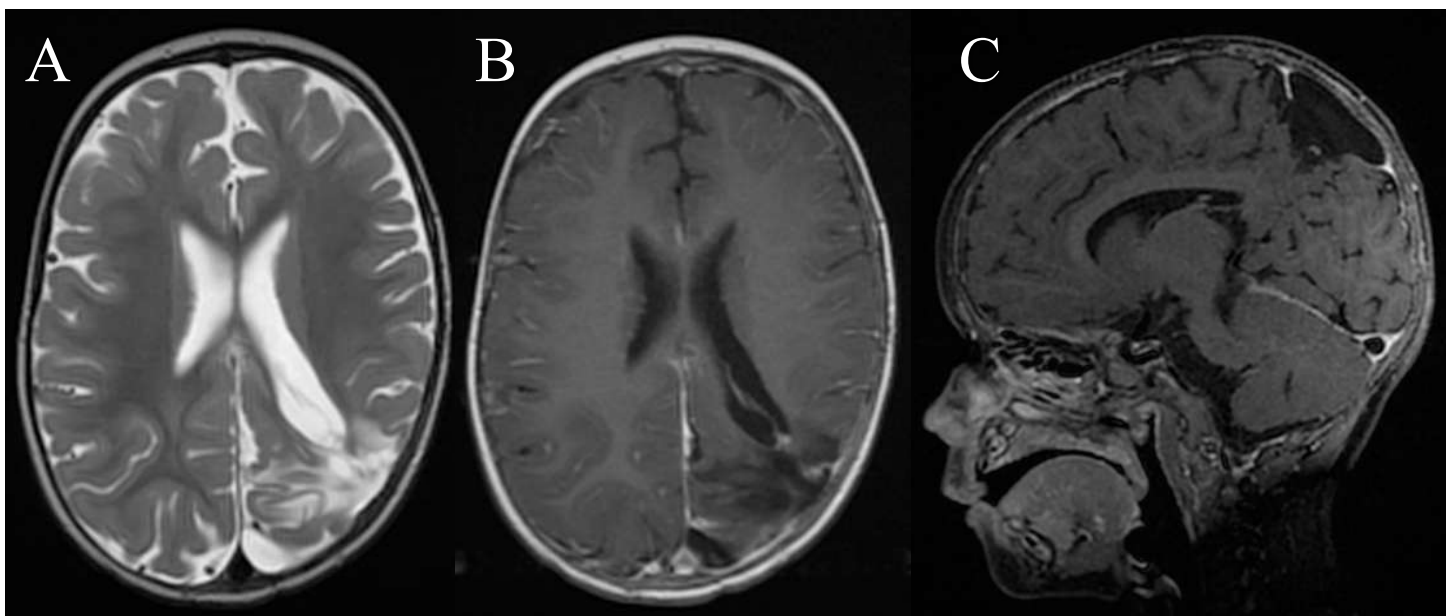
**3A paveikslas.** Hematoksilinu ir eozinu dažytas mikroskopinis vaizdas, 200x (A) ir 400x (B) padidiniu. Matomi žymūs dismorfiniai požymiai, mikronekrozės, mikrovaskulinės formacijos ir pavienės mitozės.



**3B paveikslas.** Imunohistocheminis tyrimas. Matomi GFAP 400x (A), Ki67 200x (B), NeuN 400x (C) ir Olig2 400 x (D) žymenys.



**4 paveikslas.** Priešoperacinis galvos MRT tyrimas, T2 (A, B) ir T1 su kontrastu (C) sekose, aksialiniai (A, C) ir sagitalinis (B) vaizdai. Matomas aiškiai apribotas solidinis su cistiniu komponentu darinys kairio smegenų pusrutulio mementinėje ir pakaušinėse skiltyse. Darinys aiškiai ir kiek netolygiai kaupia kontrastinę medžiagą. Esminės vidurio linijos struktūrų dislokacijos nesimato.



**5 paveikslas.** Pooperacinis galvos MRT tyrimas, T2 (A) ir T1 su kontrastu (B, C) sekose, aksialiniai (A) ir sagitaliniai (B, C) vaizdai. Matomi pooperaciniai pokyčiai, be kontrastinės medžiagos kaupimo ar matomo likusio naviko.



### 13.1. Atvejo aptarimas

Pavaizduotas klinikinis atvejis yra naujas ir labai retas, tad prieinamos mokslinės informacijos kiekis šia tema ribotas. Infantilinė hemisferinė glioma, dar kitaip vadinama infantiline aukšto laipsnio glioma, 2021 m. PSO CNS navikų klasifikacijoje (59) išskirta kaip atskiras naujas nozologinis vienetas, kadangi turi molekulinę tirozinkinazės receptorių mutacijų, tokių kaip NTRK, ROS1, ALK ir MET, kurios būtinos patologinės diagnozės patvirtinimo metu. Dažniausiai šie navikai randami infratentorinėje smegenų dalyje 0-12 mėn. pacientams. Pastebėta, jog žemo laipsnio infantilinės gliomos pasižymi agresyvesne eiga, kai tuo tarpu aukšto laipsnio – paradoksaliai turi geresnes išėtis. Kiek šiuo metu žinoma, ALK mutacijas turintys navikai pasižymi geresne 5 metų išgyvenimo prognoze negu ROS1 ar NTRK turintys navikai (76).

### 14. IŠVADOS

1. Galvos smegenų navikų sukeltos epilepsijos patogenezė nėra iki galo žinoma. Tumorocentrinė ir epileptocentrinė hipotezės įtraukia daugelį potencialių veiksnių, lemiančių epilepsijos priepuolius: naviko histologinį laipsnį, genetinius pokyčius, molekulinis žymenis, vietą smegenyse, kraujotakos ir kraujo-smegenų barjero sutrikimus, uždegimo ir hipoksijos procesus, disbalansą tarp elektrolitų bei neurotransmiterių ir pačių neuronų jaudrumo sutrikimą.
2. Žemo piktybiškumo CNS navikai epilepsijos priepuolius sukelia dažniau nei aukšto piktybiškumo CNS navikai. Žemo laipsnio navikai dažniau pažeidžia epileptogeniškas ir neelokventines žmogaus galvos smegenų zonas (smilkininė, kaktinė); labiau linkę atsirasti vaikystėje, žmogaus vystymosi metu, todėl jie dažnai būna susiję su žievės struktūriniais pokyčiais (displazija). Taip pat, lėtai augdami gerybiniai navikai mechaniškai palaiptui spaudžia aplinkines struktūras, pertvarko kraujotaką ir integruojasi smegenų žievėje formuodami patologines sinapses. Jų ląstelės gerai diferencijuotos, auga lėtai ir gali visą tą laiką išskirti epileptogeniškas medžiagas (neurotransmitterius, uždegimo mediatorius). Tokios reorganizacijos pasekmė – dalinis smegenų žievės funkcinis atskyrimas ir dėl to kilęs nervinio audinio hiperjaudrumas ir hipersinchronizacija.
3. Dažniausi pirminiai CNS navikai yra gliomos, epileptogeniškesni neuroglialiniai navikai – ganglioglioma ir DNET.
4. Galvos smegenų naviko bei epilepsijos diagnostikoje taikomi įvairūs neinvaziniai tyrimai (MRT, fMRT, MRS, PET, SPECT, traktografija, EEG, MEG), kurie kartu su minimaliais invaziniais metodais (EcOG, SEEG, SDEEG) padeda nustatyti bendrą funkcinę ryšių tinklą žmogaus smegenyse. Tai leidžia tiksliai pasiruošti prieš operaciją ir optimizuoti chirurginį

naviko bei aplinkinės smegenų zonos šalinimą, kuris tiesiogiai koreliuoja su geresnėmis paciento išgyvenimo išeimimis ir gyvenimo kokybe.

5. Derinant onkologinės ligos gydymą (naviko rezekcija, radioterapija ar chemoterapija) kartu su židininės epilepsijos medikamentiniu gydymu pooperacinių epilepsijos priepuolių dažnis ir trukmė gali dar labiau sumažėti.

## 15. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Hughlings-Jackson J. Localised Convulsions from Tumour of The Brain. *Brain*. 1882 Oct 1;5(3):364–74.
2. Milligan TA. Epilepsy: A Clinical Overview. *Am J Med*. 2021 Jul;134(7):840–7.
3. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):296–303.
4. Higienos instituto 2022 m. duomenys apie sergančiųjų asmenų skaičių pagal diagnozių grupes: [https://stat.hi.lt/default.aspx?report\\_id=168](https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=168)
5. Ostrom QT, Francis SS, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Brain and Other CNS Tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(12):68.
6. Vincerževskienė I. 2023 m. Nacionalinio vėžio instituto Vėžio registras: Vėžys Lietuvoje 2017 metais.
7. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*. 2021;149(4):778–89.
8. van Breemen MSM, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. 2007 May;6(5):421–30.
9. Aronica E, Ciusani E, Coppola A, Costa C, Russo E, Salmaggi A, et al. Epilepsy and brain tumors: Two sides of the same coin. *Journal of the Neurological Sciences*. 2023 Mar 15;446.
10. Maschio M, Sperati F, Dinapoli L, Vidiri A, Fabi A, Pace A, et al. Weight of epilepsy in brain tumor patients. *J Neurooncol*. 2014 Jun;118(2):385–93.
11. Ertürk Çetin Ö, İşler C, Uzan M, Özkara Ç. Epilepsy-related brain tumors. *Seizure*. 2017 Jan 1;44:93–7.
12. Politsky JM. Brain Tumor-Related Epilepsy: A Current Review of the Etiologic Basis and Diagnostic and Treatment Approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Jul 28;17(9):70.
13. You G, Sha Z, Jiang T. The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure*. 2012 Apr 1;21(3):153–9.

14. Hsu CCT, Stenberg L, Krings T. Imaging the Patient with Epilepsy. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020–2023: Diagnostic Imaging*. Cham (CH): Springer; 2020. (IDKD Springer Series).
15. Zhang J, Yao L, Peng S, Fang Y, Tang R, Liu J. Correlation between glioma location and preoperative seizures: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2019 Sep;42(3):603–18.
16. Ge H, Di G, Yan Z, Liu D, Liu Y, Song K, et al. Does epilepsy always indicate worse outcomes? A longitudinal follow-up analysis of 485 glioma patients. *World Journal Of Surgical Oncology*. 2022 Sep 19;20(1).
17. Audrey C, Lim KS, Ahmad Zaki R, Fong SL, Chan CY, Sathis Kumar T, et al. Prevalence of seizures in brain tumor: A meta-analysis. *Epilepsy Research*. 2022 Nov 1; 187:107033.
18. Englot Dj, Chang Ef, Vecht Cj. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol*. 2016; 134:267–85.
19. Lamba N, Catalano PJ, Cagney DN, Haas-Kogan DA, Bubrick EJ, Wen PY, et al. Seizures Among Patients with Brain Metastases. *Neurology*. 2021 Feb 23;96(8):e1237–50.
20. Goldstein ED, Feyissa AM. Brain tumor related-epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*. 2018 Aug;52(4):436–47.
21. Arik Y, Leijten FS, Seute T, Robe PA, Snijders TJ. Prognosis and therapy of tumor-related versus non-tumor-related status epilepticus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2014 Jul 19; 14:152.
22. Mastall M, Wolpert F, Gramatzki D, Imbach L, Becker D, Schmick A, et al. Survival of brain tumour patients with epilepsy. *Brain*. 2021 Nov 1;144(11):3322–7.
23. Taphoorn MJB, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol*. 2004 Mar;3(3):159–68.
24. Rudà R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol*. 2010 Nov;22(6):611–20.
25. Bonney PA, Boettcher LB, Burks JD, Baker C, Conner AK, Fujii T, et al. Rates of Seizure Freedom After Surgical Resection of Diffuse Low-Grade Gliomas. *World Neurosurgery*. 2017 Oct 1; 106:750–6.
26. Belykh E, Shaffer KV, Lin C, Byvaltsev VA, Preul MC, Chen L. Blood-Brain Barrier, Blood-Brain Tumor Barrier, and Fluorescence-Guided Neurosurgical Oncology: Delivering Optical Labels to Brain Tumors. *Front Oncol*. 2020; 10:739.
27. Alghamri MS, McClellan BL, Hartlage CS, Haase S, Faisal SM, Thalla R, et al. Targeting Neuroinflammation in Brain Cancer: Uncovering Mechanisms, Pharmacological Targets, and Neuropharmaceutical Developments. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12.

28. Seidel S, Wehner T, Miller D, Wellmer J, Schlegel U, Grönheit W. Brain tumor related epilepsy: pathophysiological approaches and rational management of antiseizure medication. *Neurological Research and Practice*. 2022 Sep 5;4(1):45.
29. Soltani Khaboushan A, Yazdanpanah N, Rezaei N. Neuroinflammation and Proinflammatory Cytokines in Epileptogenesis. *Mol Neurobiol*. 2022 Mar;59(3):1724–43.
30. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011 Jan;7(1):31–40.
31. Young SZ, Bordey A. GABA's Control of Stem and Cancer Cell Proliferation in Adult Neural and Peripheral Niches. *Physiology*. 2009 Jun;24(3):171–85.
32. Hu F, Ku MC, Markovic D, Dzaye O, Lehnardt S, Synowitz M, et al. Glioma-associated microglial MMP9 expression is upregulated by TLR2 signaling and sensitive to minocycline. *International Journal of Cancer*. 2014;135(11):2569–78.
33. Koyama R, Yamada MK, Fujisawa S, Katoh-Semba R, Matsuki N, Ikegaya Y. Brain-derived neurotrophic factor induces hyperexcitable reentrant circuits in the dentate gyrus. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(33):7215–24.
34. Aronica E, Gorter JA, Jansen GH, Leenstra S, Yankaya B, Troost D. Expression of connexin 43 and connexin 32 gap-junction proteins in epilepsy-associated brain tumors and in the perilesional epileptic cortex. *Acta Neuropathol*. 2001 May 1;101(5):449–59.
35. Pallud J, Capelle L, Huberfeld G. Tumoral epileptogenicity: how does it happen? *Epilepsia*. 2013 Dec;54 Suppl 9:30–4.
36. Venkataramani V, Tanev DI, Strahle C, Studier-Fischer A, Fankhauser L, Kessler T, et al. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature*. 2019 Sep;573(7775):532–8.
37. de Groot J, Sontheimer H. Glutamate and the Biology of Gliomas. *Glia*. 2011 Aug;59(8):1181–9.
38. Liu J, Xia X, Huang P. xCT: A Critical Molecule That Links Cancer Metabolism to Redox Signaling. *Mol Ther*. 2020 Nov 4;28(11):2358–66.
39. Tsuchihashi K, Okazaki S, Ohmura M, Ishikawa M, Sampetean O, Onishi N, et al. The EGF receptor promotes the malignant potential of glioma by regulating amino acid transport system xc(–). *Cancer Res*. 2016 May 15;76(10):2954–63.
40. Piao Y, Lu L, de Groot J. AMPA receptors promote perivascular glioma invasion via  $\beta$ 1 integrin-dependent adhesion to the extracellular matrix. *Neuro Oncol*. 2009 Jun;11(3):260–73.
41. Citraro R, Leo A, Constanti A, Russo E, De Sarro G. MTOR pathway inhibition as a new therapeutic strategy in epilepsy and epileptogenesis. *Pharmacological Research*. 2016;107:333–43.

42. Venkatesh HS, Morishita W, Geraghty AC, Silverbush D, Gillespie SM, Arzt M, et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature*. 2019 Sep;573(7775):539–45.
43. Pallud J, Le Van Quyen M, Bielle F, Pellegrino C, Varlet P, Cresto N, et al. Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci Transl Med*. 2014 Jul 9;6(244):244ra89.
44. Campbell SL, Robel S, Cuddapah VA, Robert S, Buckingham SC, Kahle KT, et al. GABAergic disinhibition and impaired KCC2 cotransporter activity underlie tumor-associated epilepsy. *Glia*. 2015 Jan;63(1):23–36.
45. Conti L, Palma E, Roseti C, Lauro C, Cipriani R, de Groot M, et al. Anomalous levels of Cl<sup>-</sup> transporters cause a decrease of GABAergic inhibition in human peritumoral epileptic cortex. *Epilepsia*. 2011;52(9):1635–44.
46. MacKenzie G, O'Toole KK, Moss SJ, Maguire J. Compromised GABAergic inhibition contributes to tumor-associated epilepsy. *Epilepsy Research*. 2016 Oct 1; 126:185–96.
47. Rahmati N, Hoebeek FE, Peter S, De Zeeuw CI. Chloride Homeostasis in Neurons With Special Emphasis on the Olivocerebellar System: Differential Roles for Transporters and Channels. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12.
48. Liu R, Wang J, Liang S, Zhang G, Yang X. Role of NKCC1 and KCC2 in Epilepsy: From Expression to Function. *Frontiers in Neurology*. 2020;10.
49. Labrakakis C, Patt S, Hartmann J, Kettenmann H. Functional GABAA receptors on human glioma cells. *European Journal of Neuroscience*. 1998;10(1):231–8.
50. Xing H, Song Y, Zhang Z, Koch PD. Clinical Characteristics of BRAF V600E Gene Mutation in Patients of Epilepsy-Associated Brain Tumor: A Meta-analysis. *J Mol Neurosci*. 2021 Sep;71(9):1815–24.
51. Lange F, Hörnschemeyer J, Kirschstein T. Glutamatergic Mechanisms in Glioblastoma and Tumor-Associated Epilepsy. *Cells*. 2021 May 17;10(5):1226.
52. Chen H, Judkins J, Thomas C, Wu M, Khoury L, Benjamin CG, et al. Mutant IDH1 and seizures in patients with glioma. *Neurology*. 2017 May 9;88(19):1805–13.
53. Song L, Quan X, Chen C, Chen L, Zhou J. Correlation Between Tumor Molecular Markers and Perioperative Epilepsy in Patients with Glioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2021; 12:692751.
54. Chou FJ, Liu Y, Lang F, Yang C. D-2-Hydroxyglutarate in Glioma Biology. *Cells*. 2021 Sep 7;10(9):2345.
55. Mortazavi A, Fayed I, Bachani M, Dowdy T, Jahanipour J, Khan A, et al. IDH-mutated gliomas promote epileptogenesis through d-2-hydroxyglutarate-dependent mTOR hyperactivation. *Neuro-Oncology*. 2022 Sep 1;24(9):1423–35.

56. Venkatesh HS, Johung TB, Caretti V, Noll A, Tang Y, Nagaraja S, et al. Neuronal Activity Promotes Glioma Growth through Neuroligin-3 Secretion. *Cell*. 2015 May 7;161(4):803–16.
57. Adhikari S, Walker BC, Mittal S. Pathogenesis and Management of Brain Tumor-Related Epilepsy. In: Debinski W, editor. *Gliomas*. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021.
58. Venkataramani V, Tanev DI, Kuner T, Wick W, Winkler F. Synaptic input to brain tumors: clinical implication. *Neuro-Oncology*. 2021 Jan;23(1):23–33.
59. Osborn AG, Louis DN, Poussaint TY, Linscott LL, Salzman KL. The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: What Neuroradiologists Need to Know. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2022 Jul;43(7):928–37.
60. 2014 m. vadovėlis: Urbach H. *MRI in Epilepsy*. Medical Radiology. Diagnostic Imaging. Springer.
61. Zhang D, Henning TD, Zou LG, Hu LB, Wen L, Feng XY, et al. Intracranial ganglioglioma: clinicopathological and MRI findings in 16 patients. *Clinical Radiology*. 2008 Jan 1;63(1):80–91.
62. Isler C, Erturk Cetin O, Ugurlar D, Ozkara C, Comunoglu N, Kizilkilic O, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours: clinical, radiological, pathological features and outcome. *Br J Neurosurg*. 2018 Aug;32(4):436–41.
63. Al-Arfaj HK, Al-Sharydah AM, AlSuhaibani SS, Alaqeel S, Yousry T. Task-Based and Resting-State Functional MRI in Observing Eloquent Cerebral Areas Personalized for Epilepsy and Surgical Oncology Patients: A Review of the Current Evidence. *J Pers Med*. 2023 Feb 19;13(2).
64. Singh SP. Magnetoencephalography: Basic principles. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014 Mar;17(Suppl 1):S107–12.
65. Zweiphenning W, Klooster MA van 't, Klink NEC van, Leijten FSS, Ferrier CH, Gebbink T, et al. Intraoperative electrocorticography using high-frequency oscillations or spikes to tailor epilepsy surgery in the Netherlands (the HFO trial): a randomised, single-blind, adaptive non-inferiority trial. *The Lancet Neurology*. 2022 Nov 1;21(11):982–93.
66. Iida K, Otsubo H. Stereoelectroencephalography: Indication and Efficacy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Aug;57(8):375–85.
67. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475–82.
68. Maschio M, Aguglia U, Avanzini G, Banfi P, Buttinelli C, Capovilla G, et al. Management of epilepsy in brain tumors. *Neurol Sci*. 2019 Oct 1;40(10):2217–34.
69. Damavandi PT, Pasini F, Fanella G, Cereda GS, Mainini G, DiFrancesco JC, et al. Perampanel in Brain Tumor-Related Epilepsy: A Systematic Review. *Brain Sciences*. 2023 Feb;13(2).

70. Engel, J.V.N.P. Jr., Rasmussen, T.B. and Ojemann, L.M. (Ed.). Outcome with respect to epileptic seizures. Raven Press, New York.; 1993.
71. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia*. 2012 Jan;53(1):51–7.
72. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. A review. *J Neurosurg*. 2011 Aug;115(2):240–4.
73. Klink NEC van, Zweiphenning WJEM, Ferrier CH, Gosselaar PH, Miller KJ, Aronica E, et al. Can we use intraoperative high-frequency oscillations to guide tumor-related epilepsy surgery? *Epilepsia*. 2021 Apr 1;62(4):997–1004.
74. Duffau H. Brain mapping in tumors: Intraoperative or extraoperative? *Epilepsia*. 2013;54(s9):79–83.
75. Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, Hassnain KH, Chang EF. Rates and Predictors of Seizure Freedom with Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy. *Neurosurgery*. 2016 Sep;79(3):345–53.
76. Guerreiro Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, Zapotocky M, Lassaletta A, Li C, et al. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun*. 2019 Sep 25;10(1):4343.