

AURA IN TEMPORAL LOBE EPILEPSY: CORRELATION WITH POSTSURGICAL OUTCOME

AURA KOD TEMPORALNE EPILEPSIJE: KORELACIJA SA POSTOPERATIVNIM ISHODOM

Jana Milenković¹, Nikola Vojvodić^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Klinički centar Srbije, Klinika za neurologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: janamilenkovic567@gmail.com

Abstract

Introduction: Aura is a subjective feeling that represents warning of the incoming seizure and it is the very beginning of the epileptic seizure. Epilepsy is a chronic disease which manifests itself through spontaneous repetition of epileptic seizures.

Aim: Determine the differences between characteristics of auras in patients with pharmacoresistant temporal epilepsy which were in remission after the surgical treatment and patients who had recurrent seizures after the procedure.

Material and methods: Retrospective study includes patients with focal pharmacoresistance epilepsy treated in the Neurology Clinic, Epilepsy Department, Clinical Center of Serbia in the period between July 1, 2010 and June 30, 2019. After treatment by resective surgery the patients were postoperatively tracked for one year. The information that were collected were about the duration of epilepsy, the presence of febrile seizures, lateralization of the ictal and interictal EEG, and number and type of the auras that patients had. Chi-square and Fisher's test will be used in order to assess the difference in frequency between examined variables according to postsurgical outcome. Results will be considered as significant if $p \leq 0.05$. Analysis done in IBM SPSS ver. 21.

Results: Total number of the patients in this study is 132 - 57 male and 75 female. The most common type of the aura was mesial temporal aura and it was present in 77 (58.3%) patients, and after that by frequency comes nonspecific aura (12.1%). Up to 50% of the patients had only one aura, and 17 (12.9%) patients were without auras. A number of 110 patients had favorable outcome, and 22 patients had non-favorable outcome. There was no statistically significant difference found at frequency of examined variables according to postsurgical outcome ($p > 0.05$). The statistically significant difference in localization of the interictal EEG according to epileptic focus was discovered ($p < 0.001$).

Conclusion: There is no statistically significant difference in frequency of listed variables according to outcome.

Keywords:

temporal epilepsy,
surgical treatment,
prognostic factors,
auras

Sažetak

Uvod: Aura je isključivo subjektivan osećaj u vidu „predosećaja“ nadolazećeg napada i predstavlja sam početak epileptičnog napada. Epilepsija je hronična bolest koja se manifestuje spontanim ponavljanjem epileptičkih napada kojima prethodi aura.

Cilj: Cilj rada je utvrditi razlike u karakteristikama aure kod bolesnika sa farmakorezistentnom temporalnom epilepsijom koji su nakon operacije bili u potpunoj remisiji, u odnosu na bolesnike koji su nakon hirurške procedure imali recidive napada.

Materijal i metode: Restrospektivno istraživanje obuhvatilo je bolesnike sa fokalnom farmakorezistentnom epilepsijom koji su lečeni u Centru za epilepsije Klinike za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (UKCS) u periodu od 1.7.2010. do 30.6.2019. godine. Nakon hirurškog lečenja metodom resektivne hirurgije bolesnici su praćeni u jednogodišnjem postoperativnom periodu. Prikupljeni su podaci o polu bolesnika, dužini trajanja epilepsije, febrilnim napadima, lateralizaciji elektroencefalografskog nalaza (EEG), kao i broju i tipu aura koji su pacijenti imali. Za ispitivanje razlika u učestalosti navedenih varijabli korišćen je Hi-kvadrat ili Fišerov test tačne verovatnoće, u zavisnosti od toga da li je ishod povoljan ili nepovoljan. Rezultat je smatran značajnim ukoliko je $p \leq 0,05$. Analiza je izvedena u softveru IBM SPSS ver. 21.

Rezultati: U toku studije posmatrana su ukupno 132 pacijenta, od kojih je bilo 57 muškaraca i 75 žena. Najčešći tip aure koju su pacijenti imali je mezijalna temporalna aura i ona je bila prisutna kod 77 (58,3%) pacijenata, a zatim po učestalosti sledi nespecifična aura 16 (12,1%). Pedeset procenata ispitanika je imalo samo jednu auru u toku života, a 17 pacijenata (12,9%) je bilo bez aure. Povoljan ishod je imalo 110 pacijenata, a 22 nepovoljan. Nije utvrđena statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitivanih varijabli prema tome da li je ishod povoljan ili nepovoljan ($p > 0,05$). Uočena je statistički značajna razlika u lokalizaciji interiktalnog EEG-a prema mestu fokusa ($p < 0,001$).

Zaključak: Ne postoje razlike u zastupljenosti ispitivanih faktora među pacijentima sa povoljnim postoperativnim ishodom u odnosu na pacijente sa nepovoljnim ishodom.

Ključne reči:

temporalna epilepsija,
hirurško lečenje,
prognostički faktori,
aure

Uvod

Aura kao prvi simptom epileptičkog napada ima veliki lokalizacioni značaj jer predstavlja prvi znak aktivacije simptomatogene zone. Prema simptomatologiji i anatomskoj lokalizaciji fokusa, aure su podeljene na mezijalne i lateralne temporalne, ekstratemporalne i nespecifične aure (1). U temporalnoj epilepsiji najčešći tip aure je abdominalna aura. Ona podrazumeva osećaj nelagodnosti u stomaku koji se širi ka grlu i nastaje usled formiranja epileptičkog fokusa u insuli. Napadi bez aure su češći u epilepsijama čiji se fokus nalazi u levoj hemisferi. Kod desnostranih lezija najčešće se javljaju psihička, autonomna i senzorna aura, dok su kod lezija leve hemisfere najčešće motorne, psihičke i senzorne (2).

Temporalna epilepsija je najčešći tip farmakorezistentne epilepsije. Procenjuje se da čak 30% odraslih pacijenata obolelih od ovog tipa bolesti ima epilepsiju koja ne može biti kontrolisana lekovima. Dijagnozu farmakorezistentne epilepsije postavljamo ukoliko do kontrole napada nije došlo nakon 6 meseci lečenja primenom dva odgovarajuća antiepileptika u monoterapiji ili diterapiji (3). Uspešno lečenje se postiže kod 60 - 70% pacijenata. Faktori rizika za razvijanje farmakorezistentne epilepsije su dijagnoza epilepsije duža od 12 godina, bitemporalni fokusi epilepsije, mezijalna temporalna skleroza, pojava generalizovanih napada i prisustvo više od jednog napada mesečno (4).

Prehirurška evaluacija podrazumeva određivanje zone u kojoj se nalazi epileptični fokus i koje se zasniva

na ispitivanju simptoma napada uz proučavanje elektroencefalografskog nalaza (EEG). U toku EEG snimanja doza antiepileptičnih lekova se smanjuje kako bi se napadi ispoljili u toku snimanja (5). Sama simptomatika napada (epigastrična aura, oroalimentarni automatizmi itd.) omogućava razlikovanje temporalne od frontalne epilepsije.

Hirurško lečenje kod temporalne epilepsije predstavlja metod izbora kod pacijenata sa farmakorezistentnom epilepsijom. Hirurški pristupi koji se najčešće koriste jesu prednja 2/3 temporalna lobektomija sa amigdalohipokampektomijom i selektivna amigdalohipokampektomija.

Uprkos velikom broju slučajeva u kojima je nakon hirurške procedure postignuta potpuna remisija bolesti, registruju se bolesnici koji i nakon operacije imaju recidiv epileptičnih napada. To se uglavnom dešava usled nedovoljne resekcije epileptogene zone, bitemporalne epilepsije ili dualne patologije, kada je hirurškom procedurom odstranjen jedan deo epileptičnog fokusa, a drugi deo je i dalje aktivan. Smatra se da se kod 1/3 pacijenata epilepsija prevodi iz farmakorezistentne u farmakosenzitivnu, kada se kontrola napada može uspostaviti uz primenu odgovarajućih antiepileptika, što pre operacije nije bilo moguće (3).

Cilj našeg rada je poređenje ishoda operativnog lečenja bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom temporalnog reznja sa različitim tipom aure kao najranijim semiološkim znakom epileptičnog napada. Radna hipoteza našeg istraživanja je bila da pacijenti sa austom tipičnom za epilepsiju temporalnog reznja imaju bolji ishod operativnog lečenja u odnosu na bolesnike sa

drugim tipovima aure. Posmatran je i odnos aure sa drugim pratećim činiocima u prehirurškoj evaluaciji koji su od značaja za predikciju ishoda hirurškog lečenja, kao što su podatak o febrilnim napadima, lateralizacija interiktalne aktivnosti, lokalizacija iktalnog ritma i epileptogena lezija.

Materijal i metode

Retrospektivna analiza obuhvatila je bolesnike lečene u Centru za epilepsije Klinike za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (UKCS) u periodu od 1.7.2010. do 30.6.2019. godine. Inkluzioni kriterijumi podrazumevali su: 1) potvrđenu farmakorezistentnu epilepsiju temporalnog reznja; 2) sprovedeno hirurško lečenje metodom resektivne hirurgije; 3) postoperativno praćenje minimum godinu dana.

Dijagnoza temporalne epilepsije

Dijagnoza farmakorezistentne epilepsije temporalnog reznja postavljena je na osnovu kliničkih podataka i rezultata neinvazivnog ispitivanja do kojih se došlo kroz unapred definisan dijagnostički protokol za farmakorezistentne epilepsije (6), koji čine sledeći elementi:

I prehospitalni podaci: a) anamneza o faktorima rizika (npr. postojanje febrilnih konvulzija); b) detaljan opis kliničkih karakteristika napada; c) istorija antiepileptične terapije i dijagnoza farmakorezistencije; d) analiza interiktalnih EEG nalaza;

II prehirurška evaluacija: a) analiza video zapisa napada i lokalizovanje iktalne simptomatogene zone (temporalno ili ekstratemporalno); b) analiza iktalnog EEG zapisa i lokalizovanje zone iktalnog početka; c) magnetna rezonanca glave (engl. *Magnetic resonance imaging*, MRI) na aparatu jačine 1,5 T, po protokolu za prehiruršku evaluaciju (temporalna angulacija snimka); d) neuropsihološko testiranje i lateralizacija zone funkcionalnog deficita;

III funkcionalne neuroradiološke tehnike pregleda tamo gde je indikovano: a) interiktalna pozitronska emisija tomografija (engl. *Positron emission tomography*, PET) za utvrđivanje zone funkcionalnog deficita; b) iktalna jednofotonska emisija kompjuterizovana tomografija (engl. *Single-photon emission computed tomography*, SPECT) za lokalizovanje zone iktalnog početka i c) funkcionalna magnetna rezonanca (engl. *Functional magnetic resonance imaging*, fMRI) za lateralizaciju govornih funkcija.

Hirurško lečenje

Resekcija temporalnog reznja sa uklanjanjem mezijalnih struktura predstavlja najčešću hiruršku proceduru u epileptohirurgiji, a kod svih naših bolesnika sprovedena je prednja parcijalna dvotrećinska (2/3) temporalna lobektomija sa amigdalohipokampektomijom (standardna *en bloc* resekcija) sa uklanjanjem svih struktura temporalnog reznja, 4,5 cm od temporalnog pola na dominantnoj strani i 5,5 cm od pola na nedominantnoj strani (7).

Postoperativno praćenje

Parametar koji je korišćen u proceni postoperativnog ishoda jeste procena kontrole napada nakon hirurške procedure. Kod svih bolesnika je posle godinu dana rađena procena postoperativne remisije na osnovu klasifikacionog sistema Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije (engl. *International League Against Epilepsy*, ILAE), koji je predstavljen u tabeli 1.

Tabela 1. ILAE klasifikacija postoperativnog ishoda (8).

Klasifikacija	Definicija
1	Kompletno bez napada, čak i aura
2	Samo aure, bez drugih napada
3	Jedan do tri napada godišnje, sa i bez aura
4	Od četiri napada godišnje do 50% redukcije napada, sa i bez aura
5	Manje od 50% redukcije napada do 100% povećanja broja napada
6	Više od 100% povećanja broja napada

Klasifikacija aura

Podaci o aurama pribavljeni su na osnovu razgovora sa bolesnicima koji su zabeleženi kamerom. Preslušavanjem audio zapisa razgovora sa svakim bolesnikom koji se odnosio na opis „predosećaja“ napada, aure smo, prema simptomatologiji, klasifikovali na: I) mezijalne temporalne; II) lateralne temporalne; III) ekstratemporalne i IV) nespecifične. Mezijalna temporalna aura obuhvata autonomnu, psihičku, olfaktivnu i gustatornu auru. Tipična autonomna aura kod pacijenata sa temporalnom epilepsijom je epigastrična aura, a u okviru autonomne aure pojavljuju se i simptomi kardiovaskularnog (ubrzan rad srca, bolovi u grudima) i genitourinarnog sistema (urgencija mokrenja) (2). U okviru psihičke aure javlja se dismnestička aura, koja podrazumeva da se nova iskustva doživljavaju kao već viđena (*déjà vu*) ili se poznati događaji doživljavaju kao nepoznati (*jamais vu*) (9). Olfaktivne i gustatorne aure se manifestuju halucinacijama. Lateralne temporalne aure su najčešće vertiginoznog i auditivnog tipa. U grupu ekstratemporalnih aura svrstavaju se somatosenzorne, vizuelne i disfazične aure. Nespecifične aure obuhvataju osećaj diskomforta, cefaličku auru, kao i auru koja zahvata celo telo.

Statistička analiza

Za deskripciju kategorijalnih varijabli korišćeni su apsolutni i relativni brojevi. Varijable koje se ispituju su tip i broj aura, pol, febrilni napadi, trajanje epilepsije, iktalni i interiktalni EEG i MR nalaz. Hi-kvadrat test ili Fišerov test tačne verovatnoće korišćeni su za poređenje dve ili više grupa prema kategorijalnoj varijabli. Statistička metoda je smatrana značajnom ukoliko je $p \leq 0,05$. Statistička obrada izvedena je u programskom paketu IBM® SPSS verzija 21.

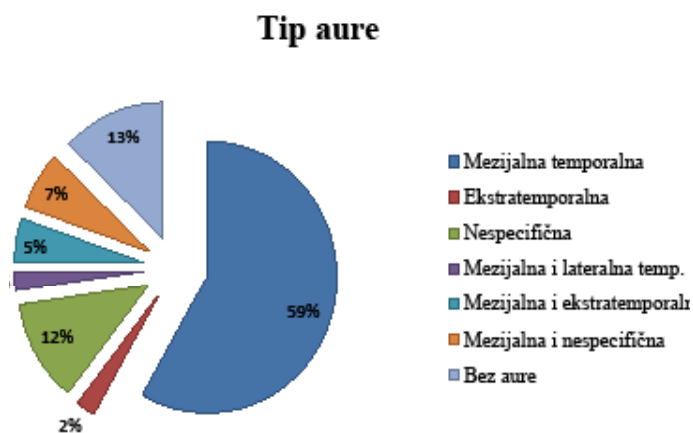
Etički aspekti istraživanja

Svi bolesnici su pre započinjanja video-EEG monitoringa potpisali informisani pristanak u kome je bilo jasno istaknuto 1) da će snimci napada biti sačuvani na DVD-u ili hard disku; 2) da će se na sačuvanim snimcima videti lice pacijenta, što ostavlja mogućnost naknadnog prepoznavanja identiteta; 3) da se dobijeni video-EEG zapisi mogu koristiti jedino u istraživačke svrhe; i 4) da nepristajanje na to da snimci napada budu kasnije prikazivani neće imati nikakve negativne posledice po dalje ispitivanje i lečenje.

Rezultati

Od 132 pacijenta, 57 su bili muškarci (43,2%) a 75 žene (56,8%). Febrilni napadi su uočeni kod 40,9% bolesnika u ovoj studiji. Nije uočena statistički značajna razlika u ishodu nakon operacije pri poređenju bolesnika u odnosu na pol ($p = 0,814$), kao ni prema prisustvu febrilnih napada ($p = 0,635$).

Polovina (50%) bolesnika imala je jednu auru u toku života, 29,5% je imalo dve aure, a 12,9% je bilo bez aure. Očekivano je bilo da će postojati statistički značajna razlika u zastupljenosti ishoda u okviru različitih tipova aura, pa je ovaj faktor najdetaljnije ispitan. Najčešći tip aure kod bolesnika je mezijalna temporalna aura, koju je imalo 77 pacijenata (58,3%). Lateralna temporalna aura se javljala samo u sklopu kombinacije sa mezijalnom aurom. Prikaz zastupljenosti svih tipova aura predstavljen je u **grafikonu 1**.



Grafikon 1. Zastupljenost pojedinih tipova aura.

Ishod nakon operacije je klasifikovan kao povoljan, ukoliko nije bilo napada u okviru prve godine nakon operacije (ILAE 1) ili nepovoljan, ukoliko je bilo pojave aura ili napada (ILAE 2, ILAE 3, ILAE 4). Povoljan ishod je imalo 110 (83,3%) bolesnika, a 22 nepovoljan (16,7%). Nije uočena statistički značajna razlika u pojedinačnim tipovima aura u odnosu na to da li je ishod nakon operacije bio povoljan ili nepovoljan. Detaljan prikaz ishoda u okviru svakog tipa aure predstavljen je u **tabeli 2**.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u postoperativnom ishodu ni pri poređenju pacijenata prema

Tabela 2. Zastupljenost ishoda u pojedinim tipovima aura

Tip aure	Ishod		<i>p</i>
	Povoljan	Nepovoljan	
Mezijalna temporalna	64 (67,4%)	13 (65,0%)	0,838
Ekstratemporalna	3 (3,2%)	0	1
Nespecifična	12 (12,6%)	4 (20%)	0,387
Mezijalna i lateralna temporalna	3(3,2%)	0	1
Mezijalna i ekstratemporalna	5 (5,3%)	2 (10%)	0,421
Mezijalna i nespecifična	8 (8,4%)	1 (5%)	0,605

lateralizaciji interiktalnog ili iktalnog EEG ($p = 0,552$, $p = 0,581$), kao i MR nalaza ($p = 0,958$).

Uočena je statistički značajna razlika u lokalizaciji interiktalnog EEG prema mestu fokusa ($p < 0,001$). Kod bolesnika sa fokusom levo bilateralni EEG je prisutan kod 19,4% bolesnika, a kod bolesnika sa fokusom desno kod 26,5% pacijenata. Poređenjem fokusa i jednostranih EEG nalaza utvrđena je statistički značajna razlika u lokalizaciji interiktalnog EEG prema strani fokusa. Ispitanici koji su imali fokus sa leve strane su u 99,8% slučajeva imali i levostrani EEG, dok su svi ispitanici sa fokusom desno imali EEG na desnoj strani. Iz svega navedenog se zaključuje da je u najvećem broju slučajeva lokalizacija interiktalne EEG aktivnosti ista kao i lokalizacija epileptičnog fokusa.

Diskusija

Hirurško lečenje predstavlja metod izbora u lečenju farmakorezistentne temporalne epilepsije. U ovoj studiji je posmatrana učestalost povoljnog i nepovoljnog ishoda nakon operacije kod bolesnika sa različitim tipovima aura. Ispitana je i razlika u učestalosti ishoda prema drugim faktorima koji se ispituju (pol, febrilni napadi, trajanje epilepsije, broj aura, EEG nalaz, MR nalaz).

Rezultati učestalosti različitih tipova aura u ovoj studiji potvrđuju dosadašnje podatke iz studija koje su takođe ispitivale bolesnike sa temporalnom epilepsijom. Najučestaliji tip aure koji bolesnici prijavljuju je autonomna aura, sa epigastričnom aurom kao najčešćim oblikom. Sledeća po učestalosti je bila psihička aura, koju su najčešće opisivali kao *déjà vu* doživljaj (2). Uočeno je i da je epigastrična aura češća kod bolesnika sa dijagnozom temporalne (52%) u odnosu na ekstratemporalnu epilepsiju (12%) (10).

Na osnovu dosadašnjih studija utvrđeno je da tokom prve dve godine nakon operacije 70% bolesnika ulazi u potpunu remisiju, a da nakon deset godina procenat pacijenata u remisiji iznosi 40 - 55% (3). Uočeno je da je kod pacijenata sa ekstratemporalnom aurom češći loš ishod u odnosu na pacijente sa drugim tipovima aura. Statistički značajna razlika u prisustvu napada nakon operacije utvrđena je kod vizuelnih aura, dok kod somatosenzornih nije. Pacijenti sa većim brojem aura nisu imali statistički

značajno učestaliji loš ishod nakon operacije (1). Faktori koji upućuju na bolji ishod hirurškog lečenja temporalne epilepsije jesu operacija u ranijem stadijumu bolesti, ka-vernoma ili benigni tumor kao uzrok epilepsije, odsustvo bilateralnih tonično-kloničnih napada, kao i uklanjanje čitave lezije (5). Najčešće komplikacije nakon hirurškog lečenja temporalne epilepsije jesu anomija i oštećenje verbalne fluentnosti, do čega dolazi zbog pozicije glavnih centara za govor unutar granica temporalne resekcije ukoliko je epileptični fokus lokalizovan u dominantnoj hemisferi. Uočeno je da se deficit verbalne memorije brže popravlja kod selektivne amigdalohipokampektomije nego kod prednje 2/3 temporalne lobektomije sa amigdalohipokampektomijom (3). Nakon hirurškog lečenja pacijenti su lakše pronalazili posao, poboljšali su svoj socijalni život i češće su stupali u emotivne veze (11).

U našoj studiji svi bolesnici su prošli prehiruršku evaluaciju u svrhu određivanja tačne lokalizacije epileptičnog fokusa. U studiji Ristića i sar. upoređeni su ishodi između dve grupe pacijenata. Prva grupa je prehirurški ispitana od strane epileptologa koji su analiziranjem zapisa video-EEG monitoringa utvrdili lokalizaciju epileptičnog fokusa. Druga grupa nije preoperativno posmatrana od strane epileptologa već je njihovo lečenje vodio samo neurohirurg. Nije postojala statistički značajna razlika u ishodu nakon operacije između ove dve grupe pacijenata. Uočeno je jedino da su bolesnici mlađe životne dobi u momentu operacije imali statistički značajno bolji postoperativni ishod ($p = 0,001$). Ovo ukazuje na to da bi trebalo da budu ispitane i druge dijagnostičke metode kako bi se utvrdilo koja od njih najbolje može da predvidi ishod nakon operacije (12).

Naše istraživanje je utvrdilo statistički značajnu korelaciju između lokalizacije epileptičnog fokusa i interiktalne EEG aktivnosti ($p < 0,001$). U sličnoj studiji (2) je utvrđeno da je epigastrična aura češća kod pacijenata sa abnormalnostima u desnoj hemisferi. Od 56 pacijenata koji su prijavili epigastričnu auru, njih 47 (83,9%) je imalo fokus u desnoj hemisferi. Psihička aura, koja je druga po učestalosti kod pacijenata sa temporalnom epilepsijom, takođe se češće javljala kod pacijenata sa desnostranom epilepsijom.

Zaključak

U našem istraživanju ispitali smo hipotezu da prisustvo atipične aure za bolesnike sa epilepsijom temporalnog režnja predstavlja prediktor lošijeg ishoda operativnog lečenja. Pretpostavka je bila da će pacijenti sa mezijalnom temporalnom aurom imati veću učestalost pozitivnog ishoda nakon operacije, dok su pacijenti sa ekstratemporalnom ili nespecifičnom aurom u većem riziku za lošiji ishod. Prema simptomima aure, epileptogena mreža kod ekstratemporalne epilepsije šira je od polja koje je obuhvaćeno resekcijom pri operaciji i samim tim preostali deo epileptogenog fokusa može biti aktivan i nakon operacije. Posmatrajući dobijene rezultate, ova hipoteza se odbacuje.

U kontekstu ovakvog ishoda studije, možemo da zaključimo da prisustvo tipične aure u značajnoj meri olakšava postavljanje sindromske dijagnoze kod pacijenata sa epilepsijom temporalnog režnja, ali njeno odsustvo u situaciji kada su ostali nalazi podudarni (interiktalni EEG, iktalni EEG, lokalizacija epileptogene lezije) nema prediktivnu vrednost za ishod operativnog lečenja. S druge strane, smatramo da se najveći značaj prisustva atipične aure ili njenog izostanka ogleda u tome da je u takvoj situaciji obaveza lekara da sa mnogo više detalja i pažnje analizira ostale modalitete prehirurške evaluacije. Tamo gde su preostali nalazi (na prvom mestu iktalni EEG i MR nalaz) podudarni, veliki su izgledi da će ishod operativnog lečenja biti povoljan.

Literatura

1. Ferrari-Marinho T, Caboclo LO, Marinho MM, Centeno RS, Neves RS, Santana MT, et al. Auras in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: relation to seizure focus laterality and post surgical outcome. *Epilepsy Behavior*. 2012; 24(1):120-5.
2. Gupta AK, Jeavons PM, Hughes RC, Covanis A. Aura in temporal lobe epilepsy: clinical and electroencephalographic correlation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1983; 46(12):1079-83.
3. Vojvodić NM. Epilepsija temporalnog režnja. Beograd: Zavod za u Udžbenike. Beograd. 2014.
4. Roy PL, Ronquillo LH, Ladino LD, Tellez-Zenteno JF. Risk factors associated with drug resistant focal epilepsy in adults: A case control study. *Seizure*. 2019; 73:46-50.
5. Schulze-Bonhage A, Zentner J. The preoperative evaluation and surgical treatment of epilepsy. *Deutsches Ärzteblatt Int*. 2014; 111(18):313-9.
6. Vojvodić NM. Analiza karakteristika periiktalnih vegetativnih znakova za lokalizaciju epileptogene zone kod epilepsija temporalnog režnja. Univerzitet u Beogradu. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet. Beograd. 2012.
7. Baščarević V. Značaj prognostičkih faktora ranog postoperativnog ishoda hirurški lečenih temporalnih farmakorezistentnih epilepsija. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu. Medicinski fakultet. Beograd. 2014.
8. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, et al. ILAE Commission Report . Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2001; 42(2):282-6.
9. Kostić VS. Neurologija za studente medicine. II. Beograd. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. 2016.
10. Henkel A, Noachtar S, Pfänder M, Lüders HO. The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies. *Neurology*. 2002; 58(2):271-6.
11. Perry MS, Duchowny M. Surgical versus medical treatment for refractory epilepsy: Outcomes beyond seizure control. *Epilepsia*. 2013; 54(12):2060-70.
12. Ristić AJ, Mindruta I, Dimova P, Kelemen A, Grujić D, Ilić R, et al. Low-grade epilepsy-associated tumour management with or without presurgical evaluation: a multicentre, retrospective, observational study of postsurgical epilepsy outcome. *Epileptic Disord*. 2020; 22(5):555-62.