

# Epilepsia kirurgiline ravi – alakasutatud võimalus ravimrefraktaarse epilepsia raviks

Kateriine Orav<sup>1</sup>

Eesti Arst 2022;  
101(8):430–436

Saabunud toimetusse:  
18.02.2022  
Avaldamiseks vastu võetud:  
02.03.2022  
Avaldatud internetis:  
26.08.2022

<sup>1</sup> Põhja-Eesti  
Regionaalhaigla  
neuroloogiakeskus

Kirjavahetajaautor:  
Kateriine Orav  
kateriine.orav@  
regionaalhaigla.ee

Võtmesõnad:  
epilepsia,  
ravimrefraktaarne,  
epilepsia kirurgia,  
hipokampuse skleroos,  
fokaalne kortikaalne  
düsplasia, uitnärv  
stimulatsioon

Ravimrefraktaarne epilepsia on tõsine probleem, kuna epilepsiaravimitele mittealluv haigus esineb ligi kolmandikul patsientidest ja on seotud eluaegse puude ning 5–10 korda suurema suremusega. Sellistel patsientidel hinnatakse epilepsia kirurgilise ravi võimalikkust, kuna eduka ravi korral saab vabaneda epileptilistest hoogudest ja seeläbi vähendada ka epilepsiaga seotud suremust ning puuet. Kahjuks jõuab vähem kui 1% ravimrefraktaarse epilepsiaga patsientidest epilepsia kirurgilise ravi võimalikkuse hindamisele ja viivitus on pikk, epilepsia on selleks ajaks kestnud enamasti aastakümneid. Patsientidele, kes ei ole kirurgilise ravi kandidaadid, on võimalik pakkuda teisi ravimeetodeid, näiteks uitnärv stimulatsiooni. Artikli eesmärk on anda ülevaade epilepsia kirurgilise ravi olemusest ja operatsioonieelsest hindamisest.

## RAVIMREFRAKTAARSE EPILEPSIA LEVIMUS JA PÕHJUSED

Epilepsia on üks sagedasemaid neuroloogilisi haigusi, mille levimus on umbes 6 juhtu 1000 inimese kohta (1). Ligi kolmandikul patsientidest esineb ravimrefraktaarne epilepsia (ingl *drug resistant epilepsy*, DRE), mille puhul epileptilised hood jätkuvad vaatamata kahele adekvaatselt proovitud epilepsiaravimile (2). Kuigi viimaste aastakümnete jooksul on turule tulnud mitmeid uusi epilepsiaravimeid, ei ole DRE osakaal oluliselt vähenenud (3). DRE on oluline probleem, kuna on seotud eluaegse puudega (sh kognitiivsed, psühhiaatrilised ja sotsiaalsed probleemid) ning 5–10 korda suurema suremusega, sagedamini epilepsiahaige ootamatu äkksurma (ingl *sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP) ja õnnetuste tõttu (4). Lastel võib DRE olla seotud ka arengu mahajäämusega (3).

Kõige sagedasem DRE põhjus täiskasvanud patsientidel on hipokampuse skleroos, mis esineb umbes 45%-l epilepsia kirurgilise ravi kandidaatidest. Hipokampuse skleroosi teke on mitmeteguriline ja sageli seotud nii geneetilise eelsoodumuse kui ka keskkondlike teguritega. Mitmetes retrospektiivsetes uuringutes on leitud seos febrilsete krampide ja hilisemas elus kujunenud hipokampuse skleroosi vahel. Lastel on põhiliseks DRE põhjuseks kaasasündinud

kortikaalsed malformatsioonid, mida esineb ligi 40%-l patsientidest. Kõige sagedasemini on tegemist fokaalsete kortikaalsete düsplasiatega. Tuumoritest on epilepsiaga seotud põhiliselt ganglioglioomid ja düsembrüoplastilised neuroepiteliaalsed tuumorid. Infiltratiivseid gliome esineb epilepsiakeskuste patsientidel harva, kuna neid patsiente opereeritakse kasvajast tingitud riski tõttu enamasti kiirkorras väljaspool epilepsiakeskust (5). Tabelis 1 on toodud sagedasemad epilepsia põhjused epilepsia kirurgilise ravi patsientidel.

## EPILEPSIA KIRURGILINE RAVI JA OPERATSIOONIEELNE HINDAMINE

Epilepsia kirurgiline ravi ei ole kindlasti uus ravimeetod. Selle alguseks peetakse 1886. aastat, mil Victor Horsley avaldas Suurbritannias artikli kolmest fokaalse epilepsiaga patsiendist, keda ta oli opereerinud. Ta lähtus Johns H. Jacksoni kirjeldatud epileptiliste hoogude semioloogiast, mida kinnitasid David Ferrieri läbiviidud ahviaju stimulatsiooni katsed (6). Semioloogia on hoogude kliiniline kirjeldus, mille alusel on võimalik lokaliseerida epileptilise hoo tekkekohta ja levikut ajus.

Kuigi 20. sajandi alguses oli epilepsia kirurgiline ravi maailmas vähe levinud, oli Tartu Ülikooli närvikliinikus töötanud Ludvig Puusepp uue ravimeetodi agar

kasutaja. 1922. aastal ilmunud Eesti Arsti artiklis „Epilepsia ravitsemisest“ kirjeldas ta 316 epilepsiapatsienti, keda ta oli 20 aasta jooksul opereerinud (7). Lisaks semioloogiale kasutas Puusepp operatsiooni ajal aju stimulatsiooni nõrga elektrivooluga epileptilise hoo vallandamiseks ja seeläbi fookuse lokaliseerimiseks. Seda meetodit kasutatakse täiendava vahendina ka tänapäeval. Puusepa patsientidest vabanes kirurgilise ravi järel epileptilistest hoogudest ainult 4%, kuid järgneva 100 aasta jooksul on ravi efektiivsus oluliselt paranenud. Suureks edasiminekkuks on kindlasti olnud elektroentsefalograafia (EEG) ja aju visualiseerivate uuringute kasutusele võtmine.

Tänapäevane epilepsiakirurgia on olemuselt funktsionaalne kirurgia, mille planeerimine erineb oluliselt infiltratiivse ajukasvaja kirurgiast, mille korral operatsioon on sageli eluliselt näidustatud ja aktsepteeritav on suurem risk. Epilepsia kirurgilisele ravile eelneb töömahukas operatsioonieelne hindamine eesmärgiga tuvastada epileptogeenne ajupiirkond ja sellega seotud võrgustikud ning kaardistada nende läheduses paiknevad olulise funktsiooniga ajupiirkonnad, mida püütakse operatsioonil säästa. Teoreetiliselt on epileptogeenne tsoon see osa ajust, mis põhjustab epileptilisi hoogusid ja mille eemaldamine on vajalik epileptilistest hoogudest vabanemiseks. Praktiliselt moodustavad selle tsooni erinevad anatoomiliselt osaliselt kattuvad piirkonnad, mida on võimalik erinevate uuringutega lokaliseerida (vt tabel 3) (8).

Operatsioonieelse hindamise aluseks on multidistsiplinaarne koostöö. Meeskonda peavad kindlasti kuuluma neuroloog, neurofüsioloog, neurokirurg, neuroradioloog, neuropsühhiaater ja neuropsühholoog ning koostöö aluseks on regulaarsed arutelud patsientide seisundi üle.

Ravimrefraktaarse fokaalse epilepsiaga patsiendid peaksid läbima epilepsia kirurgilise ravi võimalikkuse hindamise, kuna eduka ravi korral on võimalik vabaneda epileptilistest hoogudest ja seeläbi vähendada ka epilepsiaga seotud suremust ning puuet (4). Tõenäosus medikamentoosse raviga hoovabaks saada väheneb iga ebaõnnestunud ravikatsega. Kui patsient ei ole saanud kahe epilepsiaravimiga hoovabaks, saavutatakse kolmanda ravimi proovimisel hoovabadus vaid 11%-l patsientidest ja tõenäosus on veelgi väiksem neljanda ravimiga (9).

**Tabel 1.** Põhilised histopatoloogilised leiud epilepsiakirurgia patsientidel (5)

Histopatoloogiline kategooria	Patsientide osakaal (%)
<b>Täiskasvanud</b>	
Hipokampuse skleroos	44,5
Tuumor	22,2
Kortikaalne malformatsioon	12,4
Lesiooni mitteesinemine	8,4
Vaskulaarne malformatsioon	7,2
Gliaalne arm	4,5
Entsefaliit	0,9
<b>Lapsed</b>	
Kortikaalne malformatsioon	39,3
Tuumor	27,2
Hipokampuse skleroos	15,0
Lesiooni mitteesinemine	6,1
Gliaalne arm	5,8
Entsefaliit	3,3
Vaskulaarne malformatsioon	3,2

Kahjuks jõuab ka lääneriikides epilepsiakirurgia keskustesse hindamisele vähem kui 1% DREga patsientidest. Hindamisele jõutakse väga pika viivitusega – keskmiselt on epilepsia selleks ajaks kestnud juba 20 aastat, mille vältel on välja kujunenud pöördumatud sotsiaalsed ja psühholoogilised tagajärjed (10). Lisaks on uuringud näidanud, et epilepsia kirurgiline ravi on haiguse varasemas faasis efektiivsem (11). Põhjuseid, miks patsiendid hindamisele ei jõua, on mitmeid, sh hirm kirurgilise sekkumise ees (kuigi suremus epilepsiakirurgia korral on peaaegu olematu võrreldes epilepsiaga seotud suremusega) ning sageli vähene teadlikkus epilepsia kirurgilise ravi võimaluste kohta nii patsientide kui ka neuroloogide seas (vt tabel 2).

## RAVIMREFRAKTAARSE EPILEPSIA OPERAATIONIEELNE HINDAMINE

### Video-elektroentsefalograafia

Kõigil DREga patsientidel on näidustatud statsionaarne video-EEG uuring, mille käigus registreeritakse mitme päeva jooksul ühel ajal nii video patsiendist kui ka skalbilt loetav EEG. Uuringu jaoks on sageli vajalik epilepsiaravimite annuste vähendamine, et kutsuda mõistliku aja jooksul esile epileptilisi hooge. Hoogude semioloogia peegeldab epileptilise aktiivsuse levikut ajukoos ja

**Tabel 2.** Sagedased väärarvamused epilepsia kirurgilise ravi kohta (23)

Väärarvamus	Fakt
Kõik epilepsiaravimid peavad olema enne kirurgilist sekkumist ära proovitud.	Epilepsiahoogudest vabanemine on ebatõenäoline, kui kaks ravimit on ära proovitud.
Normaalse MRT-leiu korral ei ole epilepsia kirurgiline ravi võimalik.	Teiste uuringutega on sageli võimalik epilepsia fookust lokaliseerida.
Bilateraalsed EEG-spaigid on epilepsia kirurgilise ravi vastunäidustuseks.	Unilateraalse epileptilise hoo algusega patsientidel esinevad sageli interiktaalselt bilateraalsed spaigid.
Mitmesed või suured lesioonid MRT-l on epilepsia kirurgilise ravi vastunäidustuseks.	Epileptogeenne tsoon võib olla lokaliseeritav vaid kindlasse lesioonipiirkonda.
Epilepsia kirurgiline ravi ei ole võimalik, kui haaratud on olulise funktsiooniga ajupiirkond.	Essentsiaalseid funktsioone on võimalik lokaliseerida ja säästa.
Halb kognitiivne funktsioon on epilepsia kirurgilise ravi vastunäidustus.	Halva kognitsiooni korral on epilepsia kirurgilise ravi risk pigem väiksem ja kognitsioon võib ka kirurgilise sekkumise järel paraneda.
Krooniline psühhoos on epilepsia kirurgilise ravi vastunäidustus.	Patsiendid võivad epilepsia kirurgilisest ravist siiski kasu saada.
Patsient on liiga vana epilepsia kirurgiliseks raviks.	Vanematel patsientidel on epilepsia kirurgilise ravi tulemused samad nagu noorematel.

patsiendi käitumise kirjeldamine videosalvestuse alusel aitab täpsustada sümptomatogeenset tsooni. Paljud semioloogilised tunnused ilmnevad vaid siis, kui patsientide käitumist hoogude ajal protokollil alusel testida (12).

Iktaalne ehk hoopuhune EEG aitab teha kindlaks epileptilise hoo alguse tsooni, mis on kriitilise tähtsusega komponent epilepsia kirurgilise ravi planeerimisel. Skalbilt loetaval EEG-l on samas mitmeid piiranguid. Fokaalsetel säilinud teadlikkusega epileptilistel hoogudel on EEG korrelaat vaid 20–30%-l juhtudest. Frontaalsagarast lähtuvatel hoogudel ei pruugi olla selget iktaalset EEG mustrit, mis on põhiliselt seotud asjaoluga, et otsmikusagaral on suur pind mesiaalsel ja inferioorsel, mis on skalbi

EEGga raskelt hinnatav. Iktaalne EEG võib anda vale lateralisatsiooni, mis mesiaalse temporaalsagara epilepsia puhul on seotud sekundaarse kiire levikuga kontralateraalsele poolele. Iktaalset EEG-l on ka risk epileptogeenne tsooni ekslikuks lokaliseerimiseks, sagedamini kukla- ja parietaalsagarast lähtuvate epileptiliste hoogude korral. Seega on vajalik video-EEG andmete korreleerumine muude operatsioonieelsete uuringute tulemustega. Video-EEG käigus analüüsitakse ka interiktaalseid epileptiformseid avaldusi, mis võimaldavad täpsustada iritatiivset tsooni. Kui interiktaalsed avaldused on kooskõlas teiste uuringutega, on epilepsiakirurgia tulemus parem (8).

Video-EEG uuring on ka kuldstandard psühhoogensete mitte-epileptiliste hoogude

**Tabel 3.** Operatsioonieelisel hindamisel kaardistatud tsoonid (8)

Tsoon	Definitsioon	Uuringud
Irritatiivne tsoon	Korteksi ala, mis genereerib interiktaalseid spaike	Elektrofüsioloogilised uuringud
Iktaalse alguse tsoon	Korteksi piirkond, kus epileptilisi hooge genereeritakse (sh varase leviku piirkond)	Elektrofüsioloogilised uuringud
Epileptogeenne lesioon	Struktuuriline ajumuutus, mis on epileptiliste hoogude põhjuseks	Magnetresonantsomograafiline ja patoanatomiline uuring
Sümptomatogeenne tsoon	Ajupiirkond, mis põhjustab epileptilise hoo esmast kliinilist sümptomatoloogiat	Hoo semioloogia ja patsiendi raport
Funktsionaalse defitsiidi tsoon	Kortikaalne piirkond, mis põhjustab mitte-epileptilist düsfunktsiooni	Neuroloogiline koldeleid, neuropsühholoogiline testimine, funktsionaalsed visualiseerivad uuringud

(ingl *psychogenic nonepileptic seizures*, PNES) diagnoosimisel. PNES esineb umbes 30%-l epilepsiakestuste patsientidest, kellest 5–50%-l võib kaasvalt esineda ka epilepsia. Sellises olukorras on ravi korraldamise ja jälgimise huvides väga oluline selgitada, millised patsiendi hoogudest on epileptilised ja millised mitte-epileptilised (13). PNESi ravi seisneb seonduvate psühholoogiliste ja psühhiaatriliste häirete ravis, need patsiendid ei saa kasu epilepsiaravimitest ja kirurgiline ravi ei ole neil näidustatud.

### Magnetresonantstomograafia

Peaaju magnetresonantstomograafia (MRT) on kõige olulisem uuring epilepsiat põhjustava struktuuraalse anomaalia tuvastamiseks. Epilepsiapatsientidel kasutatakse spetsiaalset epilepsiaprotokolliga MRT-uuringut, mis ideaalis on tehtud 3 T (tesla) MRTs ning sisaldab kitsa kihiga kolmemõõtmelisi T1- ja FLAIR-sekventse ning hipokampuse projektsiooniga koronaarset T2-sekventsi. Vaatamata tehnilistele edasiminekutele ei leita MRT-kujutise visuaalsel hindamisel 30–50% histoloogiliselt kinnitatud väikestest lesioonidest. Seetõttu on kasutusele võetud erinevad MRT tulemuste järeltöötlemise programmid. Näiteks on vokslipõhise morfomeetria analüüsi abil võimalik leida täiendavalt väikeseid kortikaalseid düsplasiasid.

Mesiotemporaalsagara struktuuride volumeeetria suurendab hipokampuse atroofia tuvastamise tundlikkust (14). Keskustes, kus on ligipääs 7 T MRT-le, kasutatakse uuringut ka juba kliinilises praktikas DREga patsientidel väikeste struktuuraalsete muutuste leidmiseks. Ei tohi unustada, et ka lesiooniga patsientidel peab lisaks struktuuraalsele muutusele kinnitama epileptiliste hoogude alguskohta ka hoogude semioloogia, video-EEG ja teised uuringud, sest struktuuraalne muutus võib olla vaid juhuleid ja epilepsia pärineda teisest ajupiirkonnast.

### Nuklearmeditsiinilised ja funktsionaalsed radioloogilised uuringud

Struktuuraalse ajumuutusega patsientidel võib kaaluda epilepsia kirurgilist ravi, kuid neil on keerulisem lokaliseerida epileptogeenset tsooni. Nuklearmeditsiinilised ja funktsionaalsed radioloogilised uuringud võivad nendel patsientidel anda olulist lisateavet. Interiktaalne fluorodeoksu-

glükoosiga positronemissioontomograafia (FDG-PET) võib tuvastada glükoosi ainevahetuse vähenemise funktsionaalse defitsiidi tsoonis. FDG-PETil on suurim tundlikkus (85–100%) temporaalsagara epilepsia korral. FDG-PETil ilmnenu hüpometabolismi piirkond on enamasti suurem kui epileptogeenne tsoon ja seda ei saa kasutada operatsiooni piiride planeerimiseks.

Iktaalset ühe footoni emissiooniga kompuutertomograafiat (SPECT) saab kasutada mitteinvasiivseks epileptilise hoo alguse tsooni lokaliseerimiseks. Iktaalne SPECT on täpsem, kui kombineerida andmeid interiktaalse SPECTiga (ingl *subtraction ictal SPECT co-registered to MRI*, SISCOM). SISCOM võib anda lisaväärtust näiteks multilobaarse patoloogia, ebaõnnestunud lõikuse ja kordusoperatsiooni plaani korral ning intrakraniaalse EEG planeerimisel (8). Iktaalset SPECTi on võimalik teha vaid video-EEG tingimustes, kuna radioaktiivse märkaine süstimine peab toimuma sekundite jooksul pärast epileptilise hoo algust.

Funktsionaalsel MRT-l (fMRT) on tähtis roll olulise funktsiooniga ajupiirkondade (primaarne motoorne, kuulmis- ja nägemiskorteks, kõnekeskused) lokaliseerimisel, mida tuleb operatsiooni käigus säästa. fMRT-d saab kasutada ka operatsioonijärgse verbaalse mälu halvenemise prognoosimiseks (15). HD-ESI (ingl *high-density electric source imaging*) on uuring, mille käigus registreeritakse ühel ajal suure arvu skalbi-elektroodidega kõrglahutuslik EEG ning projitseeritakse andmed MRT abil ehitatud aju mudelile. HD-ESI võimaldab ka hinnata epileptilise võrgustiku dünaamikat, jälgides epileptiliste spaikide levikut ajas. HD-ESI on näidanud head potentsiaali epileptilise hoo alguse tsooni lokaliseerimisel ja seeläbi epilepsia kirurgilise ravi prognoosi hindamisel (16).

### Intrakraniaalne EEG (IEEG)

Intrakraniaalne EEG (IEEG) on näidustatud, kui eelnevate uuringutega on epilepsia alguskoht jäänud ebaselgeks või andmed on vastukäivad, samas on olemas piisavalt mõistlik hüpotees hoogude lähtumise kohta ühest epileptogeensest piirkonnast ja teadmine, et kirurgiline ravi oleks teostatav, kui lokaliseerimise kohta oleks lisainfot. Eduka intrakraniaalse uuringu võti on mitteinvasiivsete uuringutega püsitatud tugev hüpotees. Sagedamini vajavad IEEGD

patsiendid, kellel ei ole MRT-uuringul leitud struktuurilist muutust.

Mõned stsenaariumid, mille puhul on enamasti vajalik IEEG, on väga kiiresti generaliseeruvad epileptilised hood (eriti lapseas), lobaarse epilepsia eristamine multilobaarsest epilepsiast (temporaalse ja temporaalsagarast laiemat ala haarava epilepsia eristamine), mesiaalse temporaalse epilepsia lateraliseerimine, duaalne patoloogia (nt tuberoosse skleroosi korral) ning suured struktuurilised lesioonid. IEEG võib olla vajalik ka epileptogeensele tsoonile lähedal asuvate olulise funktsiooniga ajupiirkondade defineerimiseks, kuna mitteinvasiivsed uuringud nagu fMRI ei ole alati piisavalt informatiivsed. IEEG abil kahtlustatud epileptogeense tsooni elektriline stimulatsioon võib provotseerida hooge, mis sarnanevad patsiendi spontaansete epileptiliste hoogudega, ja seeläbi suurendada epileptogeense tsooni lokaliseerimise kindlust (17).

IEEG jaoks paigaldatakse kraniotoomia teel elektroodid subduraalselt (SDG) või stereotaktiliselt ajusisesi (SEEG). SEEG on ohutum väiksema infektsiooni- ja hemorraagiariiski tõttu. SEEG võimaldab ka tõenäolise väikese epileptogeense piirkonna termokoagulatsiooni, mille järel saab hinnata efekti hoogude sagedusele enne lõpliku resetseeriva ravini jõudmist. Kasutatav meetod sõltub palju epileptilise fookuse lokaliseerimisest ja ka keskuse kogemusest. IEEG aitab ületada skalbilt registreeritava EEG tundlikkuse piiranguid, kuna elektroodid on epileptilise aktiivsuse generaatorile lähemal. Samas suudab iga elektrood lugeda signaali vaid umbes 5 mm raadiusega piirkonnast, mille tõttu on elektroodid „pimedad“, kui neid on liiga vähe või nad ei ole piisavalt lähedal fookusele.

Elektroodide paigaldamisel on lisaks epileptogeensele fookusele vaja arvestada ka hoo varast levikut ja funktsionaalseid võrgustikke, mis on seotud edasise levikuga. Lisaks IEEG planeerimise keerukusele on oluline katsumus ka IEEG tõlgendamise subjektiivsus ja sageli empiirilisus, mille tõttu on eri hindajate üksmeel väike (17). IEEG on kõrgeima astme epilepsiakirurgia keskuste tegevusvaldkond. Need on suure kogemusega keskused, kuhu on koondatud kõige keerulisemad epilepsiapatsiendid tavaliselt mitme miljoni elanikuga piirkondadest. Eesti epilepsiakeskustel on seega

vaja arendada head koostööd välismaiste suure kogemusega keskustega, kuhu oleks võimalik saata keerulisemaid patsiente edasistele uuringutele. Lasteneuroloogid on seda võimalust juba aastaid aktiivselt kasutanud, suunates patsiente Soome ja Saksamaale.

## KIRURGILISE RAVI VIISID, TULEMUSLIKKUS JA TÛSISTUSED

Epilepsia kirurgilise ravi käigus tehtav reseksioon võib olla standardiseeritud või patsiendile kohandatud. Kõige sagedasem epilepsia standardiseeritud lõikus on eesmise oimusagara reseksioon hipokampuse skleroosi korral. Standardiseeritud lõikus on võimalik, kuna hipokampuse skleroosist tingitud epileptogeenne tsoon on sama patoloogiaga patsientide seas piisavalt ühetaoline ja ühelaadne reseksioon on enamasti efektiivne. Kui epilepsia alguskohta on võimalik täpsemalt lokaliseerida, võib osal juhtudel piirduda selektiivse amügdalohipokampektomiaga.

Ekstratemporaalsete epilepsiate puhul otsustatakse lõikuse ulatus individuaalselt, sõltuvalt operatsioonieelsete uuringute tulemustest. Osal patsientidest võib piirduda lesioonektomiaga, teistel võib olla vaja eemaldada suurem kortikaalne ala. Ilma struktuurilise lesioonita patsientidel on reseksiooni ulatuse üle otsustamiseks enamasti vaja teha IEEG.

Mõnede raskete lapsea epilepsiate puhul on kasutusel ka palliativsed standardiseeritud lõikused nagu kallosotomia ja funktsionaalne hemisferektomia (8). Viimastel aastatel on hakatud laiemalt kasutama ka vähem invasiivseid kirurgilise ravi võimalusi nagu stereotaktiline radiokirurgia ja laserindutseeritud termaalteraapia (LITT). Eelkõige on need meetodid kasutusel leidnud vaskulaarsete malformatsioonide, kavernoomide ja hüpotalamuse hamartoomide ravis (18).

Hoolikalt selekteeritud patsientidest võib kirurgilise ravi järel epileptilistest hoogudest vabaneda ligi 70% (8). Paremad tulemused on patsientidel, kellel esineb epilepsiaga seotud madala astme neuroepiteelne tuumor, vaskulaarne malformatsioon või hipokampuse skleroos. Hoovabaduse tõenäosus on väiksem ilma struktuurilise lesioonita patsientidel, kuid ka nendel patsientidel on hoovabaduse tõenäosus 50–60%, mis on oluliselt parem tulemus,

kui on võimalik saavutada täiendava medikamentoosse raviga. Teadmiste ja uuringute arenguga paraneb ka patsiendi individuaalsema prognoosi määramise võimalus. Kindlasti suureneb lähitulevikus ka geneetika roll patsientide nõustamisel, eriti kui MRTs ei ole struktuuraalset muutust. Näiteks neuronaalse migratsioonihäirega seotud mTOR-i raja mutatsioonidega patsientidel on epilepsia kirurgilise ravi prognoos parem. Samas on epilepsia kirurgia tulemused halvemad ioonkanalite ja sünaptilise transmissiooniga seotud geenimutatsioonidega patsientidel (19).

Epilepsia kirurgilise raviga on seotud ka mõned oodatavad negatiivsed tagajärjed. Oimusagara reseksiooni korral on kõige sagedasem tagajärg postoperatiivne kognitsiooni langus. Suurem on risk dominantse oimusagara lõikuse korral, mille järel võib tekkida probleeme verbaalse mälu ja raskusi sõnade leidmisel. Kognitsioonihäire risk on väiksem juhul, kui kognitsioon on juba halvenenud epilepsia tingitud oimusagara-funktsioonihäire tõttu, ent samas toimib mittedominantne oimusagar piisavalt hästi. Põhjalik operatsioonieelne neuropsühholoogiline hindamine aitab täpsustada kognitiivset reservi ja prognoosida epilepsia kirurgilise raviga seotud kognitiivseid riske (20). Oimusagara reseksiooni järel võib sagedamini esineda ka ülemist kvadrantanopsiat (18).

Ekstratemporaalsete epilepsiate puhul on operatsiooni tagajärjed samuti ennustatavad sõltuvalt opereeritavast ajupiirkonnast. Kui epileptogeenne piirkond on motoorse korteksi või kõnekeskuse läheduses, on kindlasti vajalik täiendav operatsioonieelne ja vajaduse korral operatsiooniaegne hindamine, et neid piirkondasid kaardistada ja säästa. Ravimrefraktaarse epilepsia patsientidel esineb sageli kaasuvaid psühhiaatrilisi haigusi, mis võivad pärast operatsiooni ajutiselt süveneda (21). Seega on neuropsühhiaatril oluline roll nii patsiendi operatsioonieelses kui ka -järgses käsitluses.

## EPILEPSIAKESKUSTE ROLL

Epilepsia keskuste roll ei ole vaid kirurgilise ravi pakkumine, multidistsiplinaarne meeskond võib anda patsiendile ka muid eeliseid. Suurem kogemus võimaldab valida patsiendi epilepsiale sobivama ravi ning ratsionaalsema polüfarmakoteraapia. Eriti oluline on tuvastada PNESiga patsiendid,

kes vajavad psühhiaatrilist ravi. Patsientide süstemaatiline käsitlus aitab paremini kindlaks teha ja mõjutada ravisoostumusega seotud probleeme ja epilepsiat raskendavaid elustiilitegureid (nt ainete kuritarvitamine ja unedeprivatsioon) ning nõustada patsiente SUDEPi riski suhtes (3). On näidatud, et ka kirurgilisele ravile mittekuuluvate epilepsiapatsientide jälgimine epilepsia keskuses on seotud väiksema enneaegse suremusega (22).

Patsientidele on võimalik epilepsia keskuses pakkuda ka alternatiivseid teraapiasid. Eestis on võimalik implanteerida uitnärvi stimulaatorit (ingl *vagus nerve stimulation*, VNS). Mõnedes riikides on kasutusel ka muud neurostimulatsiooni meetodid nagu aju süvastimulatsioon (ingl *deep brain stimulation*, DBS) ja reageeriv neurostimulatsioon (ingl *responsive neurostimulation*, RNS). Koostöös toitumisspetsialistiga on võimalik kaaluda ketogeenset või modifitseeritud Atkinsi dieeti (3).

Selleks, et ravimrefraktaarse epilepsia patsiendid jõuaksid oma haigusega kirurgilise ravi hindamisele ja võimalusel ka ravile, on oluline nad suunata epilepsia keskusesse. Eestis on võimalik täiskasvanud patsiente suunata uuringutele Põhja-Eesti Regionaalhaiglasse ja Tartu Ülikooli Kliinikumi. Epilepsiapatsientide varajane suunamine on kõige parem võimalus hoida neil ära pöördumatuid psühhosotsiaalseid probleeme, eluaegset puuet ja enneaegset surma.

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autor osales hiljuti Arstide Täienduskoolituse Fondi stipendiumiga Rahvusvahelise Epilepsiaavastase Liiga (ILAE) epilepsia kirurgia kursusel, mida organiseeritakse Euroopa epilepsia kirurgia programmide arendamise projekti (EPODES) raames.

## SUMMARY

### Epilepsy surgery – an underutilized treatment for drug-resistant epilepsy

Kateriine Orav<sup>1</sup>

Drug-resistant epilepsy is associated with increased disability and 5-10 times higher morbidity. Patients with drug-resistant epilepsy should be considered for epilepsy surgery as up to 70% of patients undergoing surgery may become seizure free after surgery. However, less than 1% of patients with drug-resistant epilepsy are referred to

<sup>1</sup> Neurology Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to:  
Kateriine Orav  
kateriine.orav@regionaalhaigla.ee

Keywords:  
epilepsy, drug-resistant, surgery, hippocampal sclerosis, focal cortical dysplasia, vagus nerve stimulation

epilepsy centres for presurgical evaluation. Early referral of patients is the best opportunity to avoid irreversible psychosocial problems, disability and premature death in patients with drug-resistant epilepsy. For patients who are not eligible for epilepsy surgery, neuromodulation devices such as vagus nerve stimulation, can be offered.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:357–75.
2. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2018;59:2179–93.
3. Engel J Jr. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology* 2016;87:2483–9.
4. Sperling MR, Barshov S, Nei M, Asadi-Pooya AA. A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. *Neurology* 2016;86:1938–44.
5. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, et al; EEBB Consortium. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Engl J Med* 2017;377:1648–56.
6. Engel J Jr. Evolution of concepts in epilepsy surgery. *Epileptic Disord* 2019;21:391–409.
7. Puusepp L. Epilepsia ravitsemisest. *Eesti Arst* 1922;1:403–10, 464–69.
8. Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr. Treatment of epilepsy. 4th ed. Wiley-Blackwell; 2015.
9. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018;75:279–86.
10. Benbadis SR, Engel J Jr. The next level of care in epilepsy: Delays, more delays, delays everywhere. *Neurol Clin Pract* 2019;9:284–5.
11. Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke I, Braun KPJ; European Epilepsy Brain Bank writing group; study group; European Reference Network EpiCARE. Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19:748–57.
12. Beniczky S, Neufeld M, Diehl B, et al. Testing patients during seizures: A European consensus procedure developed by a joint taskforce of the ILAE - Commission on European Affairs and the European Epilepsy Monitoring Unit Association. *Epilepsia* 2016;57:1363–8.
13. Hubsch C, Baumann C, Hingray C, et al. Clinical classification of psychogenic non-epileptic seizures based on video-EEG analysis and automatic clustering. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:955–60.
14. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia* 2019;60:1054–68.
15. Szaflarski JP, Gloss D, Binder JR, et al. Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2017;88:395–402.
16. Lascano AM, Perneger T, Vulliemoz S, et al. Yield of MRI, high-density electric source imaging (HD-ESI), SPECT and PET in epilepsy surgery candidates. *Clin Neurophysiol* 2016;127:150–5.
17. Jayakar P, Gotman J, Harvey AS, et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: Indications, modalities, and techniques. *Epilepsia* 2016;57:1735–47.
18. Vakharia VN, Duncan JS, Witt JA, Elger CE, Staba R, Engel J Jr. Getting the best outcomes from epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2018;83:676–90.
19. Stevelink R, Sanders MW, Tuinman MP, et al. Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord* 2018;20:99–115.
20. Baxendale S, Wilson SJ, Baker GA, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults: Executive summary of the report of the ILAE Neuropsychology Task Force Diagnostic Methods Commission: 2017–2021. *Epilepsia* 2019;60:1794–6.
21. Koch-Stoecker S. Personality disorders as predictors of severe postsurgical psychiatric complications in epilepsy patients undergoing temporal lobe resections. *Epilepsy Behav* 2002;3:526–31.
22. Lowerison MW, Josephson CB, Jetté N, et al. Association of levels of specialized care with risk of premature mortality in patients with epilepsy. *JAMA Neurol* 2019;76:1352–8.
23. Engel J Jr. The current place of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol* 2018;31:192–7.

**Vananemisega kaasnev Y-kromosoomi kadu vereloome rakkudest seondub südamelihase fibroosi ja südamepuudulikkusega**

Vananemisega kaasneb meestel Y-kromosoomi kadu vereloome rakkudest. Uuringutega on näidatud, et vanuses 70 eluaastat on enamikul meestest 40%-s vereloome rakkudest Y-kromosoom kadunud ja see süveneb elatud aastatega. Y-kromosoomi kadumisega rakkudest seostatakse erinevate tervisehäirete kujunemist.

Rahvusvaheline uurimisrühm avaldas ajakirjas Science artikli,

milles kirjeldatud uuringus moodustus hiirtel luuüdi rakkude Y-kromosoomi eemaldamise järel südamelihases armkude ning häirus vereringe. Ravides neid hiiri kasvufaktorit beeta 1 neutraliseerivate antikehadega, südamelihase armistumist ei tekkinud. Ühendkuningriigi biopanga andmete analüüsil ilmses meestel, kellel üle 40%-s leukotsüütidest puudus Y-kromosoom, 31% võrra suurem kardiovaskulaarse surma risk võrreldes meestega, kel Y-kromosoomi kadu oli vähem väljendunud. Uuringus keskenduti ainult südamekahjustuse hindamisele. Ei ole välistatud, et Y-kromosoomi kadumisega rakkudest

on seotud armistumisprotsessid ka neerudes, kopsudes ja teistes elundites.

Teadaolevalt on naistel kaks X-kromosoomi. Üldiselt elavad pea kõikides maades naised meestest kauem. Ilmselt on vananemisega seonduv Y-kromosoomi kadu üheks meeste lühema eluea põhjuseks. Edasised uuringud peavad selgitama, milliste spetsiifiliste geenidega on seotud Y-kromosoomi kadumisest tingitud tervisehäired.

REFEREERITUD

Sano S, Horitani K, Ogawa H, et al. Hematopoietic loss of Y chromosome leads to cardiac fibrosis and heart failure mortality. *Science* 2022;377:292–7.

LÜHIDALT