

# **VAGUSHERMOSTIMULAATIO EPILEPSIAN HOIDOSSA**

Vittaniemi, Henri  
Syventävien opintojen tutkielma  
Neurologian klinikka  
Oulun yliopisto  
Tammikuu 2014  
Ansakorpi, Hanna  
Kliininen opettaja, LT

OULUN YLIOPISTO  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Lääketieteen koulutusohjelma

TIIVISTELMÄ

Vittaniemi, Henri:  
Syventävien opintojen tutkielma

Vagushermostimulaatio epilepsian hoidossa  
23 sivua, ei liitteitä

---

**Tutkimuksen tarkoitus:** Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida vagushermostimulaatiohoidon (VNS-hoidon) tehoa epileptisten kohtausten vähentämisessä vaikeaa epilepsiaa sairastavilla.

**Tutkimusmenetelmät:** OYS:n neurologian klinikan VNS-hoitoa saavat potilaat tunnistettiin, ja sähköisestä sairauskertomusjärjestelmästä kerättiin epilepsian hoitoon liittyvät tiedot retrospektiivisesti. Tiedot analysoitiin SPSS<sup>®</sup>-ohjelmassa. Tilastollisen merkitsevyyden arviointiin käytettiin toistettujen mittausten t-testiä ja Wilcoxonin testiä.

**Tulokset:** Yhteensä 34 VNS-hoidossa ollutta potilasta tunnistettiin. Heistä 27:llä (79 %) oli paikallisalkuinen epilepsia ja seitsemällä (21 %) yleistyvä epilepsia. VNS-hoito vähensi epileptisiä kohtauksia vähintään puoleen 46,7 %:lla potilaista verrattuna VNS-hoitoa edeltävään tasoon. Kohtauksettomaksi tuli vain kaksi potilasta (6,7 %) ja kohtausmäärä lisääntyi seitsemällä (23,2 %) potilaalla. VNS-hoidon kesto oli ka. 102 kk ( $50 \pm$  keskihajonta [SD], vaihteluväli 16 - 176 kk) yli vuoden hoidetuilla (31 potilasta). VNS-hoito ei vähentänyt eri epilepsialääkkeiden kokonaismäärää ( $p = 0,38 > 0,05$ ). Eri lääkeaineita oli keskimäärin kolme sekä ennen VNS-hoitoa, että sen aikana.

**Johtopäätökset:** VNS-hoidon teho on OYS:ssa samaa tasoa kuin kansainvälisissä tutkimuksissa. Epilepsialääkityksen määrää ja siihen mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia tulee pyrkiä säännöllisesti arvioimaan vaikeassa epilepsiassa myös VNS-hoidon aikana.

Avainsanat: *nervus vagus*, vagushermostimulaatio (VNS), vaikea epilepsia

# SISÄLLYS

1. JOHDANTO .....	1
2. EPILEPSIAT .....	1
2.1. Määritelmä ja yleistä hoidosta .....	1
2.2. Eri kohtaustyytit .....	3
2.3. Epidemiologia .....	5
2.3.1. Esiintyvyys .....	5
2.3.2. Ilmaantuvuus .....	5
2.3.3. Kuolleisuus .....	6
2.3.3.1. Yllättävä äkkikuolema epilepsiassa .....	6
2.4. Diagnostiikka .....	7
2.5. Hoito .....	9
2.5.1. Lääkehoito .....	9
2.5.2. Lisähoito .....	10
2.6. Vagushermostimulaatio .....	11
2.6.1. Stimulaattorilaite .....	11
2.6.2. Vaikutusmekanismi .....	11
2.6.3. Indikaatiot ja vasta-aiheet .....	12
2.6.4. Hoidon tulokset, ennustettavuus ja haittavaikutukset .....	13
3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT .....	15
4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT .....	15
5. TULOKSET .....	16
6. POHDINTA .....	19
7. LÄHTEET .....	22

## 1. JOHDANTO

1930-luvulta alkaen on osoitettu, että perifeerisesti vagushermaa (*nervus vagus*, aivohermo X) stimuloimalla voidaan vaikuttaa aivotoimintaan ja saada aikaan muutoksia aivosähkökäyrään (EEG). Vagushermostimulaatio (VNS) hyväksyttiin Yhdysvalloissa lisähoidoksi vaikeaan epilepsiaan vuonna 1997. Oulun yliopistollisessa sairaalassa (OYS) VNS-hoitoa on käytetty vuodesta 1998. Stimulaattorilaite asetetaan rintakehälle sydämentahdistimien tapaan, ja elektrodeilla stimuloidaan vasenta vagushermaa pyrkien parantamaan epilepsian hoitotasapainoa. Tavoitteena on kohtausten vähentyminen, ja sitä kautta kuolemanriskin pienentyminen vaikeassa epilepsiassa. Tällä tavoin myös potilaiden elämänlaatua voidaan parantaa. Alun perin VNS-hoitoa on tarjottu hoitomuotona paikallisalkuista epilepsiaa sairastaville aikuisille, joilla kirurgisen hoidon mahdollisuutta ei ole ollut, tai se ei ole auttanut. Nykyään hoidon piirissä on, rohkaisevien tulosten ja vähäisten haittavaikutusten takia myös yleistyviä epilepsioita sairastavia ja lapsia. Tässä tutkielmassa luodaan katsaus epilepsioita ja VNS-hoitoa käsittelevään kirjallisuuteen ja kuvataan OYS:n neurologian klinikan VNS-hoitoa saavien potilaiden hoitotuloksia retrospektiivisesti sähköisistä sairauskertomuksista muodostetussa aineistossa.

## 2. EPILEPSIAT

### 2.1. Määritelmä ja yleistä hoidosta

Epilepsiat ovat neurologisia pitkäaikaissairauksia, joissa esiintyy epileptisiä kohtauksia ilman välitöntä poikkeuksellista altistavaa tekijää. Eri epilepsioissa alkamisikä, etiologia, oireet ja ennuste vaihtelevat suuresti (Epilepsiat (aikuiset), Käypä hoito -suositus, 2008). Epileptinen kohtaus aiheutuu isoivojen hermoyhteyksien purkaushäiriöstä, jonka aikana ilmenee poikkeavaa toimintaa motorisia, sensorisia tai tajunnantasoja välittävissä hermoverkoissa. Kohtauksen

esiintyessä välittömästi aivovamman, aivosairauden tai systeemisen häiriön altistamana, käytetään nimitystä akuutti symptomaattinen kohtaus. Se hoidetaan vaikuttamalla suoraan altistavaan tekijään, eikä se määritelmän mukaan täytä epilepsian kriteerejä.

Epileptiset kohtaukset jaotellaan oireiden ja löydösten perusteella paikallisalkuisiin ja suoraan yleistyviin kohtaustyyppihin. Lisäksi paikallisalkuinen kohtaus voi yleistyä toissijaisesti, joka erotetaan omaksi kohtaustyyppiksi. Yleistyneessä kohtauksessa purkaushäiriötä on molemmissa isoaiivopuoliskoissa ilmeten tajuttomuus-kouristuskohtauksena tai poissaolokohtauksena. Epilepsian diagnoosi on kliininen ja edellyttää vähintään yhtä epileptistä kohtausta (Epilepsiat (aikuiset), Käypä hoito -suositus, 2008).

Epilepsioissa on monia oireyhtymiä, joissa etiologialtaan eroavat epilepsiat ilmenevät yhtenevillä taudinkuvilla. Epilepsiaoireyhtymiä tunnetaan useita, ja monia tulee paljastumaan. Epilepsialle oireyhtymädiagnoosin asettaminen on tärkeää hoidon kohdentamisen optimoimiseksi. Vähimmäisvaatimuksena hoito tulee kohdentaa kohtaustyyppin mukaan. Epilepsioiden hoidon tavoitteena on kohtauksettomuus ilman merkittäviä hoidosta aiheutuvia haittavaikutuksia (Epilepsiat (aikuiset), Käypä hoito -suositus, 2008). Hoidon perustan muodostavat erilailla keskushermostoon vaikuttavat klassiset ja uudenaikaiset antiepileptiset lääkkeaineet. Hoitotavoitteeseen päästään parhaiten kohdentamalla lääkehoito epilepsiaoireyhtymän perusteella, sillä minikään lääkeaineen ei ole osoitettu olevan ensisijaisesti käytettynä ylivertainen muihin nähden (Stern 2006). Asianmukaisesta hoidosta huolimatta noin 30 %:lla potilaista esiintyy kohtauksia tai muita epilepsiaoireyhtymään liittyviä oireita haitaten mahdollisuutta viettää täysipainoista ja turvallista elämää (Englot ym. 2011). Tällöin on kyseessä vaikeahoitoinen epilepsia (Epilepsiat (aikuiset), Käypä hoito -suositus, 2008).

Etiologisen suuren vaihtelevuuden vuoksi on kansainvälisesti päädytty luokittelemaan epilepsiaoireyhtymät etiologiansa suhteen. Luokittelu on tätä tutkielmaa kirjoitettaessa uudistusvaiheessa. Vanhaksi jäämässä olevassa luokittelussa epilepsiat jaetaan etiologian mukaan idiopaattisiin, symptomaattisiin ja todennäköisesti symptomaattisiin. Idiopaattisella tarkoitetaan epilepsiaa, jonka kehittymistä pidetään muista syistä riippumattomana. Idiopaattisella epilepsialla on useammin geneettinen tausta verrattuna muuksi luokiteltuihin. Geenivirhe on harvoin määriteltävissä tarkasti. Symptomaattisesta epilepsiasta on osoitettavissa aiempi tapahtuma, synnynnäinen tai hankinnainen, joka on aiheuttanut aivoihin rakenteellisen vaurion. Todennäköisesti symptomaattisella (entinen nimitys kryptogeeninen) tarkoitetaan epilepsiaa, jonka taustalla olevaa rakenteellista vauriota ei pystytä nykylääketieteen menetelmin osoittamaan, mutta vahva

epäily vaurion olemassaolosta on taudinkuvaan ja epäsuoriin löydöksiin pohjautuen. (Epilepsiat (aikuiset), Käypä hoito -suositus, 2008)

Uudessa kansainvälisessä luokittelussa (Berg ym. 2010) epilepsiat jaetaan etiologian pohjalta kolmeen luokkaan: geneettinen, rakenteellinen tai aineenvaihdunnallinen ja tuntematon. Geneettiset epilepsiat aiheutuvat osoitetusta tai oletetusta geenivirheestä, jonka pääasiallisena ilmentymänä ovat epileptiset kohtaukset. Rakenteellinen tai aineenvaihdunnallinen -luokan epilepsiat aiheutuvat jostakin tilasta tai sairaudesta, jonka yhteyteen tiedetään liittyvän riski epilepsian kehittymiselle (aivovamma, keskushermoston infektiot, tietyt aineenvaihduntasairaudet). Tuntemattoman luokan epilepsioiden etiologiaa ei nyky lääketieteen menetelmin kyetä osoittamaan. Taustalta voi paljastua rakenteellinen syy tai kokonaan uusi sairaus. Uuden luokituksen mukainen suomalainen Käypä hoito -suositus on valmistumassa (tutkielman ohjaajan suullinen tiedonanto).

## **2.2. Eri kohtaustyytit**

Tyypillisesti tajuttomuus-kouristuskohtauksessa äkillisen tajunnan menettämisen jälkeen esiintyy ensin tooninen kouristusvaihe, jossa lihasten supistuessa raajat suoristuvat tai koukistuvat, hengitys taukoaa ja mahdollisesti esiintyy lisäksi huudonomaista äänehtelyä ilman puristuessa ulos supistuneista hengitysteistä (ns. ”epileptic cry”), sekä virtsan- tai ulosteenpidätyskyvyttömyyttä. Tooninen vaihe kestää sekunneista muutamiin kymmeneen. Toonista vaihetta seuraa klooninen kouristusvaihe, jossa lihakset supistuvat ja relaxoituvat äkillisesti ja rytmiltään vaihdellen, hengitys palautuu ja suusta voi tulla vaahtoa. Kieleen pureminen on tyypillistä. Klooni- vaihe kestää muutaman minuutin, ja sen jälkeen seuraa jälkiuni. Jälkiunesta on mahdollista herättää potilas, mutta tajunnantason häiritsee alkuun sekavuus tai jonkinasteinen hämärätila. Poissaolo-kohtauksessa esiintyy äkillinen tajunnantason hämärtyminen, meneillään ollut aktiiviteetti pysähtyy, ja esimerkiksi katse, puhe tai kävely jähmettyy. Kohtauksen aikana potilas ei kykene kommunikoimaan. Liitännäis-oireena voi esiintyä toonisia, atoonisia, myokloonisia tai lieviä kloonisia liikkeitä, sekä automatismeja tai autonomisen hermoston oireita. Esimerkiksi kädet voivat valahtaa (atonia), silmäluomi nykiä (klonia/myoklonia), pää kääntyä (tonia), suu

maisikutella (automatismi) tai kasvot kalpeutua (autonominen hermosto). Poissaolokohtaus kestää vain muutaman sekunnin, ja sen jälkeen tajunnantila palautuu yhtä nopeasti kuin menetys oli tapahtunut.

Paikallinen epileptinen kohtaus alkaa määriteltävissä olevalta isoaivojen alueelta. Paikallisalkuiset kohtaukset jaetaan alatyyppeihin. Kohtaus voi olla häiriö motorista, tai autonomista hermotusta välittävissä hermoverkoissa tajunnan säilyessä normaalina. Toisaalta kohtaus voi olla vain aura eli lyhyt subjektiivinen tuntemus psyykkisenä ilmiönä tai sensorisena häiriönä. Paikallisalkuisissa kohtauksissa tajunnan taso voi laskea, jolloin puhutaan tajunnanhämärtymiskohtauksesta. Lisäksi paikallisalkuinen kohtaus voi kehittyä laaja-alaiseksi johtaen tajuttomuus-kouristuskohtaukseen (entinen nimitys toissijaisesti yleistyvä) (Berg ym. 2010). Paikallisessa kohtauksessa itsessään esiintyy oireita poikkeavan purkaustoiminnan aiheuttamalta aivoalueelta. Oireet voivat olla täten varsin erilaisia affisioituneesta aivoalueesta riippuen. Esimerkkeinä yleisimmistä ovat otsalohkoalkuinen (*lobus frontalis*) ja ohimolohkoalkuinen (*lobus temporalis*) (King ym. 1998). Otsalohkoalkuinen kohtaus voi olla oireiltaan hyvin vaihteleva johtuen otsalohkon monista toiminnoista. Otsalohkon etuosissa tapahtuu monia persoonallisuuden, muistin ja loogisen päättelykyvyn assosiativisia toimintoja, sen takaosissa sijaitsee motorinen kuorikenttä, sekä Brocan motorisesta puheentuotosta vastaava alue. Otsalohkoalkuiset kohtaukset esiintyvät muita kohtauksia useammin yöaikaan. Oireena voi esiintyä esimerkiksi äkillistä huutamista, tai dystonisia raajojen liikkeitä. Toisaalta oireisto voi otsalohkolähtöisessä kohtauksessa sisältää persoonallisuuden väliaikaisia muutoksia, jotka voivat olla erotusdiagnostisesti hankalia. Otsalohkoalkuinen kohtaus kestää tyypillisesti muutaman minuutin, ja sen jälkeen esiintyy lyhytkestoisia jälkisekavuutta. Ohimolohkoalkuinen kohtaus on yleensä tyypiltään monimuotoinen, ja se alkaa tyypillisesti sensorisella haju-, kuulo- tai näköoireella. Lisäoireina esiintyy automatismeina esimerkiksi maiskuttelua, nieleskelyä tai hypistelyä. Lisäksi esiintyy jonkinasteista tajunnanhämärtymistä, esimerkiksi koetaan tapahtumat aiemmin tapahtuneiksi (*déjà vu*) tai vierauden tunne omasta ruumista, ympäristöstä ja tapahtumista (*jamais vu*). Kohtauksen jälkeen esiintyy jälkisekavuutta tyypillisesti pidempään kuin otsalohkoalkuisessa kohtauksessa.

## **2.3. Epidemiologia**

### **2.3.1. Esiintyvyys**

Aktiivisen epilepsian (vähintään yksi kohtaus viimeisten viiden vuoden aikana) esiintyvyys on Suomessa aikuisilla 6,3 /1000 (95 %:n luottamusväli [CI] 6,1 - 6,5) (Keränen ym. 1989). Esiintyvyys on samaa luokkaa, mutta aavistuksen suurempaa kuin Ruotsin (5,5 /1000, 95 % CI 5,1 - 5,9) ja Viron (5,3 /1000, 95 % CI 4,8 - 5,8) vastaavissa tutkimuksissa. Vertailun vuoksi kaikenikäisillä Euroopan alueiden mediaani esiintyvyys on 5,2/1000 (95 % CI 3,3 - 7,8). (Forsgren ym. 2005a)

Euroopan alueen eri tutkimuksista analysoituna kohtaustyyppin mukainen esiintyvyys aikuisilla on: 55 - 83 % paikallisalkuisia, 6 - 32 % suoraan yleistyviä ja 8 - 20 % luokittelemattomia. Kohtaustiheys kuvaa hyvin aktiivisen epilepsia hoitotasapainoa. Aktiivista epilepsiaa sairastavista 40 - 50 % ei ollut kuitenkaan saanut kohtausta viimeisen vuoden aikana. Jäljelle jääneestä joukosta puolella kohtauksia oli korkeintaan yksi kuukautta kohden ja lopuilla enemmän viimeisen vuoden aikana. (Forsgren ym. 2005a)

### **2.3.2. Ilmaantuvuus**

Vuosittainen epilepsian ilmaantuvuus suomalaisilla aikuisilla on 0,24 /1000 (95 % CI 0,16 - 0,32) (Keränen ym. 1989). Ilmaantuvuus näyttäisi Suomessa vaihtelevan ikäryhmittäin siten, että vanhemmalla väestöllä ilmaantuvuus kasvaa. Tutkimuksen mukaan vuosittainen ilmaantuvuus 20 - 39-vuotiailla on 0,18 /1000 ja 40 - 59-vuotiailla 0,28 /1000. Pohjoismaalaisessa väestössä vuosittainen ilmaantuvuus on 60 - 69-vuotiailla 0,70 - 0,96 /1000 ja yli 70-vuotiailla 1,22 - 1,59 /1000. (Epilepsiat (aikuiset), Käypä hoito -suositus, 2008)



### **2.3.3. Kuolleisuus**

Väestöpohjaisissa tutkimuksissa epilepsiaa sairastavilla ennenaikainen kuolleisuus on 1,6 - 4,1 kertaa suurempaa (vakioitu kuolleisuussuhde, SMR) kuin muulla väestöllä (Forsgren ym. 2005b). Pohjois-Pohjanmaalla retrospektiivisessä 1 383 epilepsiaa sairastavan aikuisen kohorttitutkimuksessa iän suhteen vakioitu kokonaiskuolleisuus oli epilepsiaa sairastavilla 2,66 kertaa suurempi (95 % CI 2,09 - 3,39) kuin vertailukohortissa yhdeksän vuoden mediaaniseuranta-aikana (Nevalainen ym. 2012). Tässä tutkimuksessa ei kuolleisuudessa ollut tilastollisesti merkitsevää eroa sukupuolten välillä. Symptomaattista epilepsiaa sairastavilla suuri kohtaustiheys ( $\geq 1$  /kk) lisäsi kuolleisuutta merkittävimmin ollen 6,35 kertaa suurempi kuin vertailukohortissa (95 % CI 4,06 - 9,92). Kuitenkin myös kaikilla epilepsiakohortin potilailla suurempi kohtaustiheys lisäsi kuolleisuutta. Kokonaiskuolleisuus oli ensimmäisen vuoden aikana kohtauksettomilla potilailla 2,15-kertainen (95 % CI 1,62 - 2,86), alle yhden kohtauksen kuukautta kohden saaneilla potilailla 2,81-kertainen (95 % CI 2,05 - 3,87) ja vähintään yhden kohtauksen kuukautta kohden saaneilla potilailla 4,42-kertainen (95 % CI 3,00 - 6,52). Lisääntynyttä kuolleisuutta aiheutti vertailukohorttiin nähden eniten iskeeminen sydänsairaus (20 %), aivoverenkiertohäiriö (16 %), syöpä (16 %) ja onnettomuus (11 %).

#### *2.3.3.1. Yllättävä äkkikuolema epilepsiassa*

Epilepsioissa esiintyy odottamattomia äkkikuolemia (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP), jotka määritelmän mukaan eivät ole aiheutuneet onnettomuudesta, hukkumisesta, status epilepticuksesta, intoksikaatiosta tai anatomisesta syystä (ruumiinavaus). Lisäksi äkkikuolema on voinut tapahtua edeltävän epileptisen kohtauksen jälkeen tai ilman sellaista. (Nashef 1997)

Äkkikuoleman patofysiologia on etiologialtaan moniperäinen. Suurin osa kertyneestä tutkimusmateriaalista antaa tukea teorialle, että SUDEP aiheutuu pääasiassa keskushermostoperäisestä eli sentraalisesta hypoventilaatiosta. Tuoreessa tutkimuksessa Ryvlin ym. (2013) analysoivat 11 video-EEG:n aikaista äkkikuolemaa. Kaikkia äkkikuolemia edelsi tajuttomuus-kouristuskohtaus, jonka loputtua alkoi hengitysfrekvenssi tihentyä (ad 18 - 50 / min). Taajan hengityksen

jälkeen seurasi EEG:n suppressio, ja sen myötä sykkeen hidastuminen (bradykardia) ja hengitysliikkeiden loppuminen (apnea) minuuttien kuluessa tajuttomuus-kouristuskohtauksen loppumisesta. Kaikissa tapauksissa hengitys loppui ennen sydänpysähdystä. Äkkikuolemat ilmaantuivat pääasiassa ilta-yöaikaan ja elvytystä ei päästy aloittamaan kymmenen minuutin kuluessa hengityksen pysähtymisestä.

Tutkimusten mukaan äkkikuolemia esiintyy johdonmukaisesti eniten vaikeaa epilepsiaa sairastavien joukossa, ja tarkemmin niillä epilepsiaa sairastavilla, joilla on enemmän tajuttomuuskouristuskohtauksia ja epilepsia on kestänyt pitkään. SUDEP:in suhteellinen riski verrattuna 0 - 2 kohtausta vuodessa saaneisiin oli 7,21-kertainen 3 - 12 kohtausta, 8,64-kertainen 13 - 50 kohtausta, ja 10,16-kertainen yli 50 kohtausta saaneilla (Nilsson ym. 1999). Heillä ajatellaan näin ollen esiintyvän huomattava määrä mahdollisesti SUDEP:iin johtavia kohtauksia. (Shorvon ja Tomson 2011)

## **2.4. Diagnostiikka**

Epilepsioiden diagnostiikka pohjautuu kliiniseen tutkimukseen, mahdollisen kohtauksen silminnäkijän kertomukseen ja täydentäviin tutkimuksiin, sekä tarpeeksi luotettavaan erotusdiagnostisten vaihtoehtojen poissulkemiseen. Diagnostiikan tavoitteena on selvittää kohtaus-tyyppi, tunnistaa epilepsiaoireyhtymä ja mahdollinen aivojen rakenteellinen vaurio. Epilepsiaoireyhtymän diagnoosi on avainasemassa oikeinkohdennetun hoidon mahdollistamiseksi. (Stern 2006, Epilepsiat (aikuiset), Käypä hoito -suositus, 2008)

Täydentävänä tutkimuksena EEG:llä on tärkeä asema pyrittäessä ymmärtämään epilepsian taustalla olevaa prosessia. Poikkeavasta EEG:stä voidaan paikallistaa epileptinen purkaushäiriö, ja saadaan analysoitua sen muotoa ja taajuutta. Optimaalisinta olisi saada kohtauksen aikainen EEG, jonka mahdollistamiseksi tehdään useamman vuorokauden kestoisia pitkäaikaisrekisteröintejä ja pyrkimällä valvottamalla provosoimaan kohtauksia (unideprivaatio). Poikkeava EEG ei yksinään ole peruste epilepsiadiagnoosille, eikä sellaisen puuttuminen sulje epilepsian mahdollisuutta pois. Kohtauskuvauksen täydentämiseksi, tai sen puutteellisuuden vuoksi vaikeassa epilepsiaassa suoritetaan intensiivisiä tutkimuksia, jolloin tutkittavaa videoidaan valvotusti sairaalalolosuhteissa samanaikaisesti rekisteröiden EEG:tä ja EKG:tä. Vaikean

epilepsian diagnostiikan varmentamiseksi ja leikkausmahdollisuuksien arvioimiseksi suositellaan tehtäväksi intensiivinen tutkimusjakso niille potilaille, joilla kohtauksia esiintyy asianmukaisesta lääkehoidosta huolimatta. (Epilepsiat (aikuiset), Käypä hoito -suositus, 2008)

Aivojen kuvantaminen on aiheellista mahdollisten rakenteellisten vaurioiden selvittämiseksi potilaille, joiden etiologia ei ole selvinnyt akuuttivaiheessa suoritetulla tietokonetomografialla (TT) (Pohlmann-Eden ja Newton 2008). Suositeltavin tutkimus on MK erityisprotokollaa käyttäen, jolla pystytään TT:tä tarkempaan diagnostiikkaan. MK-tekniikalla saadaan näkyviin mm. aivojen kuorikerroksien kehitykselliset häiriöt (kortikaalinen dysplasia) ja ohimolohkon sisäosassa sijaitsevan hippokampuksen soluvauriot (hippokampusskleroosi), jotka voivat olla epilepsioiden aiheuttajina. MK on myös TT:tä tarkempi osoittamaan verisuoniepämuodostumia ja hitaammin kasvavat tuumorimuutokset. Erikoistilanteissa, kun halutaan tarkkaa tietoa aivokudoksen verenkierrosta tai aineenvaihdunnasta, voidaan kuvantamisessa hyödyntää SPECT- tai PET-tekniikkaa. (Epilepsiat (aikuiset), Käypä hoito -suositus, 2008)

Erotusdiagnostiikassa on tarpeen riittävällä varmuudella poissulkea muut kohtausmaisia oireita aiheuttavat tilat. Tärkeimpiä erotusdiagnostisesti poissuljettavia sairauksia ovat sydämen rytmihäiriöstä tai vasovagaalisesta reaktiosta aiheutunut pyörtyminen (synkopee), narkolepsia, vaikea migreenikohtaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), transienti globaali amnesia (TGA), psykogeeniset syyt, sekä lääkkeiden sivuvaikutukset ja altisteiset epileptiset kohtaukset (esim. päihteiden käyttöön liittyen). Riittävään varmuuteen erotusdiagnostiikan suhteen tyydytään, kun tavanomaiset laboratoriotutkimukset, EKG tai oirekuva eivät herätä epäilyä muusta aiheuttajasta. Hoidollisesti tärkeintä on erottaa TIA- tai sydänperäisiä jatkoselvittelyjä tarvitsevat. (Epilepsiat (aikuiset), Käypä hoito -suositus, 2008)

King ym. (1998) pyrkivät tutkimuksessaan aktiivisesti epilepsiaoireyhtymädiagnoosiin ensimmäisen epileptisen kohtauksen jälkeen (sisältäen aiemmin ilman diagnoosia ja hoitoa olleet kohtauksia saaneet) kolmen sadan peräkkäisen tutkittavan osalta. Diagnoosiin pyrittiin kliinisen tutkimuksen, MK:n ja EEG:n avulla. Unideprivaatio-EEG:lla pyrittiin saamaan esille epileptiformisia muutoksia niillä potilailla, joilla ensimmäinen EEG oli normaali. Oireyhtymädiagnoosiin päästiin 81 %:ssa tutkittavista, joista 175:llä (58 %) oli jokin paikallisalkuinen ja 68:lla (23 %) yleistynyt epilepsiaoireyhtymä. Unideprivaatio-EEG:n parempaa herkkyyttä tavalliseen EEG-rekisteröintiin verrattuna hyödynnetäänkin kliinisessä työssä.

## **2.5. Hoito**

Epilepsioiden hoidon tavoitteena on kohtauksettomuus ilman merkittäviä hoidosta aiheutuvia haittavaikutuksia (Epilepsiat (aikuiset), Käypä hoito -suositus, 2008).

### **2.5.1. Lääkehoito**

Epilepsioiden hoidon perustana ovat keskushermostoon vaikuttavat antiepileptiset lääkeaineet, joista minkään ei ole ensisijaisesti käytettynä osoitettu olevan tehokkain (Stern 2006). Lääkehoito valitaan hoitosuosituksissa (Epilepsia (aikuiset), Käypä hoito -suositus, 2008, NICE Guideline, The Epilepsies, 2012) epilepsiaoireyhtymän (tai vähintään kohtaustyyppin) mukaan. Ensimmäisen epileptisen kohtauksen jälkeen ilmaantuu uusi kohtaus 30 - 40 %:lle ilman lääkkeitä vuoden kuluessa (Stern 2006). Lääkehoito aloitetaan useimmiten toisen epileptisen kohtauksen jälkeen, mikä on myös suositusten linja. Kun mahdollista, tulisi hoitotavoitteeseen pyrkiä yhdellä lääkeaineella. Aloitetun lääkeaineen osoittautuessa tehottomaksi tulee lääkeaine vaihtaa toiseen ko. epilepsia- tai kohtaustyyppiin sopivaan. Lääkehoidon vaihdon yhteydessä on suositeltavinta saattaa uusi lääke oletettuun hoitoannokseen ennen aikaisemman lääkkeen annoksen hidasta purkua. Tarvittaessa siirrytään yhdistelmälääkitykseen. Yksittäisten potilaiden kohdalla tulee pyrkiä käyttämään lääkitystä, joka on tuonut heille parhaan hoitotuloksen. Lääkehoidon haittavaikutukset ovat yleisiä, ja niitä voidaan vähentää aloittamalla hoito matalalla annoksella.

Lääkehoidolla hoitotavoitteeseen pääsee noin 70 % potilaista (Stern 2006). Pitkäaikaisseurannassa lapsuudessa idiopaattiseen epilepsiaan sairastuneista 92 % tulivat kohtauksettomiksi. Vastaavasti kohtauksettomaksi tuli 45 % symptomaattiseen ja 68 % todennäköisesti symptomaattiseen epilepsiaan sairastuneista (Sillanpää ym. 1998).

Lääkehoidon lopettamista voidaan harkita potilaan halutessa, jos epileptisiä kohtauksia ei ole ilmaantunut viiteen vuoteen (suositus aikuisilla). Lopettamispäätöksen tukena käytetään tarvittaessa EEG-tutkimusta. Lääkitystä jatkaneisiin verrattuna lääkityksen lopettaneiden epilepsiakohtauksien uusiutumiseriski kasvaa noin kaksinkertaiseksi ollen 30 - 60 %. On kuitenkin suositusten mukaista kokeilla lääkehoidosta luopumista, sillä kokeilun onnistuessa loppuvat

lääkehoidosta aiheutuvat mahdolliset haittavaikutukset. (Epilepsiat (aikuiset), Käypä hoito -suositus, 2008)

### **2.5.2. Lisähoito**

Asianmukaisesta lääkehoidosta huolimatta noin 30 % epilepsiaa sairastavista saa edelleen kohtauksia (Englot ym. 2011). Tämän vaikeaa epilepsiaa sairastavan joukon hoitotavoitteeseen pyrkiminen vaatii lisähoitojen harkintaa, jotka pitäisi aloittaa epilepsian osoittauduttua reagoimattomaksi kahdelle ensimmäiselle asianmukaisesti käytetylle lääkkeelle (2 - 3 vuoden sisällä diagnoosista). Kansainvälisissä hoitosuosituksissa ei kuitenkaan ole annettu lääkehoidolle reagoimattomalle epilepsialle tarkkaa määritelmää (Stern 2006), joten lisähoitoarvioon ohjaaminen on hoitavien lääkäreiden harkintavastuulla. Hoitosuosituksissa hyväksytyissä lisähoidoissa käytetään neurokirurgista interventiota. Suomalaisessa suosituksessa (Epilepsia (aikuiset), Käypä hoito -suositus, 2008) lisähoitoja ovat ohimolohkon poisto, muun paikallisen epileptogeenisen alueen poisto ja stimulaatiohoidot.

Ohimolohkon poisto on ymmärrettävästi tehokasta vain ohimolohkoalkuisessa epilepsiassa. Leikkauksessa poistetaan yleensä anteromesiaalinen osa ohimolohkoa. Amerikkalaisen neurologiyhdistyksen hoitosuosituksessa (Engel ym. 2003) on kokonaisvaltaisesti arvioitu, että kahdella kolmesta leikatusta kohtausten määrä vähenee huomattavasti ja kohtaukset ovat lievempiä, kun määritellään esiintyvän ainoastaan yksinkertaisia paikallisalkuisia kohtauksia, jotka koetaan subjektiivisesti hyväksyttäväiksi. Vain 10 - 15 % leikatuista ei koe hyötyvänsä leikkauksesta kohtaustasapainon suhteen. Yhteneviä tuloksia on saatu myös suomalaisaineistossa (Immonen ym. 2002). Muiden paikallisten epileptogeenisten alueiden poistoleikkausten tehosta ei ole yhtä vakuuttavaa tutkimusnäyttöä kuin ohimolohkonpoistoleikkauksesta (Stern 2006).

## 2.6. Vagushermostimulaatio

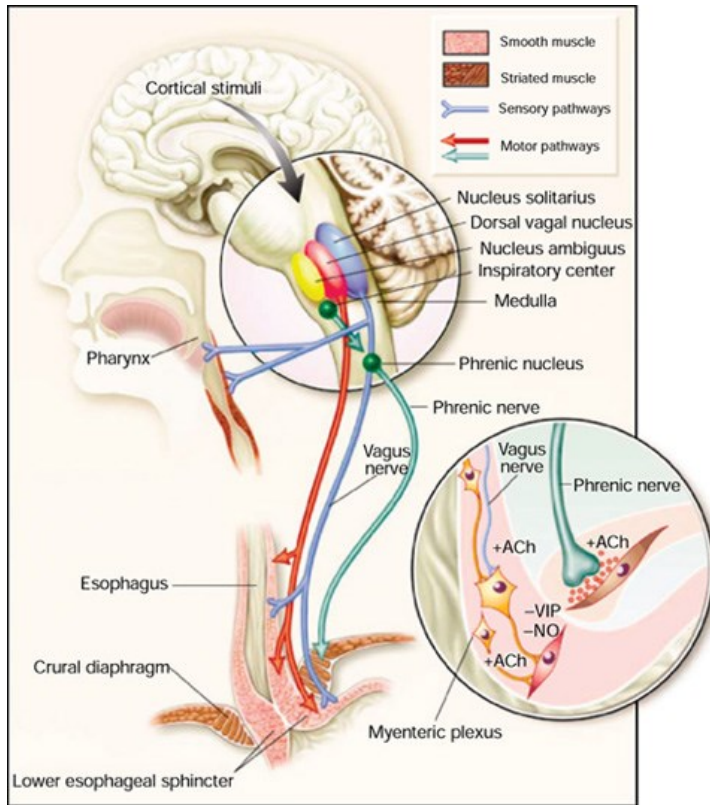
### 2.6.1. Stimulaattorilaitte

Stimulaattorilaitteen asennus on neurokirurginen toimenpide, jossa virtalähde, generaattori, asetetaan vasemmasta solisluusta kaudaalisesti rintakehän ihon tai *pectoralis major* -lihaksen alle. Kaksi elektrodia asetetaan vasemman vagushermon ympärille *laryngeus recurrens* -hermon haarautumiskohdasta distaalisesti. Operaatio tehdään tyypillisesti yleisanestesiassa, ja siitä toipuminen on nopeaa (Ben-Menachem 2002). Stimulaattori on kokonsa ja sähköisten ominaisuuksiensa osalta hyvin verrattavissa sydämentahdistimiin. Stimulaattori käynnistetään hoitavan neurologin toimesta, joka myös vastaa virtaominaisuuksien hoidollisista arvoista. Magneettisesti ihon pinnalta on säädettävissä stimulaatiovirran voimakkuus, pulssin taajuus ja aika, sekä stimulaation jaksotusajat (päällä/pois). Potilas saa omakseen magneetin, jolla voidaan myös antaa lisästimulaatio kohtauksen aikana. Lisästimulaatioon käytettävä magneettivirran voimakkuus ja kesto ovat myös erikseen säädettävissä. Alkuperäistutkimuksissa käytettyihin stimulaatioparametreihin verrattuna millään asetuksella ei ole johdonmukaisesti osoitettu olevan hoidollisesti parempaa tehoa (Fisher 2012).

### 2.6.2. Vaikutusmekanismi

VNS-hoidon vaikutusmekanismia ei täysin tunneta. Tarkoituksena on stimuloida vagushermon afferentteja (keskushermostoon päin kulkevia) sensorisia neuroniyhteyksiä. Kissoilla tehdyssä koe-eläintutkimuksessa osoitettiin, että vagushermon säikeistä 80 % koostuu näistä afferenteista viskeraalisesti lähtevistä säikeistä suuntautuen *tractus solitarius* -tumakkeeseen (Foley ja Dubois 1937). Loput ovat efferenttejä (keskushermosta pois päin kulkevia) hermosäikeitä, joiden pääasiallinen tehtävä on parasympaattisesti säädellä keuhkojen, sydämen ja ruoansulatuskanavan autonomista toimintaa. Lisäksi ne hermottavat kurkunpään ja nielun tahdonalaisia lihaksia. Hoidon kohteena olevien stimuloitavien afferenttien hermosäikeiden tumat ovat ensimmäisen kaulanikaman (*atlas, vertebra cervicalis I*) korkeudella *ganglion nodosumissa* ja *ganglion jugulariksessa* (ks. kuva 1). Hoidollisen stimulaation kannalta tärkeimpänä pidetty

afferenttihermorata synapsoi keskushermostossa *tractus solitarius* -tumakkeessa, josta hermo-yhteys jatkuu korkeampiin aivoalueisiin, kuten hypothalamukseen, amygdalaan, talamukseen sekä *ambigus*- ja *raphes dorsalis* -tumakkeisiin. Näistä tumakkeista hermo-yhteys muodostuu lopulta aivokuorelle (Ben-Menachem 2002).



**Kuva 1.** Vagushermolla (aivohermo X) on sekä keskushermostoon päin että siitä poispäin suuntautuvia hermoyhteyksiä. VNS-hoidossa stimuloidaan keskushermostoon päin suuntautuvia sensorisia yhteyksiä (sininen) pyrkien vähentämään epileptisiä kohtauksia ja niiden kestoa.

### 2.6.3. Indikaatiot ja vasta-aiheet

VNS-hoitoa on alun perin käytetty paikallisalkuisten epilepsioiden hoidossa, mutta viime aikoina on saatu tuloksia hoidon tehosta myös yleistyneissä epilepsioissa (Englot ym. 2011). VNS-hoidolla saavutetaan tehoa myös ohimolohkon poistoleikkauksen jälkeen. Suomalaisessa hoitosuosituksessa (Epilepsia (aikuiset), Käypä hoito -suositus, 2008) VNS-hoitoa suositellaan harkittavaksi lääkehoitoon reagoimattomaan paikallisalkuiseen epilepsiaan silloin kun kirurginen hoito ei tule kyseeseen tai ei auta, yleistyneeseen idiopaattiseen epilepsiaan ja Lennox-

Gastaut'n oireyhtymään. Iso-Britanniassa ns. NICE-suosituksessa (NICE Guideline, The Epilepsies, 2012) VNS-hoitoa suositellaan lapsille, nuorille ja aikuisille, joille neurokirurgiset poistoleikkaukset ovat vasta-aiheisia. Indikaatioina ovat paikallisalkuiset ja yleistyneet epilepsiaoireyhtymät. VNS-hoidolle ei käytännöllisesti katsoen ole ehdottomia vasta-aiheita. Ymmärrettävästi vagushermon poistoleikkauksen (vagotomia) läpikäyneille vatsahaava potilaille tai hoitoon motivoitumattomille VNS ei sovellu.

#### **2.6.4. Hoidon tulokset, ennustettavuus ja haittavaikutukset**

VNS-hoidon tulokset ovat olleet varsin hyviä. Meta-analyysissä (Englot ym. 2011) todettiin, että 1789 potilaan yhdistetyssä aineistossa hoito vähensi epileptisten kohtausten määrää keskimäärin  $44,6 \% \pm 0,5 \%$  (standard error of mean, SEM) stimulaatiota edeltävään tasoon verrattuna. Seuranta-aika oli keskimäärin 10 kk (vaihteluväli 3 kk - 5 vuotta). Lisäksi Englot ym. (2011) totesivat kokonaisuudessaan, että hoitoa saavista potilaista noin 5 % saavutti kohtauksettomuuden, noin 50 %:lla kohtausmäärä vähintään puolittui, ja noin 25 % potilaista ei hyötynyt stimulaatiosta kohtausmäärän vähenemisen suhteen. Lisähuomiona mainittiin, että hoidon tehoa saavutettiin selkeästi vielä yli vuoden seurannan jälkeen.

Hoidon tuloksia verrattiin myös ryhmittäin. Alle 18-vuotiailla keskimääräinen kohtausvähenemä oli  $55,3 \% \pm 4,1 \%$  ja aikuisilla  $49,5 \% \pm 4,2 \%$  ( $p < 0,001$ ). Yleistynyttä epilepsiaoireyhtymää sairastaville tulokset ovat paremmat ( $57,5 \% \pm 1,9 \%$ ) kuin paikallisalkuista epilepsiaoireyhtymää sairastavilla ( $42,5 \% \pm 0,9 \%$ ) tai epilepsiaoireyhtymältään muilla tai määrittämättömillä ( $53,7 \% \pm 1,9 \%$ ,  $p < 0,001$ ). Kohtausvähenemä on suurempi posttraumaattisissa epilepsioissa ( $78,6 \% \pm 8,7 \%$ ) ja tuberoosi skleroosin aiheuttamassa epilepsiassa ( $68,1 \% \pm 4,6 \%$ ) kuin idiopaattisissa tai luokittelemattomissa epilepsioissa ( $51,1 \% \pm 3,8 \%$ ,  $p < 0,02$ ). Hoitotulokset ovat siis suotuisimmat lapsilla, yleistyneissä epilepsiaoireyhtymissä, posttraumaattisissa ja tuberoosi skleroosin aiheuttamissa epilepsioissa. Selkeästi muita vähemmän hyötynyttä ryhmää ei kuitenkaan löydetty. (Englot ym. 2011)

Bao ym. (2011) selvittivät VNS-hoidon tuomaa elämänlaadun muutosta 45 potilaan aineistossa omaisille tehdyllä kyselyllä. Tuloksien mukaan omaisista 69 % kokee elämänlaadun parantuvan, 2 % omaisista kokee elämänlaadun heikentyvän ja 29 % omaisista ei koe elämänlaadussa muutosta VNS-potilailla.



Yleisin pitkäaikaiseen VNS-hoitoon liittyvä haittavaikutus on hetkellinen äänen käheys stimulaation aikana, jota esiintyy 55 - 62 %:lla vuoden seurannassa ja 18,7 %:lla viiden vuoden jälkeen. Toinen yleinen haittavaikutus on yskä, sitä esiintyy ensimmäisen vuoden aikana 15 - 21 %:lla, mutta enää 1,5 %:lla viiden vuoden jälkeen. Kokonaisuudessaan pitkäaikaisista haittavaikutuksista 97,8 % olivat asteeltaan lieviä tai kohtalaisia, ja haitat saatiin tyypillisesti vähentymään stimulaation sähköisiä parametreja muuttamalla. Asennuksen jälkeisiä vierasesineinfektioita esiintyy 3 %:lla, mutta ne voidaan yleensä parantaa mikrobilääkehoidolla. (Ben-Menachem 2001)

VNS-hoidon vakavana mahdollisena haittavaikutuksena on esitetty sen aiheuttavan sydämen hidasllyöntisyyttä (bradykardia) tai sydänpysähdyksen. Riski onkin toteutunut muutamissa tapauksissa, ja tämän takia stimulaattorilaitteen asennuksen aikana käytetään virtaa päällä seuraten sydämen toimintaa. Stimulaation provosoidessa bradykardiaa, ei laitteen käyttöä kielletä, vaan suositellaan seurannassa erityistä tarkkaavaisuutta (Shorvon ja Tomson 2011). VNS-hoidolla ei ole todettu keskushermostoon liittyviä haittavaikutuksia, eikä kuolleisuuden ole todettu lisääntyvän vaikeaa epilepsiaa sairastavien tavanomaiselta tasolta (Ben-Menachem 2001). Aineistossa, jossa seurattiin 436:tta peräkkäistä VNS-hoitoa saavaa potilasta, stimulaattori poistettiin 74 potilaalta (17 %). Yleisimmät poistosityt olivat hoidon huono teho (32 potilasta) ja magneettikuvantamisen mahdollistaminen (31 potilasta) (Elliot ym. 2011). Sittemmin 3 Teslan korkeakenttä-MK:n käytön on osoitettu olevan turvallista stimulaattoria käyttävillä (Gorny ym. 2010).

### **3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT**

OYS:ssa on asennettu vagushermostimulaattoreita vuodesta 1998 alkaen vaikeaa epilepsiaa sairastaville potilaille. Suuri osa potilaista on ollut Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiristä, mutta mukana on potilaita myös muista erityisvastuualueen sairaanhoitopiireistä (Lappi, Länsi-Pohja, Kainuu ja Keski-Pohja). OYS:n neurologian klinikan käytössä ei ole ollut VNS-hoitoa saavista potilaista aineistoa, jonka pohjalta hoidon toteutumista olisi voitu seurata järjestelmällisesti. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli retrospektiivisesti selvittää OYS:ssa VNS-hoitoa saaneiden määrä ja arvioida hoidon toteutumista tässä ryhmässä. Tutkimuksessa VNS-hoidon tehoa pyrittiin analysoimaan vertaamalla epileptisten kohtausten määrää ennen stimulaation aloitusta ja sen aikana. Lisäksi haluttiin selvittää lääkehoitoa ennen stimulaatiota ja sen aikana, sekä analysoida aineistoa potilaiden iän, hoidon keston, etiologian, diagnoosin, stimulaatiovirran, poikkeavien löydösten ja tehtyjen epilepsiakirurgisten operaatioiden osalta.

### **4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT**

Tutkielmaa varten saatiin VNS-laitteen toimittajalta (Fenno-Medical Oy) lista toimitetuista laitteista, jonka perusteella identifioitiin yhteensä 41 potilasta, joille laite on OYS:ssa asennettu. Seuraavaksi listan nimitietoja ja syntymäaikoja verrattiin OYS:n neurologian klinikassa hoitoa saaneiden joukkoon. Vertailun pohjalta henkilötunnuksen avulla voitiin luotettavasti tunnistaa 36 potilasta. Näiden potilaiden sairauskertomusmerkintöjä tutkittiin retrospektiivisesti ESKO-potilastietojärjestelmästä. Lopulliseksi tutkimusjoukoksi valikoitui 34 potilasta. Kaksi potilasta suljettiin pois tutkimuksesta, sillä heidän hoitonsa asennusta lukuun ottamatta oli toteutettu eri sairaanhoitopiirissä. Tutkielmaa varten tarvittavat potilastiedot siirrettiin ilman tunnistetietoja SPSS<sup>®</sup>-ohjelmaan analysointia varten.

Analyysivaiheessa käytettiin tilastollisen merkitsevyyden osoittamiseen toistettujen mittausten t-testiä arvioitaessa epilepsialääkityksen (kpl) muutosta, ja Wilcoxonin testiä arvioitaessa epileptisten kohtausten määrän (kuukautta kohden) vähenemistä stimulaation aikana. Lisäksi käytettiin itsenäisten muuttujien t-testiä arvioitaessa esimerkiksi stimulaatiovirran sukupuolten välisen eron tilastollista merkitsevyyttä. Tilastollisesti merkitsevänä pidettiin tuloksia, joiden p-arvo oli  $\leq 0,05$ . Muutoin analysointiin käytettiin yksinkertaisimpia menetelmiä, kuten keskiarvoa ja mediaania.

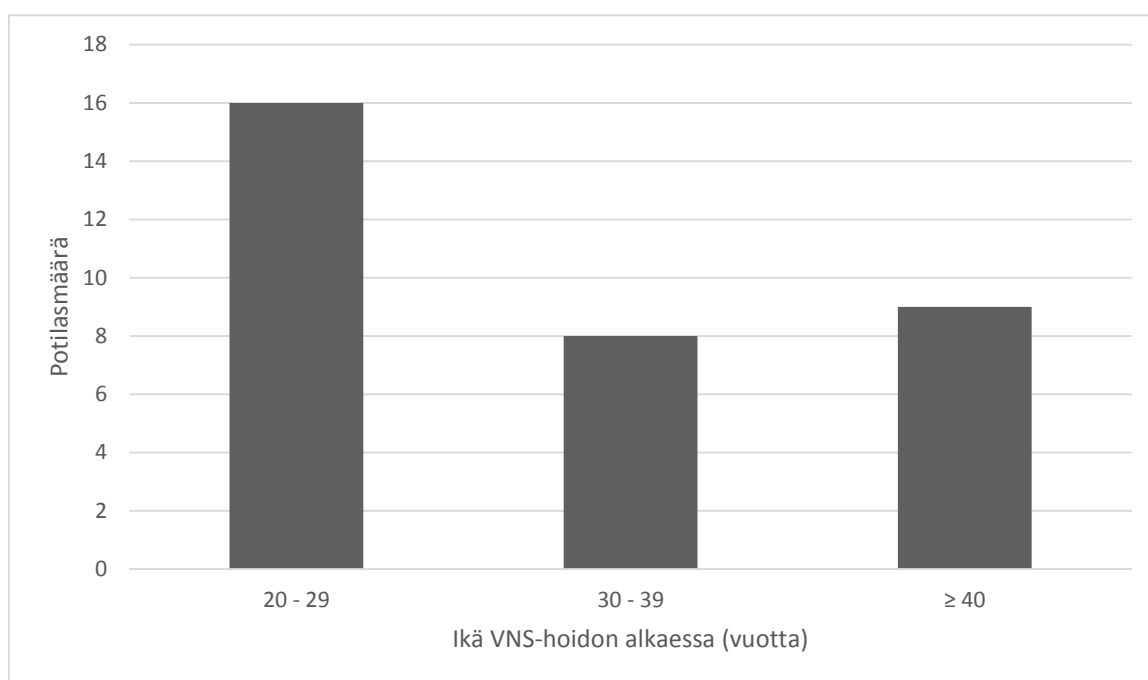
Epilepsian lääkitystä ja kohtaasmäärää kuukautta kohden arvioitaessa alkupisteeksi valittiin stimulaattorilaitteen asennuksen operaatiopäivä. Loppupisteenä pidettiin syksystä 2013 katsoen edeltävää, tai vaihtoehtoisesti stimulaation lopettamista edeltävää luotettavaa neurologin tekemää sairauskertomusmerkintää. Tapauksissa, joissa epilepsiakohtauksien määrä oli kuvattuna sanallisesti jotain ajanjaksoa kohti, jouduttiin ilmaisuja tulkitsemaan numeerisen arvon muodostamiseksi. Esimerkiksi ilmaus ”monta kohtausta viikossa/kuukaudessa” tulkittiin tässä tutkielmassa kolmeksi kohtaukseksi, ja ilmaus ”pari kertaa päivässä/viikossa” tulkittiin kahdeksi kohtaukseksi.

## 5. TULOKSET

Tutkimusjoukosta miehiä oli 18 (53 %) ja naisia 16 (47 %). VNS-hoidon alkaessa ikä oli ka. 32,4 vuotta ( $9,4 \pm SD$ ). Vanhin oli 52-vuotias ja nuorin 20-vuotias. Alaryhmittäinen ikäjakama on esitetty taulukossa 1. VNS-hoito oli jatkunut ka. 102 kuukautta ( $50 \pm SD$ , vaihteluväli 16 – 176 kk) yli vuoden hoidetuilla (31 potilasta). Paikallisalkuista epilepsiaoireyhtymää sairasti 27 (79 %) ja yleistynyttä epilepsiaoireyhtymää seitsemän potilaista (21 %). Jonkinasteista rakenteellista poikkeavuutta oli todettu MK:ssa 11 potilaalla (32 %), kuvantamislöydös oli ollut normaali 17 potilaalla (50 %) ja lopuilla kuvantamisesta ei ollut merkintöjä. EEG oli todettu normaaliksi vain yhdellä potilaalla (3 %), poikkeavaa oli löydetty 27:llä hoidetuista (79 %), lopuilla ei rekisteröinnistä ollut merkintöjä. Epilepsiakirurginen toimenpide oli tehty kahdeksalle potilaalle (24 %) ennen VNS-hoitoa. VNS-hoito oli päädytty lopettamaan kuudella potilaalla (18 %), joista selkeä lopettamisen syy löytyi osalle. Syy oli kolmella hoidon tehottomuus (objektiivisesti tai subjektiivisesti arvioiden) ja yhdellä kaulan alueen haittavaikutukset.

Tutkimusjoukossa oli yksi miespotilas, joka oli kokenut äkkikuoleman 51-vuotiaana. Hän sairasti ohimolohkoalkuista epilepsiaa, ja hänelle oli aiemmin tehty epilepsiakirurgisena toimenpiteenä ohimolohkon osaresektio, sekä amygdalan ja hippokampuksen etuosan poistot. Hän oli saanut VNS-hoitoa 13 vuoden ajan, jonka aikana oli päästy kohtauksettomuuteen ja luopumaan epilepsialääkityksistä. Kuolemaa pidetään todennäköisenä SUDEP-tapauksena.

**Taulukko 1.** Potilaiden ikäjakauma VNS-hoidon alkaessa.



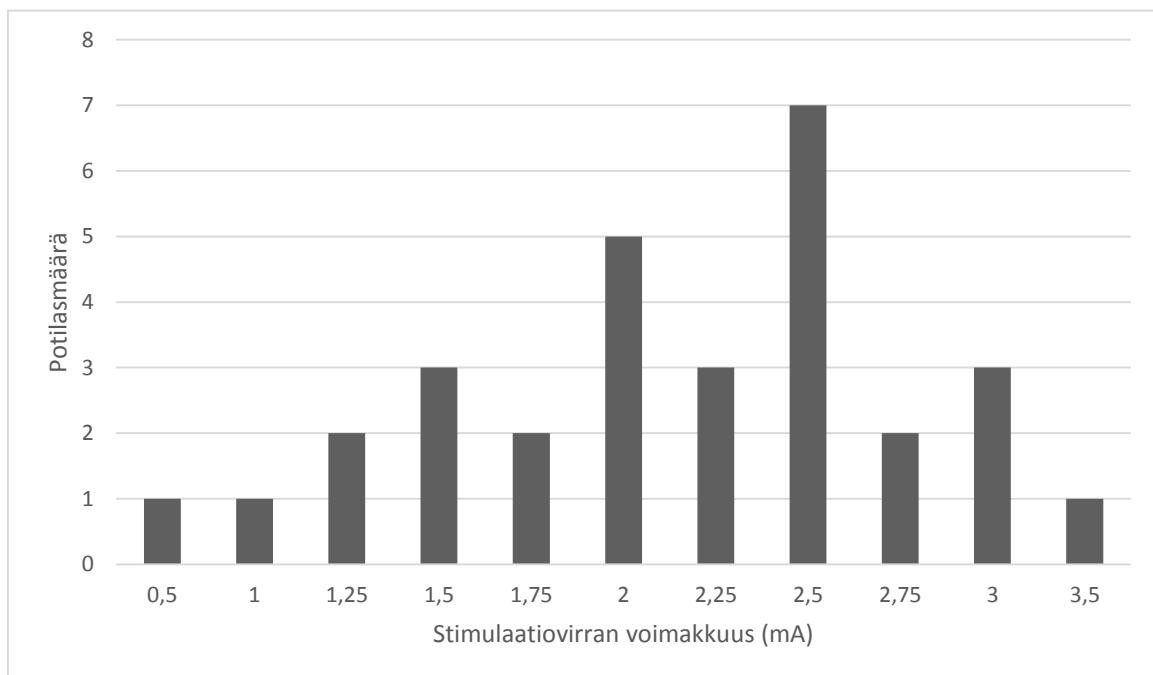
Tutkimusjoukosta 31 potilaalla oli saatavissa tarkat tiedot epilepsialääkityksestä, ja heillä VNS-hoito oli kestänyt yli vuoden. Lääkeaineiden lukumäärä ennen VNS-hoitoa oli ka. 2,9 kpl ( $0,8 \pm SD$ ), ja hoidon aikana ka. 3,1 kpl ( $1,1 \pm SD$ ). VNS-hoidon aikana ja sitä edeltävästi kahdeksalla potilaalla (26 %) oli käytössä  $\leq 2$  epilepsialäkettä. Tuloksena oli, että VNS-hoito ei vähennä epilepsialääkkeiden kokonaismäärää ( $p = 0,38$ ).

Tieto VNS-hoitoa edeltävästä ja hoidon aikaisesta kohtausten määrästä sekä tieto stimulaatiovirran voimakkuudesta hoidon aikana oli saatavissa 30 potilaalta. Heistä 14 potilaalla (46,7 %), epileptisten kohtausten määrä vähentyi  $\geq 50$  % kuukautta kohden ja kohtauksettomaksi tuli kaksipotilasta (6,7 %). Kaikkiaan VNS-hoidosta hyötynyttä potilaita oli 20 (66,7 %). Kohtaustiheys lisääntyi seitsemällä potilaalla (23,2 %) ja pysyi samana kolmella potilaalla (10 %).

VNS-hoidosta hyötyneiden joukossa oli lähes kaikki ne potilaat (7/8), joille oli tehty epilepsiakirurginen toimenpide ennen VNS-hoidon aloitusta. Kohtaustiheyden mediaani oli koko ryhmässä ennen VNS-hoitoa 21 kohtausta /kk, ja sen aikana 9,5 kohtausta /kk. Kohtaustiheyden mediaani laski tilastollisesti merkitsevästi ( $p = 0,003$ ). Kohtaustiheys väheni koko ryhmässä ka. 22,1 % ( $105 \pm SD$ ) ja hoidosta hyötyneiden ryhmässä ka. 35,2 % ( $22 \pm SD$ ).

Stimulaatiovirran voimakkuus hoidon aikana oli ka. 2,1 mA ( $0,7 \pm SD$ ). Stimulaatiovirran voimakkuuden yleisin arvo oli 2,5 mA, joka oli seitsemällä potilaalla (23 %). Arvokohtainen jakauma on esitetty taulukossa 2. Naisilla ( $n = 14$ ) stimulaatiovirran voimakkuus oli ka. 1,86 mA ( $0,7 \pm SD$ ) ja miehillä ( $n = 16$ ) ka. 2,4 mA ( $0,5 \pm SD$ ). Ero sukupuolten välillä oli tilastollisesti merkitsevä ( $p = 0,026$ ).

**Taulukko 2.** Potilaiden VNS-hoidon aikaisen stimulaatiovirran voimakkuuden jakauma.



## 6. POHDINTA

Epilepsioiden hoidon tehoa tutkivissa julkaisuissa on tehoa yleisesti pidetty hyvänä, jos hoidolla saadaan epilepsia-kohtaukset vähenemään vähintään puoleen aiempaa hoitoa edeltävästä tasosta. Tässä tutkielmassa VNS-hoito oli tehokasta 46,7 %:lla potilaista näin määriteltynä. Tulos on samaa luokkaa kuin on aiemmin saatu laadukkaissa kansainvälisissä tutkimuksissa. Epilepsia-kohtauksien määrän absoluuttista vähentymää kuukautta kohden pyrittiin tässä tutkielmassa myös arvioimaan. Keskihajonta osoittautui kuitenkin liian suureksi, eikä epilepsia-kohtauksien määrän absoluuttisen vähenemisen suhteen voitu tehdä tarkempia johtopäätöksiä. Näytti kuitenkin siltä, että epilepsia-kohtaukset vähentyvät VNS-hoidosta hyötyvien joukossa keskimäärin noin 35,2 % hoidon aloitusta edeltävään tasoon nähden. Epilepsia-kohtausten määrää arvioitiin tässä tutkielmassa retrospektiivisesti. Useassa tapauksessa tarkka epilepsia-kohtausmäärä oli ilmoitettuna sairauskertomuksessa jotain ajanjaksoa kohti. Tarkkaan kirjatusta tapauksista saatiin siis hyvin luotettava tieto epilepsia-kohtausmääristä aineiston analyysia varten. Osassa tapauksista jouduttiin sairauskertomuksiin kirjattuja sanallisia ilmauksia kohtaustapainoista tulkitsemaan numeerisen arvon muodostamiseksi, mikä heikensi epilepsia-kohtausmäärien luotettavuutta ja vertailtavuutta. Esimerkiksi sairauskertomuksien ilmaus ”monta kohtausta viikossa” tulkittiin tässä tutkielmassa kolmeksi epilepsia-kohtaukseksi viikossa, mutta myöhemmin samaa aineistoa analysoiva päätyisi todennäköisesti eri lukuarvoon.

On muistettava, että VNS-hoidolla tai muilla epilepsian hoitomuodoilla ei päästä yleiseen hoitotavoitteeseen yksistään vähentämällä epilepsia-kohtausten määrää. Hoitotavoitteen mukaisesti on epilepsioiden hoidossa pyrittävä myös parantamaan potilaiden elämänlaatua. Tässä tutkielmassa ei retrospektiivisen asetelman (ei muodostettu uutta tietoa) vuoksi lähtökohtaisesti saatu arvioitua VNS-hoidettujen elämänlaadullisia muutoksia. Lisäksi aineistoa tarkastellessa ilmeni, ettei aineiston potilaiden sairauskertomuksiin elämänlaadullisia muutoksia ollut myöskään kirjattuna. On tärkeä huomata, että VNS-hoidolla voidaan saavuttaa tehoa hyvinkin vaikeaa epilepsiaa sairastavilla, joille epilepsia-kirurgiasta ei ole apua. Heidän kohdallaanhan lääkehoidon hyötykin on varsin rajallista. Tässä aineistossa erään potilaan kohdalla kohtaustamäärä kuukautta kohden väheni 225 epilepsia-kohtauksesta 48 kohtaukseen (79 %), ja eräällä toisella 90 epilepsia-kohtauksesta 20 kohtaukseen (78 %). Ymmärrettävästi näin suuret kohtaustiheyden pienentymiset kohentavat elämänlaatua huomattavasti. Toisaalta myös VNS-hoidon avulla epilepsia-kohtaukset voivat lieventyä voimakkuudeltaan. Epilepsia-kohtausten laadun arviointiin ei ole

hyvää objektiivista menetelmää, mutta vaikeimmissa tapauksissa laatua voidaan arvioida kohtauksiin liittyvien traumojen esiintymisen perusteella. On huomattava etu, jos VNS-hoidon myötä pään iskuvammoja voidaan välttää. Osassa tämän aineiston sairauskertomuksista esiintyneet epileptiakohtaukset oli luokiteltuna niiden vaikeusasteen mukaan siten, että tajuttomuuskouristuskohtaukset oli eriteltyinä. Tällä tavoin luokiteltuja tapauksia oli kuitenkin liian vähän, jotta niiden erillinen analysoiminen olisi ollut järkevää.

VNS-hoito voi vähentää myös potilaiden epilepsiaan liittyviä sairaalahoitajaksoja (status epilepticuksista ja kohtauksiin liittyvistä tapaturmista johtuvat). Jatkotutkimuksen aiheena olisikin selvittää tapahtuiko sairaalahoitajaksojen vähentymistä omassa aineistossamme.

VNS-hoito tuo epilepsialääkityksen rinnalla käytettynäkin lisätehoa epilepsioiden hoitoon, mutta VNS-hoidon tavoitteena voidaan pitää myös sitä, että käytettävien epilepsialääkeaineiden määrä vähenee. Täten vähennettäisiin kokonaisvaltaisesti epilepsiahoidon haittavaikutuksia. Muodostetussa aineistossa osoittautui, että VNS-hoito ei vähentänyt potilaiden epilepsialääkeaineiden määriä VNS-hoitoa edeltävään tasoon verrattuna. Mahdollisena selittävänä tekijänä voisi olla se, että aloitetun VNS-hoidon jälkeen saavutettua hyvää hoitotasapainoa ei haluta vaarantaa lääkitystä vähentämällä. Yleisellä tasolla VNS-hoidossa olevien epilepsialääkitystä tulee pyrkiä keventämään, mutta on muistettava, että lääkityksen haittavaikutuksia kokevat potilaat. Tästä syystä yksittäisten potilaiden kohdalla painavin mielipide lääkityksen keventämisen suhteen on heillä itsellään.

VNS-hoito aiheuttaa lääkehoitoon verrattuna varsin vähän ja lieviä haittavaikutuksia epilepsiaa sairastaville. Kansainvälisissä tutkimuksissa on todettu huonoksi koettu hoitoteho yleisimmäksi syyksi luopua VNS-hoidosta. Tämän tutkielman aineistoon sisältyi muutama potilas, joiden kohdalla VNS-hoidon lopettamiseen päädyttiin huonon hoitotehon vuoksi. Heidän sairauskertomuksia tarkastellessa muodostui mielikuva, että osa potilaista ei kokenut saavutettua kohtausmäärän vähenemistä riittävän tehokkaaksi. Kuitenkin siis osalla VNS-hoidon lopettamiseen päätyneellä kohtausmäärät vähenivät objektiivisesti mitattuna selkeästi. Olivatko mahdollisesti odotukset VNS-hoidolle liian suuret? Joka tapauksessa kannattanee edelleen panostaa hoitoon motivoimiseen VNS-hoidossa olevilla potilailla ja potilasvalintaan VNS-hoitoa harkittaessa. Subjektiiivista ja objektiivista hoidon tehon arviota voitaisiin mahdollisesta lähentää, jos seurannan aikana potilaille esiteltäisiin enemmän numeerisesti kohtausmäärän vähenemistä VNS-hoitoa edeltävältä tasolta. Epileptiakohtausmäärän vähentymistä ja siten hoidon tehoa saavutetaan VNS-hoidolla vielä yli vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta. Täten voi olla vaarana, että

potilas ei muista tarkkaan VNS-hoitoa edeltävää hoitotasapainoaan voidakseen luotettavasti arvioida uuden hoidon tehoa.

Jatkossa hoidon ja tutkimuksen taso voisivat epilepsia-kohtauksia arvioitaessa kohentua, mikäli potilaat voisivat tallentaa tietoa kohtauksistaan luotettavaan sähköiseen arkistoon. Talletettu tieto parantaisi yksittäisten potilaiden kohdalla epilepsiahoidon kohdentamista, kun hoitava lääkäri näkisi selkeän vastekäyrän hoidossa toteutetuille muutoksille. Jatkossa on edelleen kiinnitettävä suurta huomiota epilepsioista johtuvaan kuolleisuuden lisääntymiseen. Epilepsiaa sairastaneiden video-EEG-seurannan aikaisista äkkikuolemista (SUDEP) kertyneen tiedon mukaan äkkikuolemavaara on suurempi illalla ja yöllä. Vertailun vuoksi päiväaikaan esiintyi enemmän tapauksia, joissa uhkaavissa äkkikuolemista potilas saatiin elvytettyä onnistuneesti. Uhkaavaksi jääneissä äkkikuolemavaaran tapauksissa elvytys ja muut hoidot päästiin käynnistämään huomattavasti aiemmin kuin kuolemaan johtaneissa tapauksissa. Ryvlin ym. (2013) päätyvätkin kirjoituksessaan suosittelemaan yöaikaisen valvonnan parantamista monitoriseura- tuilla epilepsiapotilailta, vaikka on mahdollista, että uhkaavien ja toteutuneiden äkkikuolemien patofysiologiat eroavat osin toisistaan. Kokonaisuudessaan äkkikuolemien ja muutoin epilepsioihin liittyvän lisääntyneen kuolleisuuden vähentämiseksi vaaditaan lisää tutkimusta ja innovaatiota.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että OYS:n neurologian klinikassa VNS-hoidon teho on yhtenevää kansainväliseen tasoon nähden. Tutkielman potilasaineistossa epilepsialääkitystä ei ole pystytty vähentämään VNS-hoidon myötä, mutta epilepsia-kohtaustiheys on suurella osalla potilaista vähentynyt merkittävästi, jonka voidaan olettaa parantaneen potilaiden elämänlaatua.



## 7. LÄHTEET

Bao M, Zhou J, Luan GM. Treatment of drug-resistant epilepsy with vagus nerve stimulation - a review of 45 cases. *Chin Med J* 2011; 124:4184-8.

Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18:415-8.

Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 8:477-82.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51:676-85. Elliot RE, Morsi A, Kalhorn SP ym. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011; 20:57-63.

Engel J, Wiebe S, French J ym. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60:538-47.

Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* 2011; 115:1248-55.

Epilepsiat (aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2008 (viitattu 28.11.2013). Saatavilla internetissä: <http://www.kaypahoito.fi>

Fisher RS. Therapeutic devices for epilepsy. *Ann Neurol* 2012; 71:157-168.

Foley JO, Dubois F. Quantitative studies of the vagus nerve in the cat: I, the ratio of sensory to motor fibers. *J Comp Neurol* 1937; 67:49-97.

Forsgren L, Beghi E, Oun A ym. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 2005a; 12:245-53.

Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E ym. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia* 2005b; 46:18-27.

Gorny KR, Bernstein MA, Watson RE. 3 Tesla MRI of patients with a vagus nerve stimulator: initial experience using a T/R head coil under controlled conditions. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31:475-81.

Jutila L, Immonen A, Mervaala E ym. Long term outcome of temporal lobe epilepsy surgery: analyses of 140 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:486-94.

Keränen T, Riekkinen PJ, Sillanpää M. Incidence and prevalence of epilepsy in adults in eastern Finland. *Epilepsia* 1989; 30:413-21.

King MA, Newton MR, Jackson GD ym. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352:1007-11.

National Institute for Clinical Excellence: The Epilepsies - the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological update of clinical guideline 20. 2012 (viitattu 28.11.2013) Saatavilla internetissä <http://www.nice.org.uk>

Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia* 1997; 38:S6-8.

Nevalainen O, Auvinen A, Ansakorpi H ym. Mortality by clinical characteristics in a tertiary care cohort of adult patients with chronic epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53:e212-4.

Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG ym. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Lancet* 1999; 353:888-93.

Pohlmann-Eden B, Newton M. First-seizure: EEG and neuroimaging following an epileptic seizure. *Epilepsia* 2008; 49:19-25.

Ryvlin P, Nashef L, Samden LD ym. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (mortemus): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013; 12:966-77.

Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet* 2011; 378:2028-38.

Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O ym. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 1998; 338:1715-22.

Stern JM. Overview of treatment guidelines for epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2006; 8:280-8.