

**Vagusermostimulaattorihoidon vaikuttavuus KYSssa  
hoidetuilla potilailla 2003–2015**

Maiju Pohjolainen

Syventävien opintojen opinnäyte

Lääketiede

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

elokuu 2018

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO  
Terveystieteiden tiedekunta  
Lääketieteen laitos  
Lääketiede

POHJOLAINEN, MAIJU: Vagushermostimulaattorihoidon vaikuttavuus KYSsa hoidetuilla potilailla 2003–2015

Syventävien opintojen opinnäytetyö, 40 sivua, ei liitteitä

Tutkielman ohjaajat: professori, LT Reetta Kälviäinen  
LT Leena Jutila

Elokuu 2018

---

Vagushermostimulaatio on vaikeahoitoisen epilepsian lisähoitomuoto, jossa aivojen epileptistä aktiviteettia pyritään hillitsemään lähettämällä aivoihin pienienergisää sähköenergiapulseja vagushermon eli kiertäjähieron kautta. Implantoitava stimulaattori asennetaan tyypillisesti potilaan rintakehälle ihon alle ja laitteen johto elektrodeineen kiinnitetään kaulan vagushermoon.

Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vagushermostimulattoreita on asennettu vuodesta 2003 alkaen. Tutkimuksen päätavoitteena oli selvittää, kuinka moni potilaista hyötyi merkittävästi vagushermostimulaatiohoidosta eli epileptiset kohtaukset vähenivät seurannassa yli 50 prosenttia. Myös hoidon välittömiä komplikaatioita, haittavaikutuksia, epilepsialääkkeiden lukumäärän mahdollista vähenemää ja parhaan vasteen antavia vagushermostimulaattorin säätöjä pyrittiin selvittämään.

Tutkimusaineistona käytettiin KYSin Epilepsiakeskuksen vagushermostimulaattorirekisteriä, jossa oli tutkimuksen alkaessa tammikuussa 2016 yhteensä 61 potilasta, joille vagushermostimulaattori on asennettu KYSsa vuosina 2003–2015. Tarvittavat tiedot kerättiin KYSin sähköisestä potilastietojärjestelmästä sekä potilaskertomusarkistosta. Potilaiden seurantatietoja pyydettiin tarvittaessa myös muista sairaaloista. Tilastolliset analyysit suoritettiin IBM SPSS Statistics -ohjelmistolla.

Merkittävän kohtausvähenemän saavuttaneiden osuus kasvoi viiden vuoden seuranta-aikana 32,1 prosentista 53,3 prosenttiin. Kohtauksettomuuden seurannassa saavutti yksi potilas. Tulos on yhtenevä aiempien kansainvälisten tutkimusten kanssa. Tutkimuksessa ei löytynyt selkeää tekijää, jolla VNS-hoidon vastetta voisi etukäteen ennustaa. Toimivimmat stimulaattorin säädöt tulee etsiä jokaiselle potilaalle yksilöllisesti.

Hoidon keskeyttäminen haittojen vuoksi oli melko vähäistä. Yleisimpinä haittavaikutuksina raportoitiin äänen käheyttä, kaulan alueen kipua, hengenahdistusta ja yskää. Kirurgiseen toimenpiteeseen liittyi jokin välitön komplikaatio kymmenellä potilaalla.

Tulosten perusteella vagushermostimulaatiohoidon voidaan katsoa olevan toimiva ja turvallinen lisähoitomuoto vaikeaa epilepsiaa sairastavilla potilailla. Vaikuttavuutensa vuoksi hoitoa voidaan jatkaa osana KYSin palvelutuotantoa.

*Avainsanat: vagushermostimulaatio, vaikeahoitoinen epilepsia, epilepsiakirurgia*

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND  
Faculty of Health Sciences  
School of Medicine  
Medicine

POHJOLAINEN, MAIJU: Effectiveness of vagal nerve stimulation in patients treated at Kuopio University Hospital 2003-2015

Thesis, 40 pages, nil appendixes

Tutors: Reetta Kälviäinen, professor, MD, PhD  
Leena Jutila, MD, PhD

August 2018

---

Vagal nerve stimulation (VNS) is an adjunctive neuromodulatory treatment option in refractory epilepsy. Electrical pulses are administered to vagus nerve to suppress epileptic activity in the brain. A stimulator device is implanted under the skin in the upper chest area and electrodes are attached to the left cervical vagus nerve.

VNS has been available at Kuopio University Hospital (KUH) since 2003. The main goal of this study was to investigate the effectiveness of VNS by recording the rate of response to therapy, i.e. how many patients achieved 50% or greater reduction in seizure frequency. Surgical complication rates and patient-reported adverse effects were also analysed, as well as changes in amounts of antiepileptic drugs (AEDs) and device settings with best response rate.

The study group consisted of 61 patients who were implanted with a vagus nerve stimulator at Kuopio University Hospital between 2003 and 2015. The data was collected from KUH's and other relevant hospitals' electronic patient records and hospital archives. Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics program.

One year after VNS implantation 32,1 percent of the patients had achieved 50% or greater seizure reduction. The responder rate increased to 53,3 percent and one patient became seizure-free during five years follow-up time. The results are consistent with previous studies. No specific predictors of response to VNS therapy were found in this study. The best device settings need to be assessed individually for each patient, since there was no evidence that certain settings would be superior to others.

Drop-outs rates due to adverse effects were low. The most common side effects were hoarseness, neck pain, shortness of breath and cough. One in ten patients had a minor surgical complication, such as a minor wound infection.

The results show that VNS is an effective and safe treatment method in refractory epilepsy. With regards of the effectiveness of the treatment VNS can be continued to be offered as part of the service for refractory epilepsy at Kuopio University Hospital

*Keywords: vagal nerve stimulation, drug-resistant epilepsy, epilepsy surgery*

## SISÄLTÖ

<b>1 JOHDANTO .....</b>	<b>3</b>
<b>2 TEOREETTINEN TAUSTA .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Epilepsia sairautena .....</b>	<b>5</b>
2.1.1 Epilepsioiden luokittelu.....	5
2.1.2 Epidemiologia.....	6
2.1.3 Diagnostiikka .....	7
2.1.4 Kuolleisuus .....	8
2.1.5 Vaikeahoitoinen epilepsia .....	8
<b>2.2 Epilepsioiden hoito .....</b>	<b>9</b>
2.2.1 Vaikeahoitoisten epilepsioiden hoitovaihtoehdot .....	9
<b>2.3 Vagushermostimulaatio.....</b>	<b>11</b>
2.3.1 Mekanismi .....	11
2.3.2 Vagushermostimulaation teho.....	12
2.3.3 Muut käyttöaiheet.....	13
2.3.4 Vagushermostimulaatio KYSSa.....	13
2.3.5 Hoidon seuranta ja lopetus .....	14
<b>3 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT .....</b>	<b>16</b>
<b>4 TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT.....</b>	<b>17</b>
<b>5 TULOKSET .....</b>	<b>20</b>
<b>6 POHDINTA.....</b>	<b>30</b>
6.1 Hoidon teho.....	30
6.2 Muut tulokset.....	31
6.3 Tutkimuksen haasteet.....	33
6.4 Lopuksi.....	34
<b>LÄHTEET .....</b>	<b>35</b>

## 1 JOHDANTO

Epilepsia on aivojen sairaus, jossa potilaalla on pitkäkestoinen taipumus saada epileptisiä kohtauksia. Suomessa epilepsiaa sairastaa noin prosentti väestöstä ja vuosittain tehdään noin 3000 uutta epilepsiadiagnoosia. Lääkehoito on epilepsioiden ensisijainen hoitomuoto, ja hoidolla pyritään kohtauksettomuuteen ilman merkittäviä haittavaikutuksia. Vaikeahoitoisessa epilepsiassa potilaalla esiintyy epileptisiä kohtauksia tai muita oireita asianmukaisesta hoidosta huolimatta esimerkiksi niin tiheään tai vaikea-asteisina, ettei potilas kykene viettämään normaalia, täysipainoista ja turvallista elämää. Ensisijaiset hoitomuodot ovat yhdistelmä-lääkehoito ja kohtauksia aiheuttavan aivoalueen kirurginen poisto tai eristäminen. Mikäli lääkehoidolla tai kirurgisella hoidolla ei päästä riittävän hyvään tulokseen tai lääkehoidolle epätyytyttävästi reagoanut potilas ei sovellu resekttiiviseen epilepsikirurgiaan, voidaan kokeilla esimerkiksi vagushermostimulaatiota tai muita neuromodulaatiohoitoja.

Vagushermostimulaatiossa (*vagus nerve stimulation*, VNS) aivojen epileptistä aktiiviteettia pyritään hillitsemään lähettämällä aivoihin pienienergisää sähköenergiapulsseja vagushermon eli kiertäjähieron kautta. Vagushermostimulaattoreita on asennettu 1980-luvun lopulta lähtien, mutta laajempaan kliiniseen käyttöön ne tulivat vasta 1990-luvulla. Stimulaattoreita on tähän mennessä asennettu maailmalla yli 100 000 kappaletta. Kuopion yliopistollisessa sairaalassa stimulaattoreita on asennettu vuodesta 2003 lähtien yli 100 kappaletta. Suomessa stimulaattoreita on asennettu yli 400 potilaalle ja nykyään niitä asennetaan kaikissa yliopistosairaaloissa.

Tutkimusten mukaan vagushermostimulaatio vähentää epileptisiä kohtauksia puoleen yli 50 prosentilla potilaista. Täyteen kohtauksettomuuteen pääsee yleensä vain muutama prosentti potilaista. Yli 50 prosentin kohtausvähennemää pidetään merkitsevänä hoitovasteena. Vagushermostimulaatiosta on julkaistu lähivuosina useita systemaattisia katsauksia ja meta-analyysyjä. Paras näyttö hoidon tehosta on saatu paikallisalkuisissa epilepsioissa sekä lapsilla että aikuisilla. VNS-hoidon tehosta yleistyneissä epilepsioissa ja erityisissä epilepsiaoireyhtymissä tarvitaan vielä lisää tietoa. Suomessa aiheesta ei ole julkaistu tutkimuksia yksittäistä opinnäytetyötä lukuun ottamatta.

Tässä tutkielmassa on tarkoitus luoda katsaus epilepsiaa ja vagushermostimulaatiota käsittelevään kirjallisuuteen ja selvittää VNS-hoidon vaikuttavuutta Kuopion yliopistolisessa sairaalassa (KYS) hoidetuilla potilailla. Tutkimustyö alkoi vuoden 2016 alussa, joten tutkimuksessa käsitellään potilaita, joille vagushermostimulaattori on asennettu KYSSa vuosien 2003 ja 2015 välillä. Tutkimuksen tarkoitusta ja tutkimusongelmia käsitellään tarkemmin luvussa 3.

## **2 TEOREETTINEN TAUSTA**

### **2.1 Epilepsia sairautena**

Epilepsia on aivojen sairaus, jossa potilaalla on pitkäkestoinen taipumus saada epileptisiä kohtauksia. Epileptiset kohtaukset ovat ohimeneviä aivotoiminnan häiriöitä, jotka johtuvat poikkeavasta, liiallisesta tai synkronisesta hermosolujen sähköisestä toiminnasta. (Fisher ym. 2005) Tämän häiriöalueen laajuus ja sijainti aivoissa vaihtelee tapauskohtaisesti. Kohtausalttiuden ohella epilepsiaa sairastavalla henkilöllä saattaa olla myös ongelmia neurologisessa, kognitiivisessa, psyykkisessä tai sosiaalisessa toimintakyvyssä. (Epilepsiat [aikuiset]: Käypä hoito -suositus, 2014)

Myös muut sairaudet tai tekijät saattavat aiheuttaa epileptistyyppisiä kohtauksia. Nykyisten määritelmien (Fisher ym. 2014; Epilepsiat [aikuiset]: Käypä hoito -suositus, 2014) mukaan varsinaisten epileptisten kohtausten taustalla on jokin aivojen pitkäaikainen kohtauksille altistava tekijä. Täten akuuttien tai poikkeuksellisten tekijöiden, kuten esimerkiksi aivovamman, systeemisairauksien tai päihteistä vieroittautumisen aiheuttamia yksittäisiä epileptisiä kohtauksia ei pidetä epilepsiana.

#### **2.1.1 Epilepsioiden luokittelu**

Epilepsian etiologiassa, oireistossa, tyypillisessä alkamisiässä ja ennusteessa on suurta vaihtelua. Epilepsioita voidaan kuitenkin luokitella esimerkiksi kohtausten lähtöalueen, leviämisen ja etiologian perusteella. Viime vuosina epilepsioiden luokittelua on pyritty yhtenäistämään kansainvälisillä suosituksilla (esim. Fisher ym. 2016).

Paikallisalkuiset kohtaukset alkavat paikallisesti toisen aivopuoliskon hermoverkoissa ja leviävät joko rajoittuneesti tai laaja-alaisesti aiheuttaen motorisia, sensorisia, kognitiivisia, emotionaalisia tai autonomisia oireita. Tietoisuus ympäristöstä voi säilyä tai hävitä. Paikallisesti alkanut kohtaus voi myös edetä molemminpuoliseksi tajuttomuuskouristuskohtaukseksi. Yleistyneet epileptiset kohtaukset alkavat ja leviävät nopeasti molemmin puolin aivojen kuorikerroksen ja subkortikaalisten rakenteiden hermoverkkoja pitkin. Ne jaetaan motorisia oireita aiheuttaviin kohtauksiin ja poissaolokohtauk-

siin. Toisinaan kohtaukset jäävät puutteellisen tiedon takia luokituksestaan tuntemattomiksi.

Kansainvälinen tieteellinen epilepsiajärjestö International League Against Epilepsy (ILAE) on julkaissut vuonna 2017 uuden ehdotuksen epilepsian kohtaustyyppien luokittelusta. Uuden ehdotuksen tarkoitus on selkeyttää epilepsiakohtauksiin liittyvää terminologiaa. Ehdotuksessa epileptiset kohtaukset jaetaan paikallisalkuisiin (*focal onset*), yleistyneisiin (*generalized onset*) ja lähtöalueeltaan tuntemattomiin (*unknown onset*). Luokittelua voidaan jatkaa jakamalla kohtaukset motorisilla oireilla ja muilla kuin motorisilla oireilla alkaviin. Paikallisalkuiset kohtaukset voidaan lisäksi jakaa kahteen luokkaan tajunnantason (normaali [*aware*] tai tajunnan hämärtyminen [*impaired awareness*]) mukaan. (Fisher ym. 2017) Etiologian perusteella epilepsiat voidaan jakaa geneettisiin, rakenteellisiin, metabolisiin, immunologisiin, infektion aiheuttamiin ja tuntemattomiin (International League Against Epilepsy 2013).

Epilepsiaoireyhtymillä tarkoitetaan kokonaisuuksia, jossa tiettyä oireyhtymää sairastavilla oireisto, kohtausten alkamisikä ja löydökset ovat samankaltaisia. Oireyhtymätasoinen diagnoosi ei ole mahdollinen kaikissa epilepsiatapauksissa. (Eriksson ym. 2005)

Suomessa sairauksien luokitteluun käytetään yleisesti Maailman terveysjärjestön (WHO) kehittämää ICD-tautiluokitusjärjestelmää. Tämän opinnäytetyön kirjoittamishetkellä käytössä on ICD-10-luokitus, joka tuli voimaan vuoden 1996 alussa. ICD-10-järjestelmän epilepsiadiagnoseissa käytetään vielä osittain vanhentunutta terminologiaa. Nykyisin esimerkiksi *grand mal*- ja *petit mal*- termien käytöstä on luovuttu. WHO on julkaisemassa uutta ICD-11-luokitusta vuonna 2018, jolloin sen olisi tarkoitus tulla käyttöön myös Suomessa. Epilepsian luokittelu ICD-11-järjestelmässä noudattelee jo osittain ILAE:n uutta ehdotusta (Fisher ym. 2017).

### 2.1.2 Epidemiologia

Noin 8–10 prosenttia väestöstä saa elämänsä aikana vähintään yhden epileptisen kohtauksen ja 4–5 prosenttia sairastuu epilepsiaan (Kälviäinen ja Keränen 2014). Aktiivista epilepsiaa esiintyy noin prosentilla väestöstä. Ilmaantuvuus on suurinta lapsilla ja yli



60-vuotiailla, aikuisilla ilmaantuvuus on pienempi. Miehet sairastavat epilepsiaa noin puolitoista kertaa naisia enemmän. Keräsen ym. (1989) tutkimuksessa aktiivisen epilepsian esiintyvyys oli Suomessa 629/100 000 asukasta. Vuonna 2006 tehdyn tutkimuksen (Sillanpää ym. 2006) mukaan epilepsian ilmaantuvuus on pienentynyt viimeisen parin vuosikymmenen aikana merkitsevästi Suomessa. Vuonna 1986 ilmaantuvuus oli vielä 71,6/100 000 mutta vuonna 2002 enää 52,9/100 000 asukasta. Lapsilla ja aikuisilla epilepsian ilmaantuvuus on pienentynyt, mutta iäkkäillä ilmaantuvuus on kasvanut väestön eläessä yhä pidempään.

Tuoreessa kansainvälisten tutkimusten pohjalta tehdyssä meta-analyysissä (Fiest ym. 2017) aktiivisen epilepsian esiintyvyys oli 6,38/1000 henkilöä kohden (638/100 000) ja elinaikainen esiintyvyys 7,60/1000 (760/100 000) henkilöä kohden. Vuosittainen kumulatiivinen ilmaantuvuus oli 67,77/100 000 henkilöä.

### 2.1.3 Diagnostiikka

Suomalaisen Käypä hoito –suosituksen (2014) mukaan epilepsian diagnostiikka, hoidon aloitus ja alkuvaiheen seuranta kuuluvat erikoissairaanhoidon vastuulle. Diagnostiset tutkimukset tehdään joko neurologian tai lastenneurologian yksikössä. Tutkimusten tarkoituksena on Käypä hoito –suosituksen mukaan selvittää, onko potilaan kohtausoireen taustalla epilepsia vai jokin muu sairaus sekä määrittää kohtaus- ja epilepsiatyyppi, tunnistaa mahdollinen epilepsiaoireyhtymä ja selvittää epilepsian etiologinen syy.

Epilepsian diagnoosi perustuu Käypä hoito –suosituksen mukaan silminnäkijän antamaan kuvaukseen kohtausoireesta, kliiniseen tutkimukseen ja aivosähkökäyrätutkimukseen eli EEG-tutkimukseen (elektroenkefalografia). Tarvittaessa EEG-rekisteröinti voidaan tehdä voimakkaassa väsymystilassa (unideprivaatio-EEG) tai yhdistettynä videokuvaukseen (video-EEG). Pelkkä poikkeava löydös EEG-tutkimuksessa ei yksinään varmista epilepsiaa, eikä normaali löydös poissulje epilepsiaa.

Mahdollisen aivojen rakenteellisen, epileptisiä kohtauksia synnyttävän alueen löytämiseksi tarvitaan myös kuvantamistutkimuksia. Magneettitutkimus (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI) on suositeltavin kuvantamistutkimus epilepsiaa epäiltäessä.

Erityistilanteissa voidaan käyttää tietokonetomografiaa (TT, engl. *computed tomography, CT*) tai toiminnallisista kuvauksista SPECT- (yksifotoniemissiotomografia, engl. *single-photon emission computed tomography*) tai PET-kuvantamista (positroniemissiotomografia, engl. *positron emission tomography*).

#### **2.1.4 Kuolleisuus**

Epilepsiaa sairastavilla vakioidun kuolleisuussuhteen (*standardized mortality ratio, SMR*) on arvioitu olevan 2–3 kertaa suurempi kuin normaaliväestöllä (Forsgren ym. 2005). Tärkeimpiä kuolinsyitä ovat Käypä hoito –suosituksen mukaan etiologiaan liittyvät syyt, itsemurhat, tapaturmat, pitkittynyt epileptinen kohtausta eli *status epilepticus* ja epilepsiaa sairastavan äkkikuolema.

Epilepsiaa sairastavan äkkikuolemalla (*sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP*) tarkoitetaan äkillistä, odottamatonta kuolemaa, joka ei selity onnettomuudella tai ruumiinavauksessa todetulla rakenteellisella tai toksikologisella syyllä. Erään tutkimuksen mukaan epilepsiaa sairastavilla teini-ikäisillä ja nuorilla aikuisilla äkkikuoleman yleisyys oli jopa 24 kertaa suurempi kuin saman ikäisellä normaaliväestöllä (Forsgren ym. 2005). Mikäli epilepsiaa sairastava potilas saadaan hoidoilla kohtauksettomaksi, kuolleisuuden on ajateltu pienenevän lähes normaaliväestön tasolle (Sperling ym. 2005).

#### **2.1.5 Vaikeahoitoinen epilepsia**

Epilepsia voidaan määrittää vaikeahoitoiseksi, jos potilaalla esiintyy asianmukaisesta hoidosta huolimatta epileptisiä kohtauksia tai muita oireita esimerkiksi niin tiheään tai vaikea-asteisina, ettei potilas kykene viettämään normaalia, täysipainoista ja turvallista elämää. International League Against Epilepsyn vuonna 2009 laatiman vaikeahoitoisen epilepsian määritelmän mukaan epilepsian hoitokokeiluja voidaan pitää asianmukaisina, mikäli hoidolliset interventiot ovat olleet tieteellisen näytön mukaisia ja niiden on osoitettu soveltuvan käytettäväksi potilaan epilepsia- ja kohtaustyyppissä. Lääkkeellisissä hoitokokeiluissa sekä lääkkeiden annostelun että lääkehoidon keston tulisi olla potilaa-

seen ja käytössä olleeseen lääkeaineeseen liittyvät seikat huomioiden riittäviä. (Kwan ym. 2009/2010)

Epilepsian määrittelemisen vaikeahoitaiseksi ei edellytä esimerkiksi tietynlaisten kohtaustyyppien esiintymistä, eikä kohtausfrekvenssille ole asetettu alarajaa. Suomessa tehdyn selvityksen perusteella epilepsia on vaikeahoitoinen noin neljäsosalla kaikista epilepsiapotilaista, eli potilaita on Suomessa noin 9000 (Hiltunen ja Kälviäinen 2002).

## **2.2 Epilepsioiden hoito**

Epilepsian hoidon tavoitteena on kohtauksettomuus ilman merkittäviä, hoidosta aiheutuvia haittavaikutuksia. Pitkäaikainen, kohtauksia ehkäisemään pyrkivä lääkehoito aloitetaan useimmiten toisen epilepsiakohtauksen jälkeen. Paikallisalkuisissa epilepsioissa ensisijaisia lääkkeitä ovat okskarbatsepiini, karbamatsepiini ja levetirasetaami. Muita epilepsialääkkeitä voidaan käyttää lisälääkkeinä. Yleistyneissä epilepsiaoireyhtymissä ensisijainen lääkeaine on valproaatti. Lääkehoidon lopettamista voidaan harkita, kun potilas on ollut kohtaukseton useita vuosia (yleensä 3–5 vuotta) ja mikäli potilas on tähän halukas. (Epilepsiat [aikuiset]: Käypä hoito -suositus, 2014)

Vaikeissa tai lääkehoitoon huonosti reagoivissa epilepsioissa hoitona voidaan käyttää myös epileptisiä kohtauksia tuottavan aivoalueen kirurgista poistoa tai eristämistä. Jos kirurginen hoito ei ole mahdollista, kohtauksia ja niiden määrää on mahdollista pyrkiä lieventämään erilaisilla lisähoidoilla, kuten aivokurkiaisien halkaisulla tai stimulaatiohoidolla. (Epilepsiat [aikuiset]: Käypä hoito -suositus, 2014)

### **2.2.1 Vaikeahoitoisten epilepsioiden hoitovaihtoehdot**

Mikäli potilaalla todetaan vaikeahoitoinen epilepsia, tulisi yleensä nopeasti selvittää mahdollisuudet epilepsian leikkaushoidon mahdollisuudet eli kohtauksia aiheuttavan (epileptogeenisen) aivoalueen poistamiseen tai eristämiseen. Epilepsiakirurgiaa voidaan harkita, mikäli epileptogeeninen alue pystytään määrittämään riittävän tarkasti ja se voidaan poistaa kokonaisuudessaan ilman merkittäviä haittoja. Preoperatiivisia selvitte-

lyjä tehdään monen eri erikoisalan yhteistyönä. Yleensä tarvitaan esimerkiksi (f)MRI-, SPECT- ja PET-kuvantamista, aivojen sähkökäyrän (EEG) rekisteröintiä videoituna ja tarvittaessa kallonsisäisesti rekisteröitynä sekä transkraniaalista magneettistimulaatiota. Myös neuropsykologin, puheterapeutin, fysioterapeutin ja toimintaterapeutin tutkimuksia tarvitaan usein. Epilepsiakirurgisia toimenpiteitä tehdään Suomessa Helsingin ja Kuopion yliopistollisissa sairaaloissa.

Parhaat leikkaustulokset on saatu paikallisalkuisissa ohimolohkoepilepsioissa: tutkimusten mukaan leikkaushoidolla kohtauksettomiksi saadaan jopa yli puolet potilaista (Wiebe ym. 2001, Radhakrishnan ym. 1998). Ennusteen kannalta on suotuisaa, mikäli epileptogeenisen alueen tarkka sijainti saadaan arvioitua preoperatiivisesti useammalla menetelmällä, esimerkiksi sekä EEG- että MRI-tutkimuksilla. Ohimolohkon ulkopuolissa paikallisalkuisissa epilepsioissa leikkaushoidon teho ei ilmeisesti ole aivan yhtä hyvä, mutta täyteen kohtauksettomuuteen päästään tällöinkin noin kolmasosassa tapauksista (Télez-Senteno ym. 2005).

Tuoreen resektiivistä epilepsiakirurgiaa käsittelevän Cochrane-katsauksen (West ym. 2015) mukaan hyvään lopputulokseen päästiin 65 prosentissa kaikista epilepsiakirurgisista leikkauksista. Eri tutkimuksissa kohtauksettomuus vaihteli postoperatiivisesti 13,5 ja 92,5 prosentin välillä. Epilepsiakirurgian esteenä voi olla esimerkiksi riittämättömät aiemmat lääkehoitokokeilut, monipesäkkeinen tautimuoto, epävarmuus kohtauksen tuottavan epileptogeenisen alueen sijainnista sekä odotettavissa olevat liian suuret haitat hyötyihin nähden.

Vaikeahoitoisen epilepsian lisähoitona voidaan käyttää myös erilaisia hermoston toiminnan säätelyyn vaikuttavia menetelmiä eli neuromodulaatiohoitoja. Tämän tutkimusprojektin aiheena olevaa vagushermostimulaatiota käsitellään osiossa 2.3.

Kallonsisäisen stimulaatiohoitojen ja erityisesti syväaivostimulaation (*deep brain stimulation*, DBS) käyttömahdollisuuksia on tutkittu runsaasti viime vuosikymmeninä. Syväaivostimulaatiossa tavoitteena on hillitä aivojen epileptistä aktiivisuutta lähettämällä aivoihin elektrodien kautta säännöllisiä sähköimpulsseja. Pulssigeneraattori sijoitetaan rintakehän ihon alle.

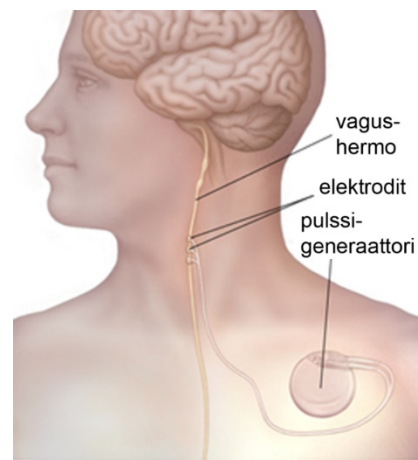
Yhdysvalloissa tehdyn laajan SANTE-tutkimuksen (Fisher ym. 2010) mukaan kolmen kuukauden DBS-hoidon aikana kohtaukset vähenivät keskimäärin 40,4 % ja kahden vuoden seurannassa yli puolet (56 %) potilaista saavutti merkittävänä pidetyn 50 % kohtausvähenemän. Vuonna 2014 julkaistussa Cochrane-katsauksessa (Sprengers ym. 2014) DBS-hoito vähensi 1-3 kuukauden seurannassa kohtauksia 17-28 % enemmän kuin lumestimulaatio. Ohimolohkoepilepsiassa merkittäviksi stimulaatioalueiksi osoittautuivat anteriorinen talamus, hippokampus ja kohtauksia aiheuttavan pesäkkeen alue. Tilastollisesti merkittävänä sivuvaikutuksina esiin nousivat mielialan mataluus, muistivaikeudet (anteriorisen talamuksen stimulaatio) ja hieman noussut epilepsiaan liittyvän äkkikuoleman riski (pesäkealueen stimulaatio). Stimulaattorin asentamiseen liittyi jonkin verran pehmytkudosinfektioita ja kallonsisäisiä verenvuotoja.

### 2.3 Vagushermostimulaatio

Tässä tutkimusprojektissa keskitytään vaikean epilepsian lisähoitomuotona käytettävään neuromodulaatiohoitoon, vagushermostimulaatioon. Siinä aivojen epileptistä aktiiviteettia pyritään hillitsemään lähettämällä aivoihin 1–3 milliampeerin sähköenergiapulsseja vagushermon eli kiertäjähieron kautta. Implantoitava stimulaattori asennetaan tyypillisesti potilaan rintakehän ihon alle ja laitteen johto elektrodeineen kiinnitetään kaulan vagushermoon. Toimenpide voidaan suorittaa lyhytkirurgisesti yleisanestesiassa. (Peltonen, 2015)

#### 2.3.1 Mekanismi

Vagushermon (kiertäjähermo, lat. *nervus vagus*) on kymmenes aivohermo ja tärkeä osa parasympaattista hermojärjestelmää. Se koostuu sekä motorisista että sensorisista hermosäikeistä, joista 20 % on efferenttejä eli aivoista kohde-eliimiin viestiä vieviä syitä ja 80 % afferentteja eli aivoihin viestiä kuljettavia hermosyitä. Suurin osa vagushermoon kohdistetusta stimulaatiosta kulkeutuu aivorun-



KUVA 1. Vagushermostimulaattori (Kuva: Mayo Foundation for Medical Education and Research)

koon vagushermon tumakkeisiin ja sieltä edelleen eteenpäin useille aivoalueille, kuten pikkuaivoihin, talamukseen ja aivokuorelle. Näin vagushermostimulaatio voi ehkäistä epileptisten kohtausten syntyä ja teoreettisesti myös keskeyttää jo alkaneen kohtauksen.

Epileptisiä kohtauksia hillitsevän vaikutuksen kannalta oleellisimpia rakenteita on yritetty selvittää lukuisissa tutkimuksissa. Ilmeisesti ainakin *nucleus tractus solitarius*- ja *locus coeruleus* -tumakkeet sekä dorsaalinen *raphe*-tumake ovat oleellisia rakenteita antikonvulsiiivisen vaikutuksen kannalta (Krahl ja Clark 2012). Stimulaatio vaikuttaa ilmeisesti myös aivojen noradrenaliini-, serotoniini-, GABA- ja glutamaattivälitteiseen toimintaan.

### 2.3.2 Vagushermostimulaation teho

Vagushermostimulaation tehosta on eniten näyttöä paikallisalkuisten, huonosti lääkehoitoon reagoivien epilepsioiden hoidossa. Viimeisimmän Cochrane-katsauksen (Panebianco ym. 2015) johtopäätöksenä todettiin, että vagushermostimulaatio vaikuttaisi olevan tehokas ja hyvin siedetty lisähoitomuoto paikallisalkuisissa epilepsioissa riittävän korkeaa stimulaatiotasoa käytettäessä. Hoidon keskeyttäminen oli harvinaista sekä korkean että matalan stimulaatiotason potilasryhmillä, vaikka implantaatioon todettiin liittyvän tilastollisesti merkittävinä sivuvaikutuksina muun muassa äänen käheyttä, yskää, hengenahdistusta ja kipua.

American Academy of Neurologyn (AAN) asettaman, vagushermostimulaation hoitosuosituksen päivittämiseksi kootun työryhmän raportin mukaan (Morris ym. 2013) kohtaukset vähenivät VNS-hoidon avulla yli 50 % jopa 55 prosentilla tutkimuksiin osallistuneista, paikallisalkuista tai yleistynyttä epilepsiaa sairastaneista 470 lapsesta (95 % luottamusväli [CI] 50–59 %; yhteenveto 13 tutkimuksesta). Stimulaatiohoidon havaittiin olevan tehokas myös Lennox-Gastaut'n oireyhtymää sairastavilla (neljä tutkimusta) ja aikuisten epilepsiaa sairastavien mielialan parantamisessa (kaksi tutkimusta). Lisäksi havaittiin, että hermostimulaation teho paranee ajan myötä. AAN:n raportin mukaan vagushermostimulaatiohoidon tehosta aikuisten yleistyneiden epilepsian hoidossa tarvitaan vielä lisätietoa. Myös tieto stimulaatiohoidon tehosta harvinaisempia epilepsiaoireyhtymiä sairastavilla potilailla on puutteellista.

Tähän mennessä laajimmassa yksittäisessä VNS-hoidon tehoa selvittäneessä E01–E05-tutkimuksessa (Morris ja Mueller 1999) yli 50 prosentin kohtausvähenemän saavutti vuoden päästä stimulaattorin asennuksesta 36,8 % potilaista, kahden vuoden päästä 43,2 % ja kolmen vuoden päästä 42,7 %. Tutkimusaineisto koostui 440 potilaasta, joista 72 % jatkoi hoitoa vielä kolmen vuoden seurannan jälkeen.

Tietoa vagushermostimulaatiohoidon merkityksestä epilepsiaa sairastavien kuolleisuuden vähenemisessä on vielä vähän. Erään Iso-Britanniassa tehdyn tuoreen kohorttitutkimuksen (Granbichler ym. 2005) mukaan VNS-hoidolla ei havaittu olevan merkitystä äkillisen kuoleman riskin vähentämisessä, mutta vakioidussa kuolleisuussuhteessa havaittiin kahden vuoden sisällä implantaatiosta selvä lasku 10,5 prosentista (95 % luottamusväli [CI] 5,6–19,5) 5,9 prosenttiin (3,7–9,5).

### **2.3.3 Muut käyttöaiheet**

Vagushermostimulaatiohoitoa voidaan käyttää myös vaikean masennuksen hoitoon silloin, kun terapeuttisesta interventtiosta ja lääkehoidoista ei ole saatu riittävää apua. Suomessa VNS-hoidon käyttö masennuksen hoidossa on toistaiseksi ollut hyvin vähäistä. Yhdysvalloissa hoitomuodolle on saatu FDA:n hyväksyntä. Tutkimusten mukaan masennusoireet ovat vähentyneet puoleen noin 40–45 prosentilla VNS-potilaista (O'Reardon ym. 2006).

### **2.3.4 Vagushermostimulaatio KYSSa**

Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS) asennetaan joka vuosi noin 5–10 vagushermostimulaattoria vaikeahoitoista epilepsiaa sairastavalle potilaalle. Hoitopolku on suhteellisen vakiintunut ja hoitoprosessista on tehty kirjallinen sisäinen toimintaohje moniammatilliselle työryhmälle. Päätös hoidon aloittamisesta tehdään yhdessä potilaan ja epilepsiakirurgisen työryhmän kanssa, kun resektiivisen kirurgisen hoidon mahdollisuus on suljettu pois. Pulssigeneraattori ja elektrodit asennetaan yhdessä leikkauksessa. Stimulaattori käynnistetään leikkausta seuraavana päivänä ja virtaa nostetaan portaittain hoitotasolle. Potilaalle ohjeistetaan potilasohjaimen (magneetin) käyttö, jolla hän voi

myös itse aktivoida stimulaattorin. Leikkauksen jälkeen tarvitaan tyypillisimmin seitsemän käyntiä neuromodulaatiohoitajan tai -lääkärin vastaanotolla kuukauden välein. KYSSa neuromodulaatiohoitaja haastattelee potilaan ja säätää stimulaattorin virtaa neurologian erikoislääkärin ohjeiden mukaan. Kun stimulaattorin asetukset on saatu hoitotasolle, siirtyvät kontrollit KYSSa neurologin vastaanotolle ja jatkuvat kolmen-kuuden kuukauden välein potilaan epilepsian kokonaistilanne huomioiden.

KYSSa vagushermostimulaattoreita on asennettu vuodesta 2003 alkaen. Asennetut stimulaattorit ovat olleet Cyberonics Inc:n valmistamia. Vuoden 2015 loppuun mennessä eli tämän opinnäytetyön suunnittelun alkaessa stimulaattoreita oli asennettu yhteensä 61 potilaalle. Huhtikuussa 2018 stimulaattoreita oli asennettu 105 kappaletta, joista 82 ensimmäisenä stimulaattorina ja 23 vaihtostimulaattorina. Suomessa vagushermostimulaattoreita on asennettu kaikissa yliopistollisissa sairaaloissa yhteensä 586 potilaalle, joista 157 on ollut vaihdettuja stimulaattoreita entisen tilalle. (Raimo Alanen, OmaMedical Oy, henkilökohtainen tiedonanto 15.4.2018) Hoidon tuloksista Suomessa ei ilmeisesti ole vielä julkaistu tarkempia tutkimustuloksia yksittäistä opinnäytetyötä lukuun ottamatta.

KYSSa stimulaattorin alkusäätöinä virran voimakkuus on 0,25 mA, pulssifrekvenssi 30 Hz, pulssin leveys 250  $\mu$ s, ON-aika 30 sekuntia ja OFF-aika 3,0 minuuttia. Merkittävin säädettävä parametri on stimulaattorin virta, jota nostetaan portaittain 1,75 mA:n hoitotasolle asti tai kunnes haittavaikutukset estävät virran nostamisen. Pulssifrekvenssiä voidaan laskea 20-25 hertsiin, mikäli potilas tuo ilmi kipua stimulaatiopaikassa. Pulssin leveyttä ei yleensä tarvitse muuttaa. Niin sanottua ON-OFF-aikaa eli stimulaattorin toiminta-aikaa voidaan säätää joko haittavaikutusten (äänen käheys, rasisushengenahdistus) tai puutteellisen tehon vuoksi. Niin sanotussa nopeassa stimulaatiossa (*rapid cycling*) ON-aika on 7–30 sekuntia ja OFF-aika 0,3–1,8 minuuttia. Nopea stimulaatio kuluttaa pariston virtaa normaalia stimulaatiota enemmän.

### **2.3.5 Hoidon seuranta ja lopetus**

Stimulaattorin virtaa nostetaan aluksi 1–3 kuukauden välein. Hoitotasolle pääsemisen jälkeen stimulaattorin toiminta tarkistetaan vähintään kuuden kuukauden välein. Kont-



rollien yhteydessä seurataan kohtausten määrää, kohtausten vaikeusastetta, vireystilaa, mielialaa, yleisvointia ja mahdollisia stimulaattorihoidon haittavaikutuksia. Käytetyistä säädöistä riippuen paristojen virta riittää yleensä 5–7 vuoden ajaksi. Virtalähteen ehtyessä sen generaattoriosaa joudutaan vaihtamaan uudessa yleisanestesiassa tehtävässä leikkauksessa.

Mikäli stimulaattorihoidon teho jää seurannassa puutteelliseksi ja sen aiheuttamat haitat ylittävät hyödyt, voidaan stimulaattori kytkeä pois päältä. Toisinaan stimulaattori päädytään riittävän seuranta-ajan jälkeen poistamaan kokonaan, mikäli hoitoa ei todennäköisesti tulla jatkossa aloittamaan uudelleen. Leikkauksessa poistetaan generaattoriosaa ja osa kaapeleista, mutta kaapelin helix-osa jää yleensä paikalleen vagushermon ympärille. Tarvittaessa koko stimulaattori voidaan myös poistaa.

### 3 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

Tämän tutkimusprojektin päätavoitteena on selvittää KYSsissä asennettujen vagushermostimulaattorien vaikutus potilaiden kohtaustasapainoon. Vagushermostimulaatiohoito on suhteellisen kallis vaikean epilepsian hoitomuoto, eikä sen hyödyistä ole vielä tehty laajempia selvityksiä suomalaisessa potilasaineistossa. Tämän tutkimuksen avulla pyritään osoittamaan hoidon vaikuttavuus, mikä on välttämätöntä, jotta hoitomuotoa voidaan jatkaa osana julkista palvelutuotantoa.

Tutkimuksessa selvitetään myös hoidosta aiheutuneita välittömiä komplikaatioita, haittavaikutuksia ja hoidon keskeyttämisen syitä hoidon turvallisuuden ja siedettävyyden selvittämiseksi. Lisäksi pyritään selvittämään, ovatko potilaiden epilepsialääkkeiden määrät vähentyneet VNS-hoidon myötä. Tutkimuksessa pyritään myös etsimään suotuisamman hoitovasteen tuoneita stimulaattorin säätöjä. Elämänlaatuun vaikuttavina seikkoina pyritään keräämään tieto masennuslääkityksestä ja ajoneuvon kuljettamisen oikeudesta ennen ja jälkeen hoidon aloituksen.

Tutkimuksen tulokset julkaistaan syventävien opintojen opinnäytetyönä ja mahdollisesti suomalaisessa julkaisussa (esimerkiksi Lääkärilehti tai Epilepsialehti). Suomessa on myös suunnitteilla valtakunnallinen vagushermostimulaatiohoidon vaikuttavuuden tutkimus, johon tämän tutkimuksen selvitys voidaan jatkossa yhdistää ja julkaista osana laajempaa selvitystä.

#### 4 TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimusaineistona käytettiin KYSin Epilepsiakeskuksen vagushermostimulaattorirekisteriä, jossa oli tutkimuksen alkaessa tammikuussa 2016 yhteensä 61 potilasta, joille vagushermostimulaattori on asennettu KYSSa vuosina 2003–2015. Sairauskertomustiedoista kerättiin potilaiden demograafiset tekijät, epilepsiadiagnoosit ja epilepsian etiologiset syyt, kuvantamistutkimusten tulokset, tiedot aiemmista epilepsiakirurgisista hoidoista. Lisäksi selvitettiin potilaiden epileptisten kohtausten määriä ennen vagushermostimulaattorin asentamista ja vagushermostimulaattorihoidon aikana, käytössä olevien epilepsialääkkeiden lukumäärä ennen ja jälkeen stimulaattorin asentamisen, tieto masennuslääkityksestä ja ajoneuvon kuljettamisen oikeudesta ennen ja jälkeen hoidon aloituksen, mahdolliset komplikaatiot ja haittavaikutukset sekä hoidon keskeyttämisen syyt. Tutkimukseen saatiin KYSin johtajaylilääkärin myöntämä organisaatiolupa (29/2016).

Seurantatietoja ja sairauskertomuskopioita pyydettiin myös 11 muusta sairaalasta, jonne potilaiden kontrollikäynnit oli siirretty KYSta. Luvat seurantatietojen pyytämiseen oli pyydetty pääosin jo vagushermostimulaattorin asentamisen yhteydessä. Osa potilaista, joilta suostumus tietojen luovuttamiseen puuttui, saatiin kiinni puhelimitse tai kirjeitse, minkä jälkeen kirjallinen suostumus saatiin pyydettyä. Kuudesta potilaasta saatiin kerättyä vain demograafiset tekijät KYSin sairauskertomusjärjestelmästä, koska heitä tai heidän edunvalvojiaan ei tavoitettu antamaan lupaa seurantatietojen pyytämiseen muista sairaaloista.

Tutkimus oli retrospektiivinen, osin kuvaileva ja kohtaustilanteen vertailussa potilaat toimivat omana kontrollinaan. Tutkimuksen pääasiallinen tarkoitus oli selvittää, kuinka moni potilaista tuli seurannassa kohtauksettomaksi (Engelin luokka I), kuinka moni saavutti yli 50 % kohtausvähenemän (Engelin luokat I-III), joka tulkitaan vielä hyödyksi ja kuinka moni ei hyötynyt hoitomuodosta (kohtaukset vähenivät alle 50 %, Engelin luokka IV). Seurantatietoja pyrittiin keräämään viiden vuoden ajalta stimulaattorin asentamisesta lähtien, ja tarkastelupisteiksi valittiin 1, 2, 3, 4 ja 5 vuotta stimulaattorin asentamisesta. Potilaista, joille simulaattori oli asennettu vuonna 2013 tai myöhemmin ja

seuranta-ajaksi tuli tämän vuoksi vähemmän kuin viisi vuotta, kerättiin kaikki vuoden 2017 loppuun mennessä saatavilla olleet seurantatiedot.

Potilaiden epileptisten kohtausten määrät kerättiin osittain potilaiden toimittamista kohtauspäiväkirjoista ja osittain sairauskertomusmerkinnöistä. Sanalliset arviot kohtausmääristä muutettiin numeerisiksi yhtenäistä käytäntöä noudattaen (esimerkiksi pari kohtausta viikossa = 2 kohtausta viikossa). Vain hyvin harva potilas oli pitänyt kirjallista kohtauspäiväkirjaa koko seurannan ajan, sillä runsaiden kohtausmäärien takia päiväkirjan pitäminen on yleensä hyvin sitovaa, eikä sitä ollut edellytetty potilailta. Mikäli kohtausmääristä ei ollut riittävän luotettavaa tietoa tarkasteluhetkellä, Engelin luokitusta ei laskettu. Yksinkertaistettu Engelin luokitus on esitetty taulukossa 1. Luokitus tehtiin kontrollikäyntiä edeltäneen vuoden kohtausmäärien mukaan.

TAULUKKO 1. Engelin luokitus (yksinkertaistettu)

<b>Engel I</b>	Kohtaukseton
<b>Engel II</b>	Kohtauksia vain harvoin
<b>Engel III</b>	Merkittävä kohtausten väheneminen (kohtausvähenemä yli 50 %)
<b>Engel IV</b>	Ei merkittävää kohtausvähenemää (kohtausvähenemä alle 50 %)

Potilaat jaettiin kohtausmäärän vähenemän ja Engel-luokituksen perusteella hyvän hoitovasteen saaneisiin (*responders*) ja riittämättömän hoitovasteen saaneisiin (*nonresponders*). Hyvän hoitovasteen saaneiksi luokiteltiin yleisesti hyväksytyyn käytännön mukaan potilaat, jotka saavuttivat vähintään 50 prosentin kohtausvähenemän (Engelin luokat I–III) joko pysyvästi tai jotka voitiin luokitella Engelin luokkiin I–III vähintään neljällä viidestä eli yli 80 prosentilla kontrollikerroista. Ryhmien välisiä eroja demograafisissa tekijöissä, epilepsiadiagnooseissa ja epilepsian etiologissa syissä, kuvantamistutkimusten tuloksissa ja aiemmissa epilepsiakirurgisissa hoidoissa analysoitiin t-testillä (normaalijakaumaa noudattavat jatkuvat muuttujat), Mann-Whitney U-testillä (vinosti ja kautuneet jatkuvat muuttujat) ja khii toiseen -testillä (kategoriset muuttujat). Ero katsottiin tilastollisesti merkitseväksi, mikäli p-arvo oli pienempi kuin 0,05. Tilastolliset analyysit suoritettiin IBM SPSS Statistics -ohjelmistolla (versio 22).

Potilaiden Engel-luokka määritettiin jokaiselle seurantavuodelle ja jokaisessa tarkastelupisteessä (1–5 vuotta asennuksesta) analysoitiin eri luokkiin kuuluvien potilaiden määrät ja prosentuaaliset osuudet. Käytössä olevien epilepsialääkkeiden määrästä laskettiin keskitunnusluvut ja lääkemäärän vähenemää verrattiin lähtötilanteeseen. Vagushermostimulaattorin asentamiseen liittyneistä välittömistä komplikaatioista ja tyypillisimmistä hoidon haittavaikutuksista laskettiin haittoja kokeneiden potilaiden määrät ja prosenttiosuudet. Masennuslääkitystä käyttävien potilaiden sekä ajo-oikeuden haltijoiden määrät ja prosenttiosuudet laskettiin sekä ennen että jälkeen hoidon aloituksen. Vagushermostimulaattorin säätöjen mahdollisia eroavaisuuksia hyvän vasteen ja riittämättömän vasteen saaneiden ryhmien välillä pyrittiin selvittämään vertaamalla eroavaisuuksia stimulaattorin virrassa, pulssileveydessä, taajudessa ja nopean stimulaation (*rapid cycling*) käytössä. Myös hoidon keskeyttäneiden määrä ja prosenttiosuus laskettiin.

## 5 TULOKSET

Potilaiden ikä- ja sukupuolijakauma, ikä ja epilepsian sairastamisaika stimulaattorin asentamishetkellä, tieto mahdollisista *status epilepticus* -tilanteista, kehitysviiveestä ja aiemmasta resektiivisestä epilepsiakirurgisesta toimenpiteestä sekä MRI-kuvantamislöydöksestä on esitetty koko KYSin VNS-rekisterin potilaista taulukossa 2.

TAULUKKO 2. KYSin vagushermostimulaattorirekisterissä vuoden 2016 alussa olleiden potilaiden demograafiset tekijät.

Muuttuja	Arvot	
Sukupuoli	Mies	22 (36,1 %)
	Nainen	39 (63,9 %)
Ikä epilepsian diagnoosihetkellä	Keskiarvo ja keskihajonta (vaihteluväli)	12,2 ± 11,4 (0,0–49,0)
Ikä VNS:n asentamisen hetkellä	Keskiarvo ja keskihajonta (vaihteluväli)	33,6 ± 11,6 (15,0–61,0)
Sairastamisaika ennen VNS:n asennusta	Keskiarvo ja keskihajonta (vaihteluväli)	21,4 ± 10,4 (3,0–43,0)
<i>Status epilepticus</i> -tilanteet	Kyllä	35 (57,4 %)
	Ei	26 (42,6 %)
Kehitysviive	Kyllä	23 (37,7 %)
	Ei	38 (62,3 %)
Aiempi resektiivinen epilepsiakirurginen toimenpide	Kyllä	14 (23,0 %)
	Ei	47 (77,0 %)
Poikkeava löydös MRI-tutkimuksessa	Kyllä	36 (59,0 %)
	Ei	23 (37,7 %)
	Ei tietoa	2 (3,3 %)

Kuudesta potilaasta oli saatavilla demografisten tietojen lisäksi vain ensimmäisten kuukausien seurantatiedot, minkä vuoksi heitä ei voitu jakaa ryhmiin saavutetun hoitovasteen mukaan. Yhden potilaan hoitovastetta ei voitu arvioida luotettavasti kohtausten luonteen vuoksi ja yksi potilas joutui keskeyttämään hoidon viiden kuukauden jälkeen vaikean haavainfektion vuoksi. Taulukossa 3 demografiset tekijät on esitetty vain 53 potilaasta, joiden hoitovaste oli tiedossa vähintään yhdessä tarkastelupisteessä. Hyvän hoitovasteen (*responders*) ja riittämättömän hoitovasteen saaneiden (*nonresponders*) ryhmät eivät eronneet toisistaan merkitsevästi edellä mainittujen tekijöiden suhteen.

TAULUKKO 3. Demografiset tekijät potilaista, joiden hoitovaste oli tiedossa, eriteltyinä hyvän hoitovasteen ja riittämättömän hoitovasteen ryhmissä sekä ryhmien samankaltaisuuden p-arvot.

Muuttuja	Arvot		Hyvä vaste (n = 20)	Riittämättömän vaste (n = 33)	P-arvot
Sukupuoli	Mies	22 (41,5 %)	7 (35,0 %)	15 (45,5 %)	0,454
	Nainen	31 (58,5 %)	13 (65,0 %)	18 (54,5 %)	
Ikä epilepsian diagnoosihetkellä	Keskiarvo ja keskihajonta (vaihteluväli)	12,8 ± 12,0 (0,0–49,0)	11,8 ± 12,3 (1,0–49,0)	13,4 ± 12,0 (0,0–47,0)	0,641
Ikä VNS:n asentamisen hetkellä	Keskiarvo ja keskihajonta (vaihteluväli)	34,1 ± 12,0 (15,0–61,0)	34,5 ± 12,4 (17,0–53,0)	33,8 ± 11,9 (15,0–61,0)	0,854
Sairastamisaika ennen VNS:n asennusta	Keskiarvo ja keskihajonta (vaihteluväli)	21,3 ± 10,8 (3,0–43,0)	22,8 ± 11,9 (4,0–43,0)	20,5 ± 10,1 (3,0–42,0)	0,458
<i>Status epilepticus</i> - tilanteet	Kyllä	30 (56,6 %)	9 (45,0 %)	21 (63,6 %)	0,185
	Ei	23 (43,4 %)	11 (55,0 %)	12 (36,4 %)	
Kehitysviive	Kyllä	19 (35,8 %)	7 (35,0 %)	12 (36,4 %)	0,920
	Ei	34 (64,2 %)	13 (65,0 %)	21 (63,6 %)	
Aiempi resektiivinen epilepsiakirurginen toimenpide	Kyllä	12 (22,6 %)	6 (30,0 %)	6 (18,2 %)	0,335
	Ei	41 (77,4 %)	14 (70,0 %)	27 (81,8 %)	
Poikkeava löydös MRI-tutkimuksessa	Kyllä	31 (60,8 %)	11 (55,0 %)	20 (64,5 %)	0,497
	Ei	20 (39,2 %)	9 (45,0 %)	11 (35,5 %)	

Taulukossa 4 on eritelty potilaiden epilepsiatyypit. Noin 85 prosenttia potilaista sairasti paikallisalkuista epilepsiaa. Koko potilasaineistossa epilepsian etiologinen syy oli ILAE-luokituksen mukaisesti jaoteltuna rakenteellinen noin 40 %:lla, infektio 19 %:lla, geneettinen 8 %:lla ja 34 %:lla syy jäi tuntemattomaksi. Hyvän hoitovasteen (*responders*) ja riittämättömän hoitovasteen saaneiden (*nonresponders*) ryhmät eivät eronneet toisistaan merkitsevästi myöskään näissä tekijöissä (diagnoosien samankaltaisuuden  $p = 0,494$  ja etiologisten syiden samankaltaisuuden  $p = 0,778$ ).

TAULUKKO 4. Potilaiden epilepsian luokitus ja etiologia.

	Koko potilas- aineisto (n = 61)	Hoitovaste- aineisto (n = 53)	Hyvän vasteen saaneet (n = 20)	Riittämättömän vasteen saaneet (n = 33)
<b>PAIKALLISALKUINEN EPILEPSIA</b>	<b>52</b>	<b>44</b>	<b>16</b>	<b>28</b>
<b>Rakenteellinen syy</b>	<b>20</b>	<b>17</b>	<b>5</b>	<b>12</b>
<b><i>Kehityksellinen häiriö</i></b>				
○ Fokaalinen kortikaalinen dysplasia	5	5	1	4
○ Polymikrogyria	2	2	1	1
○ Subependymaalinen nodulaarinen heterotopia	4	4	1	3
○ Band-heterotopia	2	-	-	-
○ Tuberoosiskleroosi	2	2	0	2
○ Skitsenkefalia	1	1	0	1
<b><i>Vaskulaarinen epämuodostuma</i></b>				
○ AV-malformaatio	1	-	-	-
○ Kavernooma	1	1	1	0
<b><i>Tuumori</i></b>				
○ Astrosytooma	1	1	0	1
<b><i>Muu rakenteellinen syy</i></b>				
○ MS-tauti	1	1	1	0

Taulukko jatkuu seuraavalla sivulla.



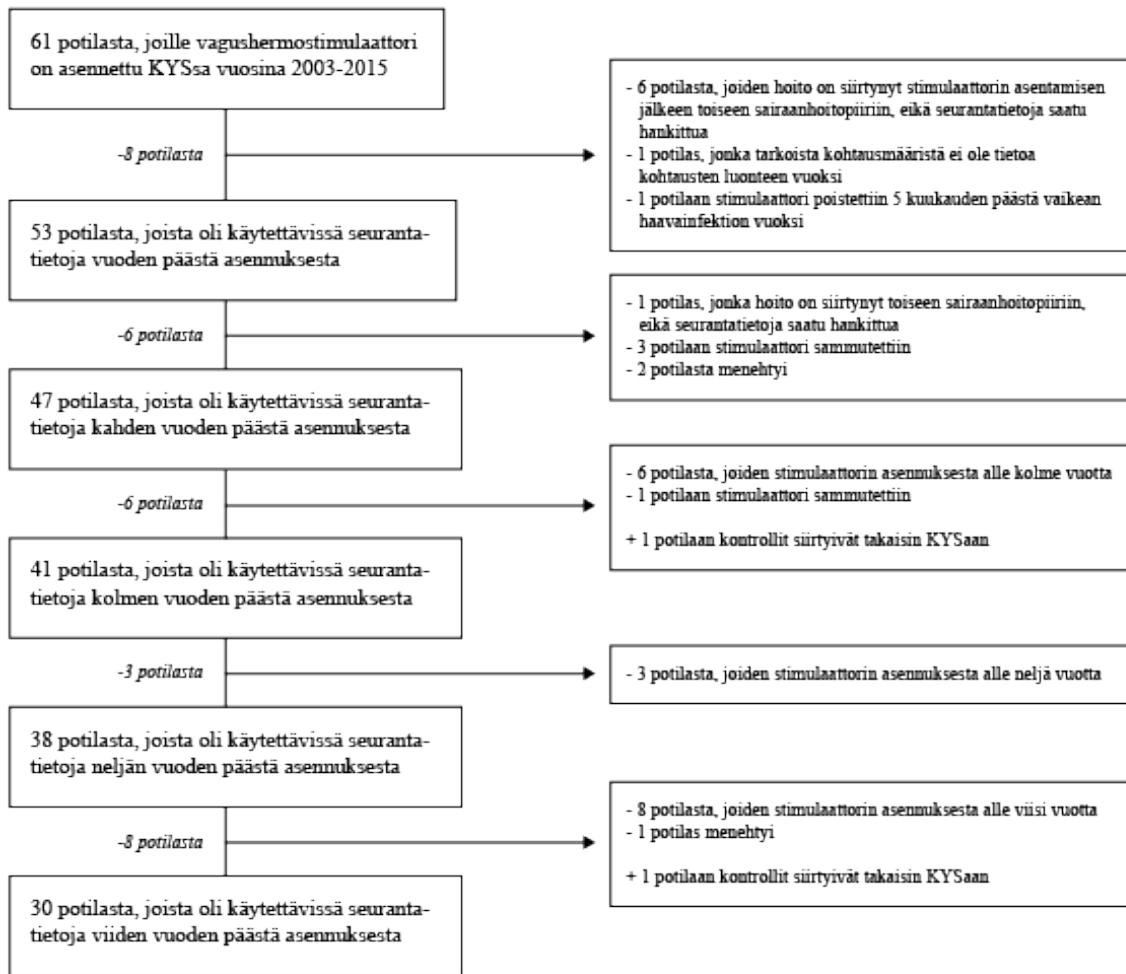
<b>Tulehduksellinen syy</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>6</b>
o Meningiitti tai enkefaliitti	9	9	4	5
o Enkefaliitti ja hippokampuskleroosi	1	1	0	1
<b>Geneettinen syy</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
o Markerokromosomi 15	1	-	-	-
<b>Tuntematon etiologia</b>	<b>21</b>	<b>17</b>	<b>7</b>	<b>10</b>

<b>YLEISTYNYT EPILEPSIA</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
o Lennox-Gastaut'n oireyhtymä, tuntematon etiologia	4	4	1	3
o Lennox-Gastaut'n oireyhtymä, tuberoosi-skleroosi	1	1	1	0
o Tarkemmin määrittämätön myoklonusepilepsia (mahd. mitokondriotauti)	1	1	0	1

<b>TARKEMMIN LUOKITTELEMATON EPILEPSIA</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
o Rengaskromosomi-20	3	3	0	3

Epileptisten kohtausten määrä edeltävän vuoden aikana ennen vagushermostimulaattorin asentamista oli arvioitu melko tarkasti preoperatiivisissa selvittelyissä. Kymmenen tarkkuudelle pyöristettynä potilailla oli ollut keskimäärin 570 epileptistä kohtausta (vaihteluväli 50–3000) ennen stimulaattorin asentamista. Hyvän hoitovasteen saaneilla oli ollut huomattavasti enemmän kohtauksia ennen VNS-hoitoa ( $866 \pm 876$ ) kuin riittämättömän hoitovasteen saaneiden ryhmässä ( $389 \pm 511$ ) (p-arvo 0,036).

Hoitovaste ja potilaan Engel-luokka saatiin selvitettyä vuoden päästä stimulaattorin asennuksesta 53 potilaasta, kahden vuoden päästä 47 potilaasta, kolmen vuoden päästä 41 potilaasta, neljän vuoden päästä 38 potilaasta ja viiden vuoden päästä asennuksesta 30 potilaasta. Potilasmäärät ja seurannan ulkopuolelle jäämisen syyt on esitetty kuviossa 1.



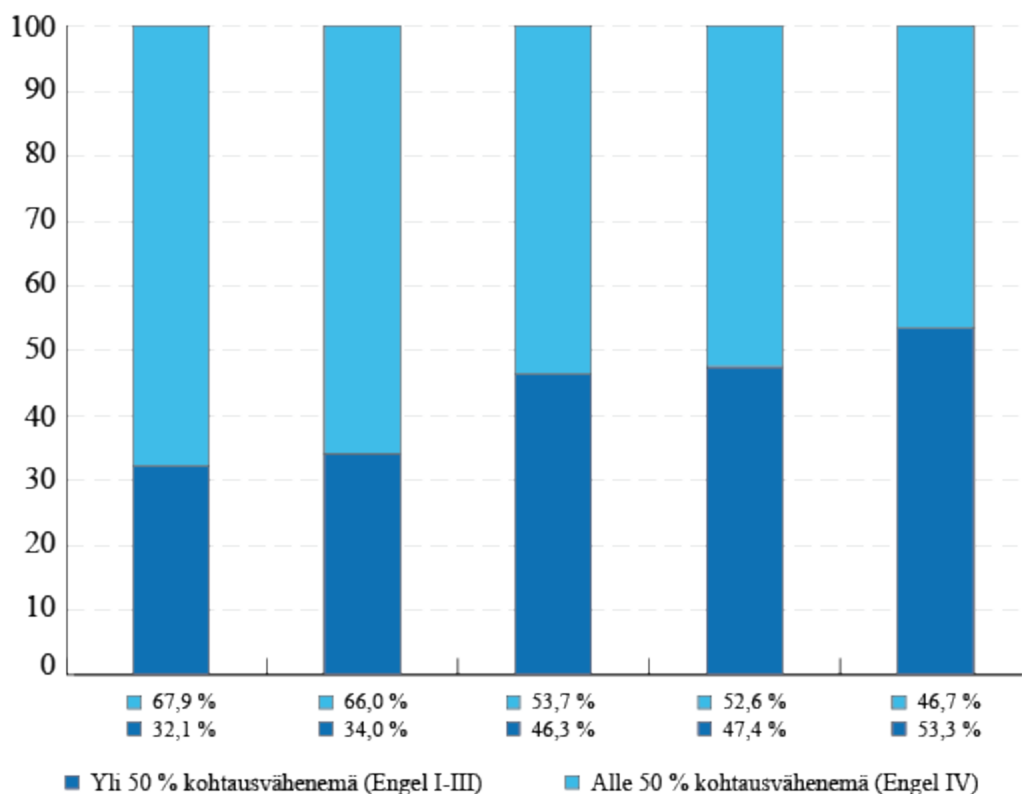
KUVIO 1. Potilasmäärät jokaisena vuonna stimulaattorin asentamisen jälkeen sekä seurannan ulkopuolelle jäämisen syyt.

Taulukossa 5 on esitetty potilaiden Engel-luokitukset seuranta-aikana. Yhdeltä potilaalta epileptiset kohtaukset loppuivat kokonaan (Engelin luokka I) vagushermostimulaatiohoidon aloittamisen jälkeen. Merkitsevän, yli 50 % kohtausvähentymän (Engelin luokat I–III) saavutti vuoden päästä 32,1 % potilaista, joista seuranta-tietoja oli saatavilla, kahden vuoden päästä 34,0 %, kolmen vuoden päästä 46,4 %, neljän vuoden päästä 47,4 % ja viiden vuoden päästä asennuksesta 53,3 %. Jakaumaa on esitetty kuviossa 2.

TAULUKKO 5. Potilaiden määrät ja prosenttiosuudet eri Engelin luokissa 1-5 vuoden päästä stimulaattorin asentamisesta. Merkitsevänä kohtausvähennemää pidetään Engelin luokkia I–III.

	1 vuosi	2 vuotta	3 vuotta	4 vuotta	5 vuotta
<b>Engel I</b>	1 (1,9 %)	1 (2,1 %)	1 (2,4 %)	1 (2,6 %)	1 (3,3 %)
<b>Engel II</b>	0 (0,0 %)	3 (6,4 %)	3 (7,3 %)	3 (7,9 %)	5 (16,7 %)
<b>Engel III</b>	16 (30,2 %)	12 (25,5 %)	15 (36,6 %)	14 (36,8 %)	10 (33,3 %)
<b>Engel IV</b>	36 (67,9 %)	31 (66,0 %)	22 (53,7 %)	20 (52,6 %)	14 (46,7 %)
<b>Yhteensä</b>	53 (100,0 %)	47 (100,0 %)	41 (100,0 %)	38 (100,0 %)	30 (100,0 %)
<b>Ei tiedossa *</b>	8	14	20	23	31

\*) Potilasmäärien muutosta seuranta-aikana on selitetty kuviossa 1.



KUVIO 2. Hyvän hoitovasteen (yli 50 % kohtausvähennemä, Engel I-III) ja riittämättömän hoitovasteen (alle 50 % kohtausvähennemä, Engel IV) saaneiden potilaiden prosentuaaliset osuudet.

Ennen vagushermostimulaattorin asentamista potilailla oli käytössä keskimäärin kolme epilepsialäkettä (keskiarvo 3,33, vaihteluväli 2–5). Hyvän hoitovasteen saaneilla keskiarvo oli 3,47 (keskiluku 4, vaihteluväli 2–5) ja riittämättömän vasteen saaneilla 3,26 (keskiluku 3, vaihteluväli 2–4). Ryhmien välinen ero ei ollut merkitsevä ( $p = 0,200$  Mann-Whitneyn U-testillä). Lääkemäärien keskitunnusluvut jokaisessa tarkastelupisteessä on esitetty taulukossa 6.1. Preoperatiiviseen tilanteeseen verrattuna lääkkeitä vähentämään päässeiden potilaiden osuus on esitetty taulukossa 6.2. Lääkemäärien vähennä ei eronnut merkitsevästi ryhmien välillä.

TAULUKKO 6.1. Potilaiden epilepsialääkkeiden määrien keskitunnusluvut preoperatiivisesti ja 1–5 vuotta stimulaattorin asentamisesta koko tutkimusaineiston osalta sekä eriteltyinä hyvän hoitovasteen ja riittämättömän hoitovasteen ryhmissä. P-arvo kuvaa ryhmien samankaltaisuuden todennäköisyyttä.

	<b>Lääkemäärän keskiarvo ja moodi (vaihteluväli), tutkimusaineisto</b>	<b>Lääkemäärän keskiarvo ja moodi (vaihteluväli), hyvän hoitovasteen saaneet</b>	<b>Lääkemäärän keskiarvo ja moodi (vaihteluväli), riittämättömän hoitovasteen saaneet</b>	<b>p-arvo</b>
<b>preop.</b>	3,35; M = 3 (2–5) n = 50	3,47; M = 4 (2–5)	3,26; M = 3 (2–4)	0,200
<b>1 vuosi</b>	3,37; M = 3 (2–5) n = 50	3,40; M = 3 (2–5) n = 16	3,39; M = 3 (2–5) n = 34	0,546
<b>2 vuotta</b>	3,31; M = 3 (2–5) n = 44	3,40; M = 3 (2–5) n = 15	3,29; M = 3 (2–5) n = 29	0,734
<b>3 vuotta</b>	3,27; M = 3 (2–5) n = 38	3,28; M = 3 (2–5) n = 18	3,32; M = 3 (2–5) n = 20	0,478
<b>4 vuotta</b>	3,29; M = 3 (2–5) n = 32	3,40; M = 3 (2–5) n = 16	3,28; M = 3 (2–4) n = 16	0,445
<b>5 vuotta</b>	3,28; M = 3 (2–5) n = 26	3,47; M = 3 (2–5) n = 14	3,15; M = 3 (2–4) n = 12	0,940

TAULUKKO 6.2. Epilepsialääkkeitä vähentämään päässeiden potilaiden määrät ja prosenttiosuudet preoperatiiviseen tilanteeseen verrattuna koko tutkimusaineiston osalta sekä eriteltyinä hyvän hoitovasteen ja riittämättömän hoitovasteen ryhmissä.

	<b>Lääkkeitä vähentämään päässeet (tutkimusaineisto)</b>	<b>Lääkkeitä vähentämään päässeiden osuus (hyvän hoitovasteen saaneet)</b>	<b>Lääkkeitä vähentämään päässeiden osuus (riittämättömän hoitovasteen saaneet)</b>	<b>p-arvo *</b>
<b>1 vuosi</b>	4 (8,0 %) n = 50	2 (12,5 %) n = 16	2 (5,9 %) n = 34	0,546
<b>2 vuotta</b>	7 (15,9 %) n = 44	1 (6,7 %) n = 15	6 (20,7 %) n = 29	0,734
<b>3 vuotta</b>	8 (21,1 %) n = 38	4 (22,3 %) n = 18	4 (20,0 %) n = 20	0,478
<b>4 vuotta</b>	7 (21,9 %) n = 32	4 (25,1 %) n = 16	3 (18,8 %) n = 16	0,445
<b>5 vuotta</b>	8 (30,8 %) n = 26	4 (28,6 %) n = 14	4 (33,3 %) n = 12	0,940

\*) ryhmien samankaltaisuus lääkemäärän muutoksessa

Kirurgiseen toimenpiteeseen liittyneitä välittömiä eli kolmen kuukauden sisään ilmaantuneita komplikaatioita analysoitiin koko VNS-rekisterin (n = 61) osalta, sillä kaikki potilaat olivat olleet KYSin seurannoissa ensimmäisen kolmen kuukauden ajan. Jokin välitön komplikaatio todettiin kymmenellä potilaalla (16,4 %). Yhdelle potilaista ilmaantui fistelöivä haavainfektio, jonka vuoksi stimulaattori jouduttiin poistamaan myöhemmin. Lievempiä postoperatiivisia haavainfektioita todettiin neljällä potilaalla ja merkittävää arpikeloidin muodostusta leikkaushaavan alueella kolmella potilaalla. Yksi potilas sai leikkauksessa osittaisen äänihuulipareesin, joka korjautui myöhemmin. Yhdelle potilaalle jäi implantaatioalueen dysestesiaa pienen ihohermon vaurion vuoksi.

52 potilaan sairauskertomuksesta löytyi kuvaus potilaan, läheisten tai hoitajien havaitsemista hoidon häiritseviksi. Yleisimpinä häiritseviksi oli raportoitu äänen käheytymistä (n = 37; 71,2 %), kaulan alueen kipua (n = 18; 34,6 %), hengenahdistusta (n = 13; 25,0 %) ja yskää (n = 6; 11,5 %). Pääosin edellä mainitut häiritset koettiin lieväänsä. Äänen käheytymistä havaittiin yleensä stimulaattorin toiminta-aikana ja hengenahdistusta fyysisen rasituksen yhteydessä. Kolme potilasta koki, että epileptiset kohtaukset lisääntyivät joksikin aikaa VNS:n asennuksen jälkeen. Muutamat potilaat il-

moittivat nielemiskivusta tai nielemisvaikeudesta stimulaattorin toiminta-aikana (kolme potilasta), kiputuntemuksista generaattorin implantaatioalueella rintakehällä (kaksi potilasta), mielialuongelmista (kaksi potilasta) ja uniapnean vaikeutumisesta nopean stimulaation aikana (kaksi potilasta). Yhdelle potilaalle ilmaantui ensimmäisen vuoden aikana hankalia yläraajan nykäyksiä, joiden vuoksi stimulaattori suljettiin hetkellisesti.

Koko VNS-rekisterin (n = 61) osalta tiedossa on ainakin seitsemän potilasta (11,5 %), joilta stimulaattori on poistettu kokonaan, eikä uutta ole asennettu tilalle. Neljältä potilaalta stimulaattori poistettiin potilaan omasta toiveesta tehottomana ja hoidosta aiheutuvien haittojen ylittäessä hyödyt. Kahdelta potilaalta poistettiin vioittunut stimulaattori ja uuden asentamisesta pidättäytyttiin aiemmin todetun tehottomuuden vuoksi. Yksi potilas saavutti resektiivisen epilepsiakirurgian myötä myöhemmin kohtauksettomuuden, minkä jälkeen vagushermostimulaattori poistettiin turhana. Edellä mainittujen tapauksien lisäksi ainakin kahdelta potilaalta oli poistettu stimulaattori väliaikaisesti, mutta jonkin ajan päästä päädyttiin kuitenkin stimulaattorin uudelleenasettamiseen. Toisessa tapauksista stimulaattori jouduttiin poistamaan vaikean haavainfektion vuoksi. Toisessa tapauksessa haitat olivat ylittäneet hyödyt, mutta alun perinkin oli arvioitu, että stimulaattori olisi mahdollisesti asennettu liian proksimaalisesti, ja uudelleenasetuksen myötä potilas sietäisi stimulaation paremmin.

Ainakin neljältä potilaalta stimulaattori on sammutettu tai sen on annettu sammua generaattorin pariston loppuessa. Lisäksi stimulaattori on ollut pidemmän ajanjakson kiinni ainakin kolmella muulla potilaalla: yhdellä tehottomuuden vuoksi, yhdellä rauhallisen epilepsiatilanteen vuoksi ja yhdellä stimulaattorin provosoimien hankalien raajanykäysten vuoksi. Näissä tapauksissa stimulaattorien uudelleenkäynnistämisen jälkeen merkittäviä ongelmia ei kuitenkaan ilmaantunut.

Masennuslääkitys oli käytössä ennen stimulaattorin asentamista 18,3 prosentilla potilaista (11 potilasta, n = 60, tieto puuttui yhdeltä potilaalta) ja seuranta-aikana asennuksen jälkeen 24,1 %:lla potilaista (13 potilasta, n = 54, tieto puuttui kuudelta potilaalta). Yksikään potilaista ei täyttänyt ennen stimulaattorin asentamista ajoterveysvaatimuksia. Stimulaattorin asentamisen myötä yksi potilas tuli täysin kohtauksettomaksi, ja hänelle pystyttiin myöntämään ajo-oikeus vuoden kohtauksettomuuden jälkeen.

Myös potilaiden oma kokemus stimulaattorihoidon tehosta ja hyödystä selvitettiin. Mikäli potilas ei ollut kyennyt itse vastaamaan kysymykseen, asiaa oli kysytty omaishoitajalta, muulta läheiseltä tai asumisyksikön henkilökunnalta. 53 potilaan joukosta 33 henkilöä (62,3 %) oli kokenut hoidon hyödylliseksi tai heidän oli selkeästi havaittu hyötynneen stimulaatiosta. Kahdeksan potilaan (15,1 %) kohdalla subjektiivistaakaan hyötyä ei ollut havaittu. Subjektiivisesti koettu hyöty jäi epäselväksi 12 potilaan (22,6 %) osalta. Hyvän hoitovasteen saaneiden ryhmästä 75 % oli kysyttäessä ilmoittanut hyötynneensä hoidosta selvästi, neljäsosalla subjektiivisesti koettu hyöty jäi epävarmaksi. Riittämättömän hoitovasteen saaneiden ryhmästäkin yli puolet (54,5 %, 18 potilasta) koki hyötynneensä tai heidän oli havaittu selkeästi hyötynneen hoidosta.

48 potilaan kohdalla saatiin selvitettyä myös parhaan hoitotuloksen tuottaneet vagushermostimulaattorin asetukset. Hyvän hoitovasteen saaneiden ryhmässä virran keskiarvo oli 1,95 mA (M = 1,75 mA, vaihteluväli 1,00-2,75 mA), taajuuden osalta yleisin asetus 30 Hz ja pulssileveyden osalta 250  $\mu$ s. Nopea stimulaatio (*rapid cycling*) oli käytössä 65,0 prosentilla (n = 13). Mikään yksittäinen virran, taajuuden, pulssileveyden ja stimulaatioajan yhdistelmä ei ollut hyvän vasteen saaneiden ryhmässä ylliedustettuna. Vastaavasti riittämättömän hoitovasteen saaneilla virran keskiarvo oli 1,94 mA (M = 2,25 mA, vaihteluväli 1,00-2,75 mA), taajuuden ja pulssileveyden osalta yleisimmät asetukset olivat samat kuin hyvän hoitovasteen saaneilla. Nopea stimulaatio oli käytössä 65,4 prosentilla (n = 17) potilaista. Parhaan vasteen tuoneet stimulaattorin säädöt eivät siis eronneet merkittävästi hyvän vasteen ja riittämättömän vasteen saaneiden ryhmien välillä (p-arvo virran osalta 0,899, taajuuden 0,912, pulssileveyden 1,000 ja nopean stimulaation osalta 0,241). Magneetti oli käytössä 69,8 prosentilla potilaista (hyvän vasteen saaneet 80 %; riittämättömän vasteen saaneet 63,6 %; tieto magneetin käytöstä puuttui neljältä potilaalta).

Seuranta-aikana menehtyi neljä potilasta. Tiettävästi yksikään kuolemista ei liittynyt vagushermostimulaatiohoitoon. Kaksi potilasta menehtyi vuoden seurannan jälkeen, yksi potilas neljän ja yksi viiden vuoden seurannan jälkeen. Ainakin yhtä tapauksista pidettiin SUDEP:na.

## 6 POHDINTA

### 6.1 Hoidon teho

Tutkimuksen pääasiallisena tavoitteena oli selvittää, kuinka moni potilaista hyötyi merkittävästi vagushermostimulaatiohoidosta. Merkitsevän kohtausvähenemän (Engelin luokat I-III) saavuttaneiden osuus kasvoi viiden vuoden seuranta-aikana 32,1 prosentista 53,3 prosenttiin. Tulos on yhtenevä aiempien kansainvälisten tutkimuksien kanssa. VNS-hoidon tehosta suomalaisessa potilasaineistossa on julkaistu aiemmin vain yksi tutkimus. Oulun yliopistollisessa sairaalassa tehdyssä vastaavassa tutkimuksessa (Henri Vittaniemi, syventävien opintojen tutkielma 2014) 50 prosentin kohtausvähenemään pääsi 46,7 prosenttia (seuranta-aika keskimäärin 8,5 vuotta), eli tulos samaa luokkaa kuin KYSSa hoidetuilla potilailla.

Kahtena ensimmäisenä vuonna stimulaattorin asentamisen jälkeen noin kolmasosa potilaista oli hyötynyt hoidosta merkittävästi, eli alkuun hoidosta hyötynneiden osuus vaikutti siis jäävän alle 50 prosenttiin. Tätä voisi selittää esimerkiksi se, että optimaalisten stimulaattorin säätöjen löytämisessä on kestänyt useampi vuosi. KYSSin ohjeen mukaan stimulaattorin virtaa nostetaan alussa melko hitaasti hankalien haittavaikutusten ehkäisemiseksi. Tämä on tärkeää sekä potilaan elämänlaadun että hoitomyöntyvyyden kannalta. Kolme, neljä ja viisi vuotta stimulaattorin asentamisesta jo puolet potilaista oli hyötynyt hoidosta. Tehon lisääntyminen ei vaikuttaisi selittyvän tilastollisella harhalla, sillä tarkastellessa potilaita yksilötasolla havaitaan merkittävä määrä potilaita, joiden Engel-luokitus paranee ajan myötä. Sen sijaan hoidon tehon heikkenemistä eli Engel-luokituksen putoamista ajan myötä havaittiin tässä tutkimuksessa vain yksittäisten potilaiden kohdalla. Koska vastaavanlaisia havaintoja on tehty myös useissa kansainvälisissä tutkimuksissa, vaikuttaa siltä, että hoidon tehoa ja sen jatkamista kannattaa arvioida vasta useampi vuosi stimulaattorin asentamisen jälkeen.

Kohtauksettomuuden seurannassa saavutti vain yksi potilas (1,9 %). Kohtauksettomuuteen päässeiden potilaiden osuus on vaihdellut tutkimuksissa 1-8 prosentin välillä, joten VNS-hoitoa voidaan pitää lähinnä palliatiivisena hoitomuotona. Hoito sopii myös potilaille, joille on tehty aiemmin epileptogeenisen alueen kirurginen poisto tai eristäminen,



eikä aiempi toimenpide vaikuttanut ennustavan heikompaa VNS-hoidon tulosta myöskään tämän tutkimuksen perusteella.

Myös potilaat tai heidän läheisensä ja avustajansa kokivat VNS-hoidon pääosin tehokkaana. Riittämättömän hoitovasteen saaneiden ryhmästäkin yli puolet koki hyötynensä hoidosta. Tehottomaksi hoidon oli arvioinut vain 15 prosenttia potilaista tai heidän hoitajistaan. Hoidon keskeyttäminen haittojen vuoksi oli melko vähäistä ja keskeytykset liittyivät pääasiassa harvinaisempiin haittoihin, kuten raajanykäyksiin ja hankalaan kipuoireistoon. Äänen käheytymistä stimulaattorin toiminta-aikana ei yleensä koettu häiritseväksi. Kaulan tai rinnan kiputuntemukset VNS-hoitoon liittyen olivat melko yleisesti raportoituja haittoja, mutta yleensä nämä tuntemukset liittyivät hoidon aloitukseen ja lieventyivät ajan kuluessa. Myös muissa pidemmän seuranta-ajan tutkimuksissa stimulaatiohoidon siedettävyys on vaikuttanut paranevan ajan myötä (esimerkiksi Morris ja Mueller 1999).

Tutkimuksessa ei löytynyt selkeää tekijää, jolla VNS-hoidon vastetta voisi etukäteen ennustaa. Hyvän hoitovasteen saaneiden ryhmässä epileptisten kohtausten vuosittainen määrä preoperatiivisesti oli suurempi kuin riittämättömän vasteen ryhmässä, mutta tämän löydöksen perusteella ei vielä voida olettaa, että teho olisi paras niillä potilailla, joilla kohtaasmäärät ovat suuria. Aiemmissä tutkimuksista tällaista viitettä ei ole nousut esiin.

## **6.2 Muut tulokset**

Potilaiden käyttämien epilepsialääkkeiden määrä ei vähentynyt merkittävästi seuranta-aikana. Ennen stimulaattorin asentamista potilailla oli käytössä keskimäärin kolme lääkettä ja seurannassakin lääkemäärän keskiarvo pysyi kokonaislukuun pyöristettynä kolmessa. Seuranta-aikana markkinoille tuli useampia uusia epilepsialääkkeitä, joita kokeiltiin myös lähes kaikille VNS-potilaille, mikä saattaa osaltaan selittää kokonaislääkemäärän pysymistä ennallaan suurimmalla osalla potilaista. Koska lääkemäärät eivät pysyneet seuranta-aikana vakiona, on mahdollista, että myös lääkemutokset saattoivat parantaa tai heikentää kohtaustasapainoa, ja vagushermostimulaattorin tarkka rooli on voinut tällöin jäädä epäselväksi.

Vagushermostimulaattorin virtaa, toimintataajuutta, pulssin leveyttä ja toiminta-aikaa (ON-OFF-aika) voidaan säätää hoidon vasteen mukaan. Mitään yksittäinen säätömalli ei noussut tutkimuksessa muiden yläpuolelle tehonsa osalta. Suurimmalla osalla oli käytössä 1,75–2,25 milliampeerin virta-asetus, 30 hertsin taajuus, 250 µs pulssileveys, 30 sekunnin ON- ja 1,8–3 minuutin OFF-aika. Nopea stimulaatio oli käytössä kahdella kolmasosalla potilaista. Keskimääräiset säädöt olivat sekä hyvän että riittämättömän vasteen saaneiden ryhmissä hyvin samankaltaiset. Myöskään magneetin käyttö ei ennustanut suoraan parempaa hoitovastetta, vaikkakin yksittäisten potilaiden kohdalla potilaan tai läheisen tunnistessa esiöireen magneetin käyttömahdollisuus koettiin erittäin hyvänä.

Tutkimuksen perusteella vaikuttaa siltä, että optimaalisia asetuksia on etsittävä yksilöllisesti jokaisen potilaan kohdalla. KYSin ohjeessa stimulaattorin virtaa ohjeistetaan nostamaan 1,75 milliampeeriin tai ylimmälle potilaan sietämälle tasolle 0,25 mA kerrallaan. Pulssin leveyttä ei ohjeen yleensä kannata muuttaa. Pulssitaajuutta ohjeistetaan laskemaan 20–25 hertsiin esimerkiksi stimulaatiopaikan kiputuntemusten vuoksi. Nopeaa stimulaatiota kehoitetaan kokeilemaan, mikäli potilas on kokenut hankalaa äänen käheytymistä tai hengenahdistusta rasituksessa. Tutkimuksen perusteella näitä ohjeita ei ole tarvetta muuttaa.

Vagushermostimulaattorin asentaminen on kirurgisena toimenpiteenä melko riskitön. Yksi potilaista sai leikkauksen yhteydessä ohimenneen äänihuulipareesin, mutta muita komplikaatioita toimenpiteeseen tai anestesiaan liittyen ei raportoitu. Lievät haavainfektiot ovat olleet tyypillisimpiä havaittuja komplikaatioita myös muissa tutkimuksissa (3–7 % potilaista). Sekä tässä että aiemmissa tutkimuksissa vakavien komplikaatioiden esiintyvyys on ollut pieni (1–5 %).

Vagushermostimulaatiohoitoa käytetään myös masennuksen hoidossa. Tämän vuoksi tutkimuksessa haluttiin tarkastella, vähensikö epilepsian hoidossa käytetty stimulaatio myös masennuslääkityksen tarvetta. Aineistossamme VNS-hoito ei vähentänyt masennuslääkkeen käytön tarvetta, vaan lääkitystä käyttävien potilaiden määrä ja osuus pikemminkin kasvoi. Potilaiden subjektiivista kokemusta mielialan muutoksesta hoidon

myötä ei selvitetty tässä tutkimuksessa. Epilepsian vuoksi aloitetun vagushermostimulaatiohoidon vaikutus mielialaan ja vakavan masennuksen esiintyvyyteen hoidon aloittamisen jälkeen on vaihdellut hyvin paljon kansainvälisissä tutkimuksissa.

### **6.3 Tutkimuksen haasteet**

Suurimmat haasteet tutkimuksen osalta oli saada kerättyä luotettavaa seurantatietoa potilaista. Kuudesta potilaasta (9,8 % VNS-rekisterin potilasmäärästä) ei saatu hankittua seurantatietoja lukuisista yrityksistä huolimatta. Tulevaisuudessa tietojen kerääminen myös toisiin sairaaloihin jatkohoitoon siirtyneistä potilaista on todennäköisesti mutkatomampaa sähköisen kansallisen terveystietokannan (Kanta) ja tämän edellyttämän rutiininomaisen tietojenluovutuslupien keräämisen vuoksi.

Tutkimusaineistomme oli melko pieni, mikä on ollut usein ongelma VNS-tutkimuksissa. Viiden vuoden seurantatietoja oli saatavilla vuoden 2017 lopussa vain 30 potilaasta. Suurimmalle osalle potilaista stimulaattori oli asennettu vuonna 2013 tai myöhemmin eli alle viisi vuotta sitten, ja osalta ei saatu pyydettyä lupaa seurantatietojen pyytämiseen sairaalasta, jonne epilepsia- ja epilepsiahoito oli siirretty muutamia vuosia stimulaattorin asentamisen jälkeen. Neljä potilaista menehtyi kesken seurannan.

Vagushermostimulaattoreita on asennettu Suomessa tähän mennessä yli 400 potilaalle. Mikäli tulevaisuudessa muutkin Suomen yliopistosairaalat Oulun ja Kuopion lisäksi julkaisevat tutkimustietoa VNS-hoidon tuloksista, voitaneen hoidon tehoa suomalaisessa potilasaineistossa arvioida luotettavammin yhdistämällä eri sairaaloiden potilasaineistot laajemmaksi katsaukseksi. Jatkossa on tarkoitus seurata kansallisesti VNS-hoidon tehoa prospektiivisesti kaikissa stimulaattoreita asentavissa sairaaloissa.

Tutkimuksen päätavoitteena oli selvittää epileptisten kohtausten määrän vähenemistä hoidon myötä, minkä vuoksi huolellinen kohtausten määrän huolellinen arviointi ensiarvoisen tärkeää tutkimuksen luotettavuuden kannalta. Toisaalta jatkuvaa, vuosien ajan kestävää kohtauspäiväkirjanpitoa ei voi edellyttää tutkimustarkoitusten vuoksi etenkin vaikeaa epilepsiaa sairastavilta potilailta, joilla kohtauksia saattaa olla useita päivässä. Engelin luokituksen käyttäminen kohtausasapainon arvioimisessa lienee tämän vuoksi

luotettavampaa kuin esimerkiksi absoluuttisten kohtaasmäärien vertaaminen ennen ja jälkeen hoidon aloittamisen. Hoitavat lääkärit olivat kuitenkin kuvanneet kohtaasmääriä sairauskertomuksiin hyvin tarkasti tai ottaneet kantaa siihen, oliko 50 % kohtaasmäärään päästy. Potilaiden kohtaasmäärät olivat pääosin helposti laskettavissa. Vain yksi potilas oli pudotettava pois tutkimuksesta riittämättömien tietojen vuoksi kohtaus-ten ajoituksessa pääasiassa yöaikaan.

## **6.4 Lopuksi**

Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vagushermostimulaattoreita on asennettu viiden-toista vuoden (2003-2018) aikana yhteensä 105 vagushermostimulaattoria noin 80 potilaalle. Vuosittain asennettavien stimulaattorien määrät ovat pysyneet suurin piirtein samoina. Vagushermostimulaattorihoito on kuitenkin suhteellisen kallis vaikean epilepsian hoitomuoto, joten hoidon vaikuttavuuden osoittaminen on välttämätöntä, jotta hoitomuotoa voidaan jatkaa osana julkista palvelutuotantoa. Tämän tutkimuksen perusteella ensimmäisten vuosien aikana noin kolmasosa ja kolmen vuoden jälkeen noin puolet potilaista hyötyi hoidosta merkittävästi. Hoidon vaikuttavuus on KYSSa hoidetuilla potilailla kansainvälistä tasoa. Vagushermostimulaatiohoidon voidaankin katsoa olevan tehokas lisähoitomuoto vaikeaa epilepsiaa sairastavilla potilailla.

Vagushermostimulaattorin asennukseen on päädytty tutkimuspotilaidemme kohdalla melko myöhään, keskimäärin 23 vuoden sairastamisen jälkeen. Lähivuosina VNS-hoidon tehosta ja turvallisuudesta on julkaistu useita laadukkaita tutkimuksia, joten jatkossa stimulaattorin asentamiseen päädytään todennäköisesti aiempaa varhaisemmassa vaiheessa.

## LÄHTEET

Eriksson K, Peltola J, Kälviäinen R. 2005. Kohtausten hoidosta epilepsian hoitoon – tunnista epilepsiaoireyhtymä. *Duodecim* 121:505-12.

Fenno Medical Oy. Vagushermon stimulaatiohoito vaikeahoitoiseen epilepsiaan. Luettu 24.4.2018.

[www.fennomedical.fi/files/fennomedical/Vagushermon%20stimulaattori/VNS\\_-hoitomuoto\\_vaikeahoitoiseen\\_epilepsiaan\\_kirjallinen\\_ohje\\_-final\\_15092009.pdf](http://www.fennomedical.fi/files/fennomedical/Vagushermon%20stimulaattori/VNS_-hoitomuoto_vaikeahoitoiseen_epilepsiaan_kirjallinen_ohje_-final_15092009.pdf)

Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S. 2017. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 88(3):296-303.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A ym. 2014. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4):475–482.

Fisher RS, Cross H, French J ym. 2016. Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy. *International League Against Epilepsy*. Luettu 24.4.2018.

[www.ilae.org/Visitors/Centre/documents/ClassificationSeizureILAE-2016.pdf](http://www.ilae.org/Visitors/Centre/documents/ClassificationSeizureILAE-2016.pdf).

Fisher RS, Cross H, French JA ym. 2017. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Luettu 24.4.2018.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13670/full>.

Fisher R, Salanova V, Witt T ym. 2010. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51:899-908.

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W ym. 2005. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46:470-2.

Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E ym. 2005. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia* 46 Suppl 11:18-27.

Granbichler CA, Nashef L, Selway R, Polkey CE. 2015. Mortality and SUDEP in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 56(2):291-6.

Hiltunen N, Kälviäinen R. 2002. Vaikeat epilepsiat. Tutkimus vaikeita epilepsioita sairastavista sekä heidän hoito-, tuki- ja palvelutilanteestaan. *Epilepsialiitto*. Julkaisuja 1/2002.

International League Against Epilepsy. ILAE Revised Terminology for Organization of Seizures and Epilepsies 2011-2013. Luettu 24.4.2018.

[www.ilae.org/Visitors/Centre/documents/OrganizationEpilepsy-overview.pdf](http://www.ilae.org/Visitors/Centre/documents/OrganizationEpilepsy-overview.pdf)

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

Kälviäinen R, Keränen T (2014) Epilepsian esiintyvyys. Teoksessa S. Soinila ja M. Kaste (toim.) *Neurologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2014 (luettu 6.8.2018). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): [www.oppiportti.fi/op/tunnus](http://www.oppiportti.fi/op/tunnus).

Krahl SE, Clark BE. 2012. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of central mechanisms. *Surg Neurol Int*. 3(Suppl 4):S255–S259.

Mayo Foundation for Medical Education and Research. Vagus Nerve Stimulation. Viitattu 24.4.2018. [www.mayoclinic.org/vagus-nerve-stimulation/img-20006852](http://www.mayoclinic.org/vagus-nerve-stimulation/img-20006852)

Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J ym. 2013. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 15;81(16):1453-9.

Morris GL 3rd, Mueller WM. 1999. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 53:1731.

O'Reardon JP, Cristancho P, Peshek AD. 2006. Vagus Nerve Stimulation (VNS) and Treatment of Depression: To the Brainstem and Beyond. *Psychiatry (Edgmont)* 3(5): 54–63.

Panebianco M, Rigby A, Weston J ym. 2015. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 3;4:CD002896.

Peltola J. 2015. Vagushermostimulaatio ja syväaivostimulaatio. *Epilepsialehti* 2:6-7.

Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL ym. 1998. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. *Neurology* 51(2):465.

Sillanpää M, Kälviäinen R, Klaukka T, Helenius H, Shinnar S. 2006. Temporal changes in the incidence of epilepsy in Finland: nationwide study. *Epilepsy Research* 71:206-15.

Sperling MR, Harris A, Nei M ym. 2005. Mortality after epilepsy surgery. *Epilepsia* 46 Suppl 11:49-53.

Sprengers M, Vonck K, Carrette E ym. 2014. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD008497. DOI: 10.1002/14651858.CD008497.pub2.

Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Käypä hoito -suositus (online). *Epilepsiat (aikuiset)*. 03.02.2014. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Télliez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. 2005. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 128:1188-98

West S, Nolan SJ, Cotton J ym. 2015. Surgery for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD010541. DOI: 10.1002/14651858.CD010541.pub2.

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP ym. 2001. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med 345:311-8.