

SYVÄAIVOSTIMULAATIO VAIKEAN EPILEPSIAN HOIDOSSA

Kähkölä, Johannes

Syventävien opintojen tutkielma

Oulu Research Group of Advanced

Surgical Technologies and Physics

Lääketieteen tutkinto-ohjelma

Oulun yliopisto

Helmikuu 2021

Katisko, Jani

Tiivistelmä

Kähkölä, Johannes: Syväaivostimulaatio vaikean epilepsian hoidossa
Syventävien opintojen tutkielma: 30 sivua

Syväaivostimulaatio eli DBS (engl. deep brain stimulation) on hoito, jossa epilepsiaa sairastavan potilaan aivoihin asennetaan leikkauksessa elektrodit bilateralisesti ja ne kytketään potilaan solisluun alapuolelle asennettavaan pulssigeneraattoriin. Sen avulla aivoihin voidaan johtaa sähköimpulsseja valitulla taajuudella. DBS-hoitoa voidaan käyttää vaikeaa epilepsiaa sairastaville potilaille, jotka eivät sovellu resektiiviseen kirurgiaan, eivätkä saa riittävää hoitovastetta lääkehoidolle. Tällä hetkellä talamuksen anteriorinen tumake on käytetyin stimulaatiokohde, mutta myös muut kohteet voivat olla mahdollisia. Syventävien opintojen tutkielman tavoitteena oli selvittää eri stimulaatiokohteiden käyttökelpoisuutta. Tutkimus toteutettiin kirjallisuuskatsauksena käyttäen lääketieteellisiä tutkimuksia Medline ja Cochrane -tietokannoista. Kirjallisuuden perusteella voidaan todeta, että mahdollisia stimulaatiokohteita on useita ja niiden tehokkuus vaihtelee eri taudinkuvissa. Talamuksen anteriorinen tumake eli ANT (eng. anterior nucleus of the thalamus) on kirjallisuuden mukaan stimulaatiokohteena tehokas varsinkin paikallisalkuisiin temporaalilohkosta lähtöisin oleviin kohtauksiin. Hippokampus on myös mahdollinen stimulaatiokohde, ja sen suurimmat hyödyt kohdistuvat mediaalitemporaali-alueelta lähtöisiin oleviin kohtauksiin. Talamuksen sentromediaanisen tumakkeen stimuloinnilla onnistuttiin vähentämään erityisesti toonis-kloonisia kohtauksia. Stimulaatiomuuttujien säätö voi parantaa niiden potilaiden vastetta, joilla ei aluksi saavuteta toivottua kohtausten vähenemistä. DBS-hoidon mahdolliset riskit voidaan jakaa leikkaukseen liittyviin, laitteistoon liittyviin ja stimulaatioon liittyviin. Kokonaisuutena DBS on hyötyihin nähden turvallinen vaikean epilepsian hoitomuoto, joka soveltuu laajalle potilasjoukolle, mutta eri kohteita vertailevia tutkimuksia tarvittaisiin lisää.

Avainsanat: ANT, epilepsia, hippokampus, neurokirurgia, syväaivostimulaatio

SISÄLLYSLUETTELO

Tiivistelmä.....	2
SISÄLLYSLUETTELO	3
1 JOHDANTO.....	4
2 TEOREETTINEN TAUSTA.....	6
2.1 Syväaivostimulaatio.....	6
2.2 Muut stimulaatiohoidot.....	8
2.3 Lesionaaliset hoidot	9
3 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMA.....	11
4 AINEISTO JA MENETELMÄT.....	12
5 TULOKSET	13
5.1 Stimulaatiokohteet	13
5.1.1 ANT.....	13
5.1.2 Hippokampus.....	15
5.1.3 CMT	16
5.1.4 Muita DBS kohteita	18
5.2 Turvallisuus	19
5.3 Stimulointimenetelmä.....	21
5.4 Pediatriiset potilaat.....	22
6 POHDINTA.....	23
LÄHDELUETTELO	26

1 JOHDANTO

Epilepsia on neurologinen sairaus, jossa potilaalla on pitkäkestoinen taipumus saada epileptisiä kohtauksia, sekä mahdollisesti muita kognitiivisia, psyykkisiä tai sosiaalisia toimintakyvyn puutteita. Epilepsiakohtaukset ovat ohimeneviä aivotoiminnan häiriöitä, joissa neuronien sähköinen toiminta on poikkeavaa, joko laajalla tai tarkasti rajatulla aivojen anatomisella alueella. Epilepsiaa sairastaa maailmanlaajuisesti noin 60 miljoonaa ihmistä. (Salanova 2018) Epilepsian etiologia jaetaan kuuteen ryhmään, jotka ovat rakenteelliset poikkeamat, geneettiset syyt, infektiot, metaboliset syyt, immuunivälitteiset syyt ja idiopaattiset syyt. Myös oirekuva ja ennuste voivat olla hyvin monimuotoiset. (Scheffer ym. 2017)

Epilepsia diagnosoidaan potilaan kokemien ja silminnäköjoiden kuvaamien kohtausten perusteella sekä elektroenkefalografian (EEG) avulla. Lisäksi diagnostiikassa voidaan käyttää aivojen magneettitutkimuksia poikkeamien havaitsemiseksi ja tarvittaessa geenitutkimuksia. (Epilepsia: Käypä Hoito -suositus, 2020) Diagnostiikkaan kuuluu epilepsian luokittelu, jossa aluksi määritetään kohtaustyyppi ja mahdollinen epilepsiafokus. Tästä jatketaan epilepsiatyyppin selvitykseen, ja joissain tapauksissa voidaan potilaalle muodostaa näiden tietojen avulla vielä oireyhtymädiagnoosi. Lisäksi arvioidaan epilepsian etiologiaa, liitännäissairauksia ja mahdollisia vaikutuksia toimintakykyyn. (Eriksson ym. 2005)

Epilepsian hoidossa tavoitteena on saavuttaa kohtauksettomuus. Lääkehoito perustuu kohtausten estämiseen, mutta noin kolmasosassa tapauksista kohtauksien määrää ei ole voitu vähentää farmakologisesti. (Eriksson ym. 2015) Epilepsian taudinkuvaa, jossa asianmukaisesta lääkehoidosta huolimatta potilaalla ei ole saatu toivottua vastetta, vaan potilaalla esiintyy merkittäviä arkielämää haittaavia epilepsiaan liittyviä oireita, kutsutaan vaikeaksi epilepsiaksi. (Epilepsia: Käypä Hoito -suositus, 2020)

Vaikean epilepsian fysiologinen tausta on monitekijäinen ja osin epäselvä. Potilaan iän on havaittu vaikuttavan hoitovasteeseen ja vanhempien epilepsiapotilaiden kohtausten määrä vähenee nuoria todennäköisemmin. Hypoteeseja on esitetty myös effluksi-pumppujen, kuten

P-glykoproteiinin, merkityksestä. Tämän transportterin ajatellaan siirtävän lääkkeitä aivojen kapillaarien endoteelisolujen intrasellulaaritalasta takaisin lumeniin. Muita mahdollisia lääkeresistenssin syitä ovat esimerkiksi kohdemolekyylin rakenteen muutos tai se, ettei lääkeaine saavuta toivottua kohdemolekyyliä. Vaikeaa epilepsiaa epäiltäessä on suljettava pois myös mahdollisen pseudoresistenssin mahdollisuus, jossa oireiden jatkumisen taustalla on väärä diagnoosi, vääränlainen lääkehoito tai potilaan tautia provosoivat elämäntavat. (Kwan ym. 2011)

Vaikeaan epilepsiaan liittyy merkittävästi suurempi kuolleisuus. Tämän vuoksi, vaikeaan epilepsiaan perehtyneen neurologin konsultointi on tarpeen, jotta diagnoosi voidaan varmistaa ja selvittää mahdolliset hoitovaihtoehdot. Lisäksi kuvantaminen, video-EEG-rekisteröinti ja geenitutkimukset voivat olla hyödyllisiä. Yhtenä hoitovaihtoehtona on resektiivinen kirurgia, jossa tavoitteena on poistaa määritetty epilepsiafokus aivoista tai rajoittaa epilepsiafokus muusta aivoalueesta. (Epilepsia: Käypä Hoito -suositus, 2020) Kaikille resektiivinen kirurgia ei kuitenkaan sovellu, ja esimerkiksi potilailla, joiden kohtaukset eivät ole selvästi paikallisalkuisia tai joiden epilepsiafokusta ei ole järkevää sen anatomisen sijainnin vuoksi poistaa, voidaan siirtyä muihin hoitomuotoihin, kuten syväaivostimulaatioon (DBS, deep brain stimulation). Tämän lisäksi on käytössä muita stimulatorisia hoitoja, kuten ekstrakraniaalinen vagus-hermon stimulaatio (VNS, vagus nerve stimulation). Kohtausten synnyn kannalta keskeistä osaa voidaan myös hoitaa lesionaalisen koaguloinnin avulla. (Li ym. 2018)

2 TEOREETTINEN TAUSTA

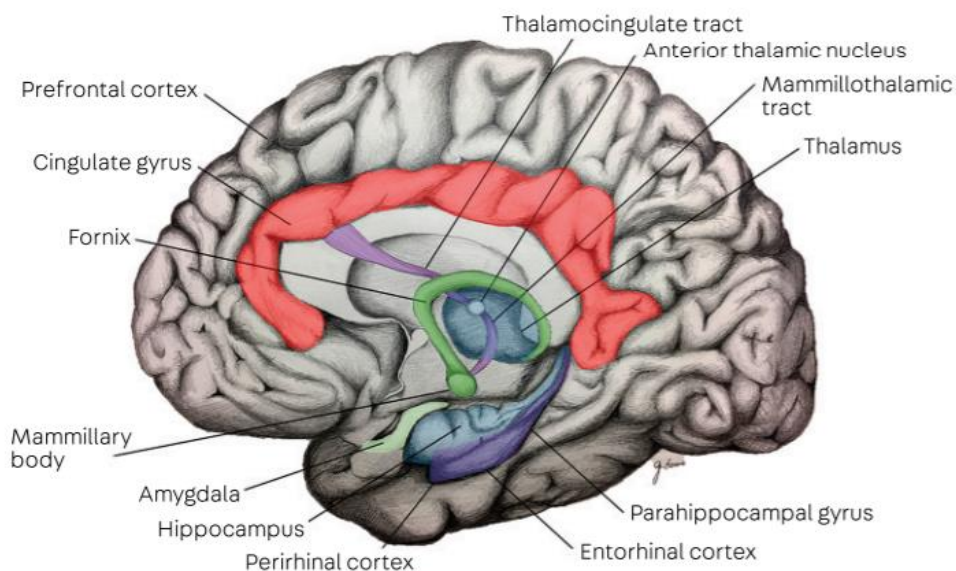
2.1 Syväaivostimulaatio

Syväaivostimulaatio eli DBS (engl. deep brain stimulation) on hoito, jossa epilepsiaa sairastavan potilaan aivoihin asennetaan leikkauksessa elektrodit bilateraalisesti. Ne kytketään potilaan solisluun alapuolelle asennettavaan pulssigeneraattoriin, jonka avulla aivoihin voidaan johtaa sähköimpulsseja valitulla taajuudella.

DBS-hoitoa käytetään tällä hetkellä pääasiassa liikehäiriöiden, kuten Parkinsonin taudin, dystonian ja erilaisten vapinasairauksien hoitoon. Sen lisäksi DBS vaikuttaa lupaavalta psykiatristen sairauksien, kuten masennuksen ja pakko-oireisen häiriön hoidossa. Kokeellisia hoitoja on tehty myös Alzheimerin taudin ja muiden aivotoiminnan häiriöitä aiheuttavien sairauksien osalta. (Li ym. 2018) Epilepsian hoidossa syväaivostimulaatiota käytettiin luultavasti ensimmäisen kerran 1950-luvulla (Heath 1963). Tämän jälkeen leikkaustekniikat, kuvantaminen ja ymmärrys neurofysiologiasta ovat kehittyneet, ja vaikeasta epilepsiasta kärsiville potilaille voidaan tarjota entistä turvallisempaa leikkaushoitoa.

Vuosisadan vaihtumisen jälkeen epilepsian DBS-hoitoihin liittyvä tutkimus on kuitenkin ollut varsin suppeaa, eikä tarkkaa kohtauksia vähentävää mekanismia vielä tunneta. Toisaalta myöskään kohtauksien synnystä ei ole vielä yksiselitteistä tutkimustietoa. DBS-hoidon toimintaperiaatteen ajatellaan kuitenkin liittyvän stimulaation aiheuttamiin neuroneita aktivoiviin ja inhiboiviin vaikutuksiin. Tämä vaikutus on havaittu esimerkiksi hippokampusta stimuloimalla; korkeataajuuksinen sähköinen impulssi lisäsi bentsodiatsepiini-reseptorien sitoutumisaktiivisuutta, millä voidaan arvioida GABA-järjestelmän toimintaa, mikä puolestaan viittaa neuronien inhibitioon tietyllä aivoalueella. (Velasco ym. 2000) Välittäjäaineiden lisäksi synkronoitua epileptistä aivotoimintaa voisi normalisoida stimulaation aiheuttama neuroplastisuus ja uusien neuronien proliferaatio. (Keller ym. 1992) Stimulaation on myös ihmisillä havaittu muuttavan hermoimpulsseja muodostavia paikallisia potentiaalieroja niin, että synkronoitu neuronien toiminta estyy. (Yu ym. 2018)

Paikallisen stimulaatiohoidon vaikutuksen ajatellaan perustuvan siihen, että jos hoidolla pystytään vähentämään keskeisen anatomisen alueen poikkeavaa, liiallista tai synkronoitua sähköistä toimintaa, tämä vaikutus välittyy myös muualle aivoihin. Tämän taustalla on näiden alueiden merkitys hermoratojen osana, jotka käynnistävät kohtauksen. Yksi olennaisimpia tällaisia hermoratoja on Papezin rata. Se toimii osana limbistä järjestelmää ja vastaa muun muassa tilallisesta ja tapahtumien muistista. Rataan kuuluu useita fysiologisesti tärkeitä alueita kuten hippokampus, fornix, corpus mamillare, talamuksen anteriorinen tumake (ANT, anterior nucleus of the thalamus) ja cortex cingularis. Papezin radalla on nykytiedon mukaan olennainen tehtävä kohtausten säätelyssä, mikä tekee siitä ja siihen liittyvistä aivoalueista kiinnostavia kohteita epilepsian hoidossa. (Dell ym. 2019)

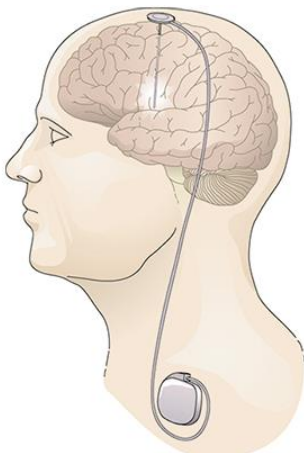


Kuva 1. Papezin rata. Eri värisiksi kuvatut limbisen järjestelmän alueet yhdistyvät Papezin radassa yhdeksi kokonaisuudeksi, jolla on olennainen osa kohtausten säätelyssä. (Gliebus 2018)

Papezin rataan kuuluva ANT on tällä hetkellä käytetyin epilepsian syväaivostimulaation kohdetumake. Fisher ym. (2010) tutkivat satunnaistetussa vertailukokeessa (SANTE, Stimulation of the Anterior Nuclei of Thalamus for Epilepsy) ANT stimuloinnin vaikutusta epilepsia kohtausten ilmaantuvuuteen, ja kohtausten vähennyttä merkittävästi, hoitomenetelmä saavutti nykyisen suosionsa. Tämän lisäksi muita mahdollisia kohteita on lukuisia, mutta SANTE:n kaltaisia laajoja satunnaistettuja vertailukokeita (RCT, randomized controlled trial) näistä ei ole tehty. Kirjallisuutta kuitenkin löytyy myös muista

kohteista, minkä vuoksi tutkimusten läpikäyminen olennaisten erojen löytämiseksi hoidon tehokkuuden, turvallisuuden ja potilasvalinnan kehittämiseksi on perusteltua.

DBS-hoidon onnistumisen kannalta stimulaatiokohde on keskeinen, mutta on myös joukko muita muuttujia, joita leikkauksessa täytyy ottaa huomioon. Näitä ovat esimerkiksi leikkaustekniikkaan ja kuvantamiseen liittyvät tekijät. Lisäksi potilasvalinta leikkaukseen on erittäin olennaista. Stimulaatiohoitoja tutkittaessa on tyypillistä, että osa potilaista saa hoitoon selvästi poikkeavan vasteen, joten näiden potilaiden tunnistaminen etukäteen, voisi parantaa hoidon riskien suhteuttamista todennäköisiin hyötyihin.



Kuva 2. Syväaivostimulaatioon käytettävä laitteisto (kuva:

<https://www.ninds.nih.gov/About-NINDS/Impact/NINDS-Contributions-Approved-Therapies/Brain-stimulation-therapies-epilepsy>)

2.2 Muut stimulaatiohoidot

Stimulaatiossa voidaan käyttää avoimen- tai suljetun silmukan mallia. Avoin silmukka tarkoittaa sitä, että sähkövirta kulkee vain toiseen suuntaan, eli elektrodeista haluttuun kohteeseen aivoissa, eikä aivojen sähköisellä toiminnalla ole silloin vaikutusta stimulaatiolaitteiston toimintaan. Avoimen silmukan malleissa stimulaatio tapahtuu joko ajoitetusti tai jatkuvasti.

DBS-hoidossa käytettävän avoimen silmukan -toimintaperiaatteen lisäksi, on olemassa suljetun silmukan -malleja, joissa hoitoon käytettävä laitteisto havaitsee epilepsiakohtauksen aivotoiminnan ja käynnistää silloin stimulaation. Tällainen responsiivinen neurostimulaatio (RNS, responsive neurostimulation) on myös mahdollinen vaikean epilepsian hoidossa.

RNS-hoidosta kiinnostavan tekee sen personoidumpi toimintaperiaate, kiinteästi stimulaatioaikatauluihin perustuvan DBS-hoitoon verrattuna. (Morrell 2011)

Vagushermon stimulointia on käytetty vaikean epilepsian hoidossa jo 30 vuotta. VNS eroaa muista mainitusta stimulaatiohoidoista siinä, ettei intrakraniaalisia elektrodeja ole vaan johdin liittyy vagushermon kaulan vasemmalle puolelle. Muuten laitteisto on samankaltainen ja kuten DBS-hoidossa pulssigeneraattori sijoitetaan potilaan rintapieleen. Usein DBS-hoitoon valituilla potilailla on jo VNS-laitteisto aiemmasta hoidosta, mikä nostaa esiin kysymyksen vanhan laitteiston poistamisesta tai mahdollisesta paikalleen jättämisestä. (Wheless ym. 2018)

DBS ja muiden stimulaatiohoitojen tutkimiseen liittyy olennaisena osana lumevaikutus. Kun potilaat ovat olleet osallisena kirurgisessa toimenpiteessä, odotus hoidon tehokkuudesta saa aikaan käsityksen, että oireet olisivat lieventyneet. Onkin havaittu, että pelkästään elektrodien asentaminen potilaalle saa aikaan kohtausten vähenemistä, mitä kutsutaan DBS-hoitojen tapauksessa mikroleesio-vaikutukseksi. (Hodaie ym. 2002; Fisher ym. 2010) Tämän vuoksi riittävä odotusaika leikkauksen jälkeen, ennen stimulaation aloittamista, onkin tärkeä osa ihanteellista tutkimussuunnittelua DBS-hoidon todellisen vaikutuksen arviointia ajatellen.

2.3 Lesionaaliset hoidot

Lesionaalisista epilepsiahoidoista puhuttaessa tarkoitetaan leikkauksia, joissa vaurioitetaan tarkoituksenmukaisesti epilepsiakohtausten synnyn kannalta keskeistä osaa aivoissa. Nämä kohteet voivat olla osittain samoja kuin stimulaatiohoidossa, mutta tutkimustietoa niiden stereotaktisesta kirurgiasta on huomattavasti vähemmän. Lesionaalisissa hoidoissa voidaan käyttää esimerkiksi radioaaltoja, joiden avulla lämmitetään haluttua kohtaa aivoissa. Viime vuosina kiinnostusta on herättänyt myös korkeataajuisen ultraäänen käyttö epilepsiafokuksen käsittelyssä. Ultraääni on pystytty kohdistamaan tarkasti halutulle alueelle, mutta ongelmaksi on kuitenkin muodostunut mahdollisten skleroottisten alueiden käsittely, hoidettavaa aluetta lähellä olevien kriittisten rakenteiden vaurioituminen ja hoidon kannalta vaikealla anatomisella alueella sijaitsevat epilepsiafokukset. (Dorfer ym. 2020) ANT:n lesionaalinen hoito eli anteriorinen talamotomia on osoitettu tehokkaaksi 31 potilaan

tutkimusjoukossa, jossa lesionaalista hoitoa saaneilla kohtaukset vähentyivät 91,2%, kun taas ANT-DBS-hoidetuilla potilailla vähenemä oli 80,3%. Talamotomia voisikin olla mahdollinen hoito vaikeaa epilepsiaa sairastaville potilaille, joille DBS ei sovellu, varsinkin kehittyneellä MRI-kuvausta ja tarkkoja leesiokohteiden paikantamismenetelmiä hyödyntämällä. (Sitnikov ym. 2018)

3 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMA

Syventävien opintojen tutkielman tarkoituksena on käydä läpi DBS-hoidon mahdollisia kohteita käsittelevää kirjallisuutta, ja selvittää niiden eroja. Tämän perusteella vastataan tutkimuskysymykseen; onko tietty stimulaatiokohde paras vai pitäisikö kliinisessä työssä soveltaa kirjallisuutta siten, että potilaan oirekuva määrittää stimulaatiohoidon kohdetta ja toteutustapaa. Tutkimushypoteesina on, että ANT:lle löytyy vaihtoehtoisia kohteita, joiden stimulointi saattaisi joissain potilasryhmissä olla tehokkaampaa ja turvallisempaa.

Toissijaisina tavoitteina on selvittää, miten eri muuttujat taudinkuvassa vaikuttavat leikkauksen ennustetekijöihin. Lisäksi selvitetään, mitä aiheita pitäisi tulevaisuudessa tutkia lisää ja millaiset tutkimuskysymykset olisivat olennaisimpia kliinisen työn tueksi.

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimus toteutettiin kirjallisuuskatsauksena. Etsittiin sellaisia lääketieteellisiä tutkimuksia Medline ja Cochrane -tietokannoista, jotka olivat keskeisiä vaikean epilepsian DBS-hoidossa. Pääpaino oli satunnaistetuissa vertailututkimuksissa, joissa oli huomioitu lumevaikutus, joka on DBS:n kaltaisissa invasiivissa hoidoissa usein merkittävä.

Tarkasteltavia parametrejä eri stimulaatiokohteiden vertailemiseksi olivat muun muassa kohtausten väheneminen ja leikkauksesta aiheutuvat haitat.

5 TULOKSET

5.1 Stimulaatiokohteet

5.1.1 ANT

SANTE-tutkimuksessa (Fisher ym. 2010) käytetty ANT on muodostunut käytetyimmäksi stimulaatiokohteeksi vaikean epilepsian DBS-hoidossa. Tutkimukseen osallistui 110 18–65 vuotiasta potilasta, joille oli diagnosoitu vaikea epilepsia. Tutkittavat pitivät kohtauspäiväkirjaa kolme kuukautta ennen tutkimuksen alkamista. Tutkimuksessa suljettiin pois potilaat, joilla oli vähemmän kuin kuusi kohtausta kuukaudessa tai enemmän kuin kymmenen kohtausta päivässä.

Tutkimuksen alussa potilaille sijoitettiin leikkauksessa standardoitu laitteisto. Elektrodiensa kohteena oli ANT ja kohdentamisen onnistuminen varmistettiin MRI-kuvauksella. Kuukausi toimenpiteen jälkeen, tutkittavat satunnaistettiin joko kontrolliin (ei stimulaatiota) tai stimulaatioon (jännite 5 V, pulssin leveys 90 μ s, taajuus 145 Hz, 1min ON / 5min OFF). Sokkoutettu vaihe jatkui kolme kuukautta, minkä jälkeen kaikille ilmoitettiin alkavasta stimulaatiohoidosta ja tätä jatkui tutkimuksessa yhdeksän kuukautta. Ennen tutkimuksen alkua, mahdollinen VNS-laitteisto poistettiin.

Sokkoutetun vaiheen aikana hoidetussa ryhmässä kohtaukset vähenivät 29% kontrolliryhmään verrattuna. Erityisesti vaikeat paikallisalkuiset kohtaukset, vaikeat kohtaukset ylipäättään ja temporaalilohkosta lähtöisin olevat kohtaukset vähenivät huomattavasti. Salanova ym. (2015) jatkoi tutkittavien seurantaan 13 kuukauden jälkeen vielä seuraavat viisi vuotta. Seurannan alussa todettu 41% vähentyminen kohtauksissa oli kasvanut entisestään 69%:iin. Sen lisäksi, useammat potilaat saivat DBS-hoidosta hyötyä (yli 50% vähentyminen kohtauksissa) viiden vuoden jälkeen (68%), seurannan alkutilanteeseen verrattuna (43%). Tutkittavista 16% oli jopa kohtaukseton kuusi kuukautta tutkimusjakson aikana. Stimulaatioparametrit vaihtelivat tutkittavilla viiden vuoden seurantajakson aikana.

SANTE-tutkimuksen ja sen jälkeisen seurannan aikana tutkimuksen keskeytti 30 potilasta. Tämä huomioitiin seurantatutkimuksessa siten, että keskenjättäneiden potilaiden kohtausten lukumäärän oletettiin kasvaneen 100%, mistä huolimatta DBS todettiin tehokkaaksi hoidoksi vaikeaan epilepsiaan myös pidemmällä ajanjaksolla. Lisäksi on huomioitava, että tutkittavassa 110 potilaan joukossa 61 sai vähintään yhden uuden epilepsialääkkeen implantaation jälkeisinä viitenä vuotena. (Salanova ym. 2015) SANTE-tutkimuksen aikana ja sen jälkeisenä keskimäärin kolme vuotta kestäneenä seuranta-aikana viisi osallistujaa kuoli, mutta kuolemien ei ajatella liittyvän DBS-hoitoon tai -laitteistoon. DBS-hoitojen riskit yleisesti ottaen käydään läpi myöhemmin. (Fisher ym. 2010)

Toinen satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu tutkimus ANT-DBS-hoidon tehokkuudesta ei antanut yhtä lupaavia tuloksia. Herrman ym. (2019) toteuttamassa 12 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa osaa potilaista stimuloitiin kuusi kuukautta sokkoutetusti, minkä jälkeen kaikkia stimuloitiin. Alun perin tutkimukseen oli suunniteltu otettavaksi 40 potilasta, mutta kun havaittiin, ettei hoidolla saatu toivottua tulosta ja osalla kohtausten määrä jopa lisääntyi, päätettiin uusien osallistujien ottaminen ja hoitoa ehti saada 18 potilasta. Lopulta vain neljä potilaista sai toivotun ja tilastollisesti merkittävän vasteen DBS-hoitoon. Hoidon vaikutus ei myöskään kasvanut tutkimuksen edetessä, toisin kuin aiemmin tehdyissä tutkimuksissa (Fisher ym. 2010).

ANT-stimulaation tehokkuutta on selvitetty myös muissa tutkimuksissa. Oh ym. (2012) havaitsi tutkimuksessaan 57,9% kohtausten vähenemisen, minkä lisäksi potilaiden verbaalisen tiedon prosessointi kehittyi mahdollisesti leikkauksen aiheuttamaan bilateraaliseen frontaalisen limbisen -radan aktivaatioon liittyen. Lee ym. (2012) tutkimuksessa kohtausten määrä vähentyi 70,4% keskimääräisen seuranta-ajan ollessa 27 kuukautta. Kim ym. (2017) ilmoitti 11 vuoden seurannan jälkeen keskimääräiseksi kohtausten vähenemismääräksi noin 70%. Järvenpää ym. (2020) vertailivat ANT-DBS:n vaikutusta eri kohtaustyyppisiin 27 potilaan aineistolla. Paras vaste saatiin tajunnantaso alentaviin kohtauksiin, joita hoito vähensi viiden vuoden seurannan aikana 65%.

DBS-hoidon oikeaa kohdentamista voidaan tutkia myös tumakkeen eri osien stimulaatiota vertaamalla. ANT:n osalta otollisin kohta voisi olla tumakkeen anteriorisen osan painopistettä lähellä oleva alue, jota kutsutaan anterioriseksi keskukseksi. Vuoden seuranta-aikana 25 potilaan aineistossa anteriorista keskusta lähellä oleva elektrodin sijainti ennusti

parempaa vastetta, ja niillä potilailla, joilla alkuperäinen hoito vähensi kohtauksia alle 50%, stimulaation uudelleen kohdistaminen lähemmäksi anteriorista keskusta paransi hoidon tehokkuutta. (Guo ym. 2020) Järvenpää ym. (2020) havaitsivat myös lähelle tumakkeen keskustaa sijoitetun elektrodin vähentävän kohtauksia ANT:n ulkopuolista stimulaatiota tehokkaammin, ja stimulaation uudelleen kohdentaminen paransi potilaiden vastetta hoitoon. Näin ollen tarkemman stimulaatiokohdan ja sen mahdollistavan leikkaustekniikan käyttö voisi parantaa ANT-DBS-hoidolla saatavaa vastetta.

5.1.2 Hippokampus

Hippokampus on ANT:n tavoin osa Papezin rataa ja siksi mahdollinen kohde DBS-hoidon kannalta. Erityisen kiinnostava hoito on mesiaalisesta temporaalilohkosta lähtöisin olevaa epilepsiaa (MTLE) sairastaville potilaille, sillä tämän tyyppisten kohtausten ajatellaan alkavan hippokampuksen alueelta. Intrakraniaalisen EEG:n avulla on pystytty myös määrittämään, että MTLE-kohtauksissa hippokampuksen kautta kulkee kohtauksen säätelyyn liittyviä hermoratoja, kuten yhteys amygdalaan. (Karunakaran ym. 2018)

Tellez-Zenteno ym. (2006) toteuttivat RCT-tutkimuksen, jossa neljän vaikeaa epilepsiaa sairastavan potilaan (vähintään neljä kohtausta kuukaudessa) hippokampusta stimuloitiin jatkuvasti 190 Hz taajuudella. Hoitojakson aikana stimulointi tapahtui kuukauden jaksoissa, joita seurasi kuukauden kontrollijakso. MTLE-potilaiden kohtaukset vähentyivät keskimäärin 15%, mutta tilastollista merkitsevyyttä ei saavutettu. Tutkimuksen suunnittelussa on huomattava myös lyhyt kuukauden mittainen kontrolliaika, mikä voi vaikuttaa tulosten yleistettävyyteen.

Toisessa hippokampus DBS-tutkimuksessa oli 9 potilasta, joilla oli vaikeita paikallisalkuisia kohtauksia lääkehoidosta huolimatta. Kolmen kuukauden aloitusseurannan jälkeen suoritettiin leikkaus, jonka jälkeen osallistujat arvottiin RCT-periaatteen mukaisesti joko saamaan stimulaatiota tai kontrolliryhmään. Kuukauden kestäneen sokkoutetun vaiheen jälkeen kaikkien osallistujien DBS-hoito aloitettiin, jonka jälkeinen seuranta-aika vaihteli 18 kuukaudesta 7 vuoteen. Kohtausten väheneminen vaihteli osallistujien välillä ja erottavaksi tekijäksi tunnistettiin ennen leikkausta MRI löydökseksi saatu hippokampus skleroosi. Viisi potilasta, joiden MRI löydös oli normaali, kokivat merkittävän yli 95% vähenemisen

kohtauksissa, kun taas osallistujista niillä neljällä, joiden hippokampuksesta löydettiin skleroosia, kohtausten määrä väheni vain 50–70%. Tässä tutkimuksessa normaali MRI löydös ennusti siis parempaa vastetta hoitoon. (Velasco ym. 2007)

Hippokampuksen stimulaatiohoitoihin liittyen Morrell ym. (2011) toteuttivat RCT-tutkimuksen, johon osallistui 191 vaikeaa paikallisalkuista epilepsiaa sairastavaa aikuista. Tutkittavia hoidettiin aiemmista tapauksista poiketen suljetun silmukan RNS-hoidolla siten, että stimulaatio kohdennettiin kohtausten syntypaikalle, joka 50% potilaista oli hippokampuksen alueella. Kuukausi laitteiston implantaation jälkeen aloitettiin 12 viikkoa kestävä sokkoutettu vaihe, jossa potilaat satunnaistettiin joko saamaan stimulaatiota tai kontrolliryhmään, minkä jälkeen kaikkia stimuloitiin 84 viikkoa. Sokkoutetussa vaiheessa stimulaatiohoitoa saaneiden potilaiden kohtaukset vähenivät huomattavasti kontrolliryhmään verrattuna (hoito 37,9% ja kontrolli 17,3%). RNS todettiin tehokkaaksi hoidoksi paikallisalkuisiin epilepsiakohtauksiin.

Geller ym. (2017) jatkoivat osittain saman potilasjoukon seurantaan, kun he valitsivat RNS-tutkimuksista 111 MTLE-potilasta, joilla oli keskimäärin kolme tai useampia kohtauksia kuukaudessa. Seurantavaihe kesti kahdesta kuuteen vuotta. Tulokset olivat lupaavia; keskimäärin kohtausten määrä väheni 70%, ja osallistujista 29% kertoi olleensa yli puoli vuotta kohtaukseton ja 15% jopa yli vuoden. Tutkimuksessa huomattavaa on sen osittainen ristiriitaisuus aiemman kirjallisuuden kanssa. Aiemmat tulokset ovat osoittaneet, että elektrodien oikean sijainnin tarkistaminen MRI:lla ennusti parempaa vastetta, kun taas Geller ym. osoittivat, ettei hoitoon vaikuttanut se, oliko stimulaatiokohta tarkasti hippokampuksessa vai lähellä sitä. Lisäksi tutkimuksessa todettiin, ettei mahdollinen hippokampusskleroosi vaikuttanut hoidon tehokkuuteen, toisin kuin Velasco ym. (2007) havaitsi aiemmin yhdeksän potilaan tutkimusjoukolla. On kuitenkin huomattava, ettei tutkimuksessa ollut hippokampusskleroosin diagnosoimiseksi standardisoituja menetelmiä, vaan diagnoosi perustui aiempiin MRI:n avulla saatuihin tietoihin.

5.1.3 CMT

Talamuksen sentromediaaninen tumake (CMT, centromedian nucleus of the thalamus) on myös mahdollinen stimulaatiokohde, sillä se toimii osana nousevaa retikulaarista

järjestelmää, jolla on laajat yhteydet varsinkin frontaaliseen aivokuorelle, insulaan ja tyvitumakkeisiin. (Li ym. 2018) CMT-DBS hoidoista on tehty kaksi RCT-tutkimusta.

Fisher ym. (1992) tutkimuksen varsin pienessä seitsemän potilaan tutkimusjoukossa toteutettiin CMT-stimulaatiosta kaksoissokkotutkimus, jossa varsinaista kontrolliryhmää ei ollut vaan vaikeaa epilepsiaa sairastavat potilaat satunnaistettiin saamaan stimulaatiota kolmen kuukauden jaksoissa, joita seurasi kolmen kuukauden kontrollijakso. Kokonaisuutena CMT-DBS ei vähentänyt kohtausten määrää, mutta toonis-kloonisia epilepsia-kohtauksia esiintyi 30% vähemmän, kun kontrollijaksolla lasku oli vastaavasti 8%. Tilastollista merkitsevyyttä ei muutoksiin saatu, minkä taustalla on oletettavasti pieni tutkittavien määrä. Pienen tutkimusjoukon vuoksi onkin mielekkäämpää käsitellä potilaita yksittäistapauksina.

Toisessa tutkimuksessa 13 potilasta sai CMT-DBS-hoitoa keskimäärin 41 kuukautta. Tutkimuksen aikana onnistuttiin vähentämään potilaiden toonis-kloonisia kohtauksia, mikä viittaisi mahdollisuuteen hoitaa esimerkiksi Lennox-Gastaut'n oireyhtymästä kärsiviä potilaita CMT-stimulaatiolla. Sen sijaan vaikeisiin paikallisalkuisiin kohtauksiin ei saatu hoitovastetta. Tutkimuksessa havaittiin myös, että elektrodin oikean sijainnin vahvistaminen radiologisesti ennusti parempaa vastetta. (Velasco ym. 2000)

Kim ym. (2017) selvittivät CMT-stimulaation tehokkuuden lisäksi mekanismia, jolla CMT vaikuttaa kohtauksien syntyyn. Yhteensä 10 resektiiviseen kirurgiaan soveltumatonta potilasta sai CMT-DBS-hoidon ja stimulaation yhteydessä potilaiden aivoalueiden aktivaatiota mitattiin EEG:llä ja diffuusiotensorikuvauksella. Hoito vähensi kohtauksia 72% lähtötilanteeseen verrattuna, ja vaikutus jatkui koko keskimäärin 21 kuukautta kestäneen seurannan ajan, mutta laitteiden asentamisesta aiheutuvaa vaikutusta tai lumevaikutusta ei tutkimuksessa huomioitu. EEG:llä saatu data osoitti aktivaatiota anterior cingulariksessa, mistä seurasi aivojen frontotemporaalisen alueen aktivaatio. Myös diffuusiotensorikuvaus tuki näitä havaintoja ja alueita yhdistävät hermorat pystyttiin kuvauksessa hahmottamaan.

5.1.4 Muita DBS kohteita

Aiemmin mainittujen lisäksi on myös muita kiinnostavia stimulaatiokohteita, joiden näyttö on kuitenkin tällä hetkellä heikompaa. Liikehäiriöiden hoidossa käytettävä subthalamiset tumakkeet (STN, subthalamic nuclei) ovat turvallisuutensa puolesta varsin hyvin tutkittuja, mutta epilepsian hoidosta on vain yksittäisiä tapauksia, joissa hoidosta on saatu vaihtelevia hyötyjä. (Handforth ym. 2006; Capecci ym. 2012; Shon ym. 2005) Hypoteesina on, että koska STN on tärkeässä osassa liikkeen säätelyssä, sen stimulointi voisi helpottaa kohtauksia, joihin liittyy motorisia oireita.

Nucleus accumbens (NA) on yksi tyvitumakkeista. Kowski ym. (2015) tutkivat sen DBS-hoidon vaikutusta RCT-tutkimuksessa neljään vaikeaa epilepsiaa sairastavaan potilaaseen ja samalla vertasivat sen tehoa ANT-stimulaatioon. Lumevaikutus huomioiden, kolmella neljästä potilaasta NA-DBS vähensi toimintakykyyn vaikuttavia kohtauksia (disabling seizures) yli 50%. Stimulaation teho ei parantunut, vaikka tutkijat aloittivat ANT-stimulaation joko NA-DBS-hoidon ohella tai korvaavana hoitona.

Pikkuaivokuoren aktivaation estämistä kohtauksissa pikkuaivoja stimuloimalla on myös tutkittu kahdessa RCT-tutkimuksessa. Ensimmäisessä tutkimuksessa 12 potilaan tutkimusjoukolla ei kuitenkaan saatu merkittävää laskua kohtausten lukumäärään (Wright ym. 1984), ja vaikka toisella kerralla potilaiden toonis-kloonis epilepsiakohtausten määrä vähentyi, oli tutkimusjoukko varsin pieni. (Velasco ym. 2005)

Stimulaatiokohteisiin liittyvät tutkimukset ja johtopäätökset niistä on koottu taulukkoon 1.

Taulukko 1. Syväaivostimulaatiokohteiden yhteenveto

	Tutkimukset	Johtopäätökset
ANT	Fisher ym. 2010; Salanova ym. 2015; Herrman ym. 2019; Lee ym. 2012; Kim ym. 2017; Guo ym. 2020; Järvenpää ym. 2020	- tällä hetkellä eniten käytössä - temporaalialueelta lähtöisin olevat kohtaukset - anteriorisen keskuksen saavuttaminen parantaa vastetta
Hippokampus	Tellez-Santano ym. 2006; Velasco ym. 2007; Morrell ym. 2011; Geller ym. 2017	- mediaalitemporaali-alueelta lähtöisin olevat kohtaukset - hippokampusskleroosin vaikutuksesta ei varmuutta
CMT	Fisher ym. 1992; Velasco ym. 2000; Kim ym. 2017	- toonis-kloonis kohtaukset - Lennox-Gastaut'n syndrooma
STN	Handforth ym. 2006; Capecci ym. 2012; Shon ym. 2005	- ei riittävää näyttöä
NA	Kowski ym. 2015	- ei riittävää näyttöä
Cerebellum	Wright ym. 1984; Velasco ym. 2005	- ei riittävää näyttöä

Lyhenteet: ANT, anterior nucleus of the thalamus; CMT, centromedian nucleus of the thalamus; STN, subthalamic nuclei; NA, nucleus accumbens

5.2 Turvallisuus

Vaikean epilepsian hoito DBS avulla on yleisesti ottaen turvallista. Hoidosta potilaalle aiheutuvat riskit voidaan jakaa leikkaukseen, stimulaatioon ja laitteisiin liittyviin riskeihin. Leikkaukseen liittyviä riskejä ovat esimerkiksi verenvuodot ja infektiot, stimulaatioon liittyviä kohtausten määrän kasvaminen ja neuropsykologiset oireet, kun taas laitteisiin liittyviä komplikaatioita voi tapahtua esimerkiksi elektrodien rikkoutuessa tai liikkuesssa intrakraniaalisesti.

Kokonaisuutena suurin osa DBS-hoitojen turvallisuutta koskevasta tiedosta on peräisin liikehäiriöiden hoitoa käsittelevistä tutkimuksista. Tämän tiedon soveltaminen on hyödyllistä, sillä potilasmäärät ovat liikehäiriön DBS-hoidossa suuremmat ja riskit, erityisesti leikkauksen ja laitteiden osalta, ovat käytännössä samat. Fenoy & Simpson Jr. (2014) mukaan 728 potilasta sisältäneessä aineistossa yleisimmät potilaiden kokemat haitat olivat intrakraniaaliset ja intraventrikulaariset verenvuodot, joita oli yhteensä 37:llä tutkimukseen osallistuneista potilaista (5,1%). Kaikki verenvuodot eivät kuitenkaan aiheuta neurologisia oireita tai vaadi kirurgista hoitoa, jolloin niiden merkitys potilaalle voi kokonaisuutena olla vähäinen. (Lahtinen ym. 2020) Vuotojen lisäksi leikkaushaava tulehtui 3,2%, laitteet lakkasivat toimimasta 2,6% ja elektrodien paikka muuttui 1,7% seuratuista.

SANTE-tutkimuksessa yleisimmät haitat olivat lieviä kuten leikkausalueen parestesioita (18,2%) ja kiputiloja (10,9%) tai tulehtumisia (12,7%). Oletettavasti stimulaatioon liittyviä neuropsykologisia haittoja ilmeni hieman enemmän hoidetussa ryhmässä kuin kontrolliryhmässä. Näitä olivat esimerkiksi masennus (14,8%) ja muistin heikentyminen (13%). Stimulaatioon liittyvät haitat näyttivät kuitenkin lieventyvän tutkimuksen edetessä; puolet masennuksesta ja kaikki muistioireista kärsivistä parantuivat tutkimuksen aikana. (Fisher ym. 2010) Psykiatristen oireiden yhteyttä ANT-DBS-hoitoon on tutkittu myös myöhemmin ja vaikka haittoja ilmeni neljällä potilaalla, heidän oireensa helpottivat, kun jännitettä laskettiin hieman ja stimulaatiokohtaa muutettiin kraniaalisemmaksi. (Järvenpää ym. 2018) Oireiden ajatellaan johtuvan siitä, että kohtaukset ovat lähtöisin yleisimmin mediaaliselta temporaaliselta alueelta, jossa on myös emotionaalisen säätelyn kannalta olennaisia hermoratoja.

Arvioitaessa DBS-hoitojen turvallisuutta vaikeassa epilepsiassa, täytyy syväaivosimulaatiota verrata epilepsiahoitojen sekä muiden hoitojen aiheuttamiin riskeihin. Esimerkiksi kohtausten jatkuminen, resektiivinen kirurgia ja farmakologiset hoidot aiheuttavat kaikki omat riskinsä potilaan toimintakyvyn ja elämänlaadun kannalta. Kaiken kaikkiaan DBS-hoidot ovat niiden hyvään vasteeseen suhteutettuna turvallisia ja mahdolliset riskit ovat pieniä ja todennäköisesti väliaikaisia.

5.3 Stimulointimenetelmä

Tällä hetkellä DBS-hoidossa käytetään lähtökohtaisesti SANTE stimulaatioparametrejä (5 V, 90 μ s, 145 Hz, 1 min ON / 5 min OFF). Kuitenkin myös alkuperäisessä Fisher ym. (2010) tutkimuksessa parametrejä muutettiin potilaan yksilöllisen vasteen mukaan, mikä on myöhemmässäkin kirjallisuudessa ennustanut parempaa hoidon tehokkuutta pienemmillä haitoilla.

Suurella osalla DBS-hoidossa olevista potilaista ei todennäköisesti ole ihanteelliset stimulaatiomuuttajat käytössä. Parempien tuloksien saamiseksi stimulaation hienosäätäminen onkin keskeistä, mutta se vaatii muuttujien ymmärrystä ja tutkimista. Aiemmin oletettiin esimerkiksi, että matala taajuus stimulaatiossa lisää kohtausriskiä ja korkea taajuus vähentää sitä. Uusien tutkimuksien avulla on kuitenkin pystytty osoittamaan taajuuden vaikutuksen olevan riippuvainen stimulaatiokohteesta. Hippokampuksen DBS-hoidossa voidaan käyttää sekä korkeita (>100 Hz) tai matalia (<10 Hz) taajuuksia (Dell ym. 2019) ja myös ANT:n osalta matalan taajuuden stimulointi on antanut lupaavia tuloksia. (Van Gompel ym. 2015)

Avoimen silmukan ja suljetun silmukan (RNS) stimulaatiota verrattaessa RNS-mallia voidaan pitää periaatteellisesti parempana, sillä se mahdollistaa yksilöllisen stimulaatiohoidon toteuttamisen. Kliinisessä käytössä, tätä paremmuutta ei kuitenkaan ole pystytty osoittamaan yhtä selvästi kuin voisi olettaa. Tämän ajatellaan johtuvan esimerkiksi aivojen epileptisen toiminnan havaitsemiseen käytettävien biomarkkerien puutteellisuudesta. Epilepsian erilaisten taudinkuvien ja etiologioiden vuoksi biomarkkereita tarvitaan luultavasti lukuisia, mikä nostaa esiin uuden tutkimuskohteen, jonka paremmalla ymmärtämisellä RNS-hoidon potentiaali vaikeaa epilepsiaa sairastaville potilaille voitaisiin hyödyntää. (Dell ym. 2019)

Kirurgin ja neurologin tulee myös pohtia DBS-hoitoon saapuvan potilaan mahdollisen VNS-laitteiston poistamista. Aiempi VNS-hoito saattaa myös ennustaa DBS:lla saatavaa hoitovastetta. Kulju ym. (2018) havaitsi samankaltaisia tuloksia hoitojen välillä 11 potilaalla. Toisaalta Fisher ym. (2010) SANTE-tutkimuksessa aiemmin VNS-hoitoa saaneilla ANT-DBS tuotti samankaltaisia tuloksia kuin aiemmin hoitamattomilla.

5.4 PEDIATRISSET POTILAAT

Vaikeaa epilepsiaa esiintyy myös lapsilla, ja sen oikea hoito on erityisen tärkeää ottaen huomioon lapsen vielä kehittyvät aivot, joihin kohtauksilla tai vääränlaisella lääkehoidolla voi olla merkittäviä vaikutuksia. DBS lapsipotilailla on vielä kohtalaisen uusi hoito ja toimenpiteestä saatavaa hyötyä on vaikeampi arvioida. Yan ym. (2018) tarkasteli 21 tutkimusta, joihin osallistui yhteensä 40 lapsipotilasta (4-18). Stimulaatiokohteet vaihtelivat, mutta käytetyimmät niistä olivat CMT (N=18) ja ANT (N=8). Lapsipotilaiden saama vaste oli tutkimuksissa hyvä: 34 potilaan kohtaukset vähentyivät ja viidellä potilaalla kohtaukset loppuivat kokonaan. Johtopäätöksiä stimulaation kohteesta lapsipotilailla, ei nykyisen kirjallisuuden pohjalta voida sanoa, mutta sekä CMT että ANT ovat antaneet lupaavia tuloksia lapsipotilailla.

6 POHDINTA

DBS-hoidolla on saatu hyviä tuloksia vaihtelevilla kohteilla, stimulaatioparametreillä ja potilasryhmillä. Tutkimushypoteesia puoltaa stimulaatiokohteiden vaihteleva tehokkuus eri kohtaustyyppisiin, mutta johtopäätösten tekeminen yksilöllisesti parhaasta hoidon toteutustavasta vaatisi RCT-tutkimuksia, joissa kahta tai useampaa kohdetta verrataan toisiinsa tietyssä epilepsian taudinkuvassa.

Tällä hetkellä lupaavimmat stimulaatiokohteet ovat ANT ja hippokampus. ANT on jo laajasti käytössä, ja sen teho paikallisalkuisiin, varsinkin temporaalilohkosta lähtöisin oleviin kohtauksiin on hyvä. Sen käytöstä on kertynyt viime vuosikymmenen aikana myös pidempiaikaista tietoa, ja seurannoissa hyödyt ovat säilyneet tai jopa kasvaneet. SANTE-tutkimuksessa ja sen seurannassa keskeyttäneitä oli 30, mutta tämä oli otettu huomioon seurantatutkimuksessa. Lisäksi suurin osa osallistujista sai tutkimuksen aikana uuden lääkkeen. On kuitenkin epätodennäköistä, että lääkkeiden merkitys seurannan aikana tapahtuneeseen kohtausten vähenemiseen olisi huomattava, sillä tutkimukseen valitut potilaat eivät olleet aiemminkaan saaneet merkittävää vastetta lääkkeitä.

ANT-DBS-tutkimusten tuloksissa esiintyi suurta vaihtelua. Yhtenä selittävänä tekijänä voidaan pitää kohorttiin osallistuneiden taudinkuvan poikkeavuutta. SANTE-tutkimuksessa olleiden potilaiden epilepsia oli taudinkuvaltaan lievempi kuin Herrman ym. (2019) potilaiden: keskimääräinen kohtausten lukumäärä kuukaudessa oli jälkimmäisessä tutkimuksessa yli kaksinkertainen (19,5 ja 43,5). Lisäksi SANTE-tutkimuksessa potilaiden käyttämien epilepsialääkkeiden määrä oli vähäisempi. Toinen tulosten poikkeavuuteen vaikuttava tekijä voisi olla se, että Herrman ym. ei muuttanut stimulaatioparametrejä potilaan yksilöllisen vasteen mukaan, toisin kuin SANTE-tutkimuksessa. Molemmissa tutkimuksissa oli lähtötilanteessa käytännössä sama stimulaatiotekniikka, joten tässä tapauksessa yksilölliset muutokset stimulaatioon näyttäisivät parantavan vastetta.

Hippokampusstimulointia voitaisiin nykyisen kirjallisuuden mukaan harkita varsinkin mediaalitemporaali -alueelta lähtöisin oleviin kohtauksiin, mutta mahdollisuuksia voisi olla myös muun tyyppisten oirekuvien hoitoon. Geller ym. (2017) tulokset poikkeavat muista hippokampusstimulaatiota käsittelevistä tutkimuksista muun muassa elektrodien

ihanteellisen sijoituspaikan sekä hippokampusskleroosin merkityksen osalta. Tämän taustalla voisivat olla tutkimuksessa käytetty RNS-hoito, sekä tutkimukseen osallistuneiden potilaiden vähäinen kohtausten esiintyvyys. Potilaiden epileptiakohtausten keskimääräinen lukumäärä oli jo lähtötasossa hyvin matala (kolme tai useampia) ja siten potilaiden taudinkuva eroaa merkittävästi aiemmin käsiteltyihin tutkimuksiin verrattuna. Toisaalta tällä tutkimussuunnittelulla tutkimusjoukon kokoa saatiin kasvatettua, jolloin esimerkiksi mahdollisten haittojen ja tilastollisesti merkittävien tulosten havaitseminen on mahdollista.

CMT-DBS-hoidolla on saatu lupaavia tuloksia Lennox-Gastaut'n oireyhtymäpotilailla ja toonis-kloonis kohtausten hoidossa. CMT-stimulaatiota on käytetty myös status epilepticus -potilaan hoidossa (Lehtimäki ym. 2017). CMT-DBS-hoitoja käsittelevät tutkimukset ovat kuitenkin aineistoltaan liian pieniä, jotta niitä voitaisiin luotettavasti vertailla muita stimulaatiokohteita käyttäviin tutkimuksiin, joiden tutkimusjoukot ovat suurempia.

STN, NA ja pikkuaivot ovat toistaiseksi melko tuntemattomia stimulaatiokohteita, mutta niistä on silti saatu joiltain osin lupaavia tuloksia. Kirjallisuus on kuitenkin tällä hetkellä niin suppeaa, että mahdolliset päätelmät hoitojen hyödyistä laajemmassa kliinisessä käytössä, tai varsinaisen stimulaation vaikutuksen erottaminen mikrolesio-vaikutuksesta eivät ole mahdollisia. Laajempien hyötyjen ja haittojen arvioimiseksi tarvittaisiin RCT-tutkimuksia isommilla tutkimusjoukolla ja oikealla tutkimussuunnittelulla.

Vaikean epilepsian kirurgisen hoidon todellisen tehon arvioinnissa on haasteensa. Tutkimusjoukot ovat usein varsin pieniä, jolloin sattuman ja potilasvalinnan merkitys saattaa kasvaa kohtuuttomaksi, ja saadut tulokset jäävät suuntaa antaviksi. Toisaalta suuremmissa tutkimusjoukoissa päädytään usein heterogeeniseen ryhmään, jonka tulokset poikkeavat toisistaan niin paljon, ettei keskimääräisen kohtausten vähenemisen prosentuaalinen arvo anna välttämättä todenmukaista kuvaa kliinisestä työstä ajatellen. Harhaa voi aiheutua myös tutkimuksissa potilaiden kirjatessa kohtauksiensa esiintyvyyttä. Cook ym. (2013) osoittivat, että kohtauspäiväkirjaan merkityt tapahtumat ja EEG:lla havaittujen kohtausten lukumäärä poikkesivat toisistaan merkittävästi.

Kiinnostavaa tulevaisuuden stimulaatiohoitojen kannalta on oikean kohteen valinnan lisäksi se, kuinka hyvin hoidossa saavutetaan ennen leikkausta valittu kohde. Hoidon kohdentamista on pystytty kehittämään kuvantamisella, ja nykyinen tekniikka mahdollistaa

primaarikohteen paikantamisen, sen sijaan että käytettäisiin epäsuoraa paikannusta anteriorisen ja posteriorisen komissuraaliradan avulla. Tämä on johtanut myös parempiin hoitotuloksiin Parkinsonin taudin DBS-hoidossa. (Lahtinen ym. 2020) Kun tarkka stimulaation kohdentaminen on mahdollista, voidaan keskittyä elektrodien lähtökohtaiseen sijoittamispaikkaan. Vaihtoehtoja voivat olla esimerkiksi jonkin tumakkeen eri osat, sitä ympäröivä alue tai kohtausten alkua säätelevät ja etenemiseen vaikuttavat hermoradat.

DBS-hoidon riskejä arvioitaessa on huomioitava, muiden vaihtoehtojen vaikutukset potilaaseen. Epilepsiakohtaukset ovat itsessään vahingollisia aivoille ja lisäksi aiheuttavat fyysisen trauman riskin. Yleensä hoitamisen riskit ovatkin hoitamattomuuteen verrattuna pienemmät. Epilepsialääkkeiden käyttöön voi liittyä merkittäviä haittoja, jolloin niillä on vaikutusta myös potilaan elämänlaatuun. Epilepsiakirurgiaa, resektiivistä tai stimuloivaa, käytetään tällä hetkellä vain vaikean epilepsian hoidossa, kun kahdella tai useammalla epilepsialääkkeellä ei ole saatu toivottua vastetta. Tulevaisuudessa kliinistä työtä tekevän lääkärin onkin syytä harkita, minkä verran haittoja lääkkeistä voidaan hyväksyä, ennen kuin kirurgisesta hoidosta on syytä keskustella.

Epilepsiakirurgian osalta resektiivinen kirurgia on stimulaatiohoitoa invasiivisempaa, mutta huomioitavaa on, että stimulaatiolla pyritään vain palliatiiviseen vaikutukseen, kun taas resektiivisellä kirurgialla on mahdollisuus parantavaan hoitoon. Näiden hoitojen yhdistämisellä voisi olla saavutettavissa synergistisiä hyötyjä epilepsiakohtausten vähentämiseksi. Yksittäistapauksissa RNS-laitteiston keräämän pitkäaikaisen datan avulla onkin pystytty määrittämään resektiokohteeksi epilepsiafokus, vaikka potilaat oli aiemmin arvioitu resektiiviseen kirurgiaan sopimattomiksi. (DiLorenzo ym. 2014) Tämä kahden kirurgisen menetelmän yhdistäminen voisi olla sopiva varsinkin niille potilaille, joilla stimulaatiolla saadaan hyvä vaste vain toispuolisesti, mutta informaatiota epilepsiafokuksesta on molemmilta aivopuoliskoilta.

Vaikeaa epilepsiaa sairastavien potilaiden syväaivostimulaatio näyttää olevan tehokas ja hyötyihin nähden turvallinen hoito, jonka käyttö vaikuttaa lupaavalta myös tulevaisuudessa. Hoidon yksilöllistämisen parantamiseksi stimulaatiokohteita suoraa vertaileva tutkimus erilaisissa taudinkuvissa olisi jatkossa keskeistä. Tutkimuksella voisi olla mahdollista saavuttaa myös parempi ymmärrys aivojen toiminnasta, neurologisten sairauksien mekanismeista ja jopa aivokäyttöliittymien kehittämismahdollisuuksista.

LÄHDELUETTELO

- Capecchi M, Ricciuti RA, Ortenzi A, Paggi A, Durazzi V, Rychlicki F ym. (2012). Chronic bilateral subthalamic stimulation after anterior callosotomy in drug-resistant epilepsy: long-term clinical and functional outcome of two cases. *Epilepsy Research* 98(2-3): 135-139.
- Cook MJ, O'Brien TJ, Berkovic SF, Murphy M, Morokoff A, Fabinyi G ym. (2013). Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study. *The Lancet. Neurology* 12(6): 563-571.
- Dell KL, Cook MJ & Maturana MI (2019). Deep Brain Stimulation for Epilepsy: Biomarkers for Optimization. *Current Treatment Options in Neurology* 21(10): 47.
- DiLorenzo DJ, Mangubat EZ, Rossi MA & Byrne RW (2014). Chronic unlimited recording electrocorticography-guided resective epilepsy surgery: technology-enabled enhanced fidelity in seizure focus localization with improved surgical efficacy. *Journal of Neurosurgery* 120(6): 1402-1414.
- Dorfer C, Rydenhag B, Baltuch G, Buch V, Blount J, Bollo R ym. (2020). How technology is driving the landscape of epilepsy surgery. *Epilepsia (Copenhagen)* 61(5): 841-855.
- Epilepsiat (aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (viitattu 29.8.2020). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
- Eriksson K, Peltola J, Kälviäinen R. Kohtausten hoidosta epilepsian hoitoon – tunnista epilepsiaoireyhtymä. *Duodecim* 2005;121:505-12
- Fenoy AJ & Simpson RK (2014). Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *Journal of Neurosurgery* 120(1): 132-139.
- Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL, Cysyk BJ, McPherson R, Lesser RP ym. (1992). Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia* 33(5): 841-851.
- Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R ym. (2010). Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51(5): 899-908.

- Geller EB, Skarpaas TL, Gross RE, Goodman RR, Barkley GL, Bazil CW ym. (2017). Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 58(6): 994-1004.
- Gliebus, G.P. (2018). Memory dysfunction. *Behavioral Neurology and Psychiatry*. 24(3): p. 727-744
- Guo W, Koo B, Kim J, Bhadelia RA, Seo D, Hong SB ym. (2020). Defining the optimal target for anterior thalamic deep brain stimulation in patients with drug-refractory epilepsy. *Journal of Neurosurgery*: 1-10.
- Handforth A, DeSalles AAF & Krahl SE (2006). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy. *Epilepsia* 47(7): 1239-1241.
- Heath RG (1963). ELECTRICAL SELF-STIMULATION OF THE BRAIN IN MAN. *The American Journal of Psychiatry* 120: 571-577.
- Herrman H, Egge A, Konglund AE, Ramm-Petersen J, Dietrichs E & Taubøll E (2019). Anterior thalamic deep brain stimulation in refractory epilepsy: A randomized, double-blinded study. *Acta Neurologica Scandinavica* 139(3): 294-304.
- Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO & Lozano AM (2002). Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 43(6): 603-608.
- Järvenpää S, Lehtimäki K, Rainesalo S, Möttönen T & Peltola J (2020). Improving the effectiveness of ANT DBS therapy for epilepsy with optimal current targeting. *Epilepsia Open* 5(3): 406-417.
- Järvenpää S, Peltola J, Rainesalo S, Leinonen E, Lehtimäki K & Järventausta K (2018). Reversible psychiatric adverse effects related to deep brain stimulation of the anterior thalamus in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B* 88: 373-379.
- Karunakaran S, Rollo MJ, Kim K, Johnson JA, Kalamangalam GP, Aazhang B ym. (2018). The interictal mesial temporal lobe epilepsy network. *Epilepsia* 59(1): 244-258.
- Keller A, Arissian K & Asanuma H (1992). Synaptic proliferation in the motor cortex of adult cats after long-term thalamic stimulation. *Journal of Neurophysiology* 68(1): 295-308.
- Kim SH, Lim SC, Kim J, Son B, Lee KJ & Shon Y (2017). Long-term follow-up of anterior thalamic deep brain stimulation in epilepsy: A 11-year, single center experience. *Seizure* 52: 154-161.
- Kim SH, Lim SC, Yang DW, Cho JH, Son B, Kim J ym. (2017). Thalamo-cortical network underlying deep brain stimulation of centromedian thalamic nuclei in intractable

- epilepsy: a multimodal imaging analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 13: 2607-2619.
- Kowski AB, Voges J, Heinze H, Oltmanns F, Holtkamp M & Schmitt FC (2015). Nucleus accumbens stimulation in partial epilepsy--a randomized controlled case series. *Epilepsia* 56(6): 78.
- Kulju T, Haapasalo J, Lehtimäki K, Rainesalo S & Peltola J (2018). Similarities between the responses to ANT-DBS and prior VNS in refractory epilepsy. *Brain and Behavior* 8(6): e00983.
- Kwan P, Schachter SC & Brodie MJ (2011). Drug-resistant epilepsy. *The New England Journal of Medicine* 365(10): 919-926.
- Lahtinen MJ, Haapaniemi TH, Kauppinen MT, Salokorpi N, Heikkinen ER & Katisko JP (2020). A comparison of indirect and direct targeted STN DBS in the treatment of Parkinson's disease-surgical method and clinical outcome over 15-year timespan. *Acta Neurochirurgica* 162(5): 1067-1076.
- Lee KJ, Shon YM & Cho CB (2012). Long-term outcome of anterior thalamic nucleus stimulation for intractable epilepsy. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 90(6): 379-385.
- Lehtimäki K, Långsjö JW, Ollikainen J, Heinonen H, Möttönen T, Tähtinen T ym. (2017). Successful management of super-refractory status epilepticus with thalamic deep brain stimulation. *Annals of Neurology* 81(1): 142-146.
- Li MCH & Cook MJ (2018). Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 59(2): 273-290.
- Morrell MJ (2011). Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 77(13): 1295-1304.
- Oh Y, Kim HJ, Lee KJ, Kim YI, Lim S & Shon Y (2012). Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients. *Seizure* 21(3): 183-187.
- Salanova V (2018). Deep brain stimulation for epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B* 88S: 21-24.
- Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM ym. (2015). Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 84(10): 1017-1025.

- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L ym. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58(4): 512-521.
- Shon Y, Lee KJ, Kim HJ, Chung Y, Ahn KJ, Kim YI ym. (2005). Effect of chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for frontal lobe epilepsy: subtraction SPECT analysis. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 83(2-3): 84-90.
- Sitnikov A, Grigoryan Y & Mishnyakova L (2018). Bilateral stereotactic lesions and chronic stimulation of the anterior thalamic nuclei for treatment of pharmaco-resistant epilepsy. *Surgical Neurology International* 9(1): 137.
- Tellez-Zenteno JF, McLachlan RS, Parrent A, Kubu CS & Wiebe S (2006). Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 66(10): 1490-1494.
- Van Gompel JJ, Klassen BT, Worrell GA, Lee KH, Shin C, Zhao CZ ym. (2015). Anterior nuclear deep brain stimulation guided by concordant hippocampal recording. *Neurosurgical Focus* 38(6): E9.
- Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Jiménez F, Carrillo-Ruiz JD & Castro G (2007). The role of neuromodulation of the hippocampus in the treatment of intractable complex partial seizures of the temporal lobe. *Acta Neurochirurgica. Supplement* 97(Pt 2): 329-332.
- Velasco AL, Velasco M, Velasco F, Menes D, Gordon F, Rocha L ym. (2000). Subacute and chronic electrical stimulation of the hippocampus on intractable temporal lobe seizures: preliminary report. *Archives of Medical Research* 31(3): 316-328.
- Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Trejo D, Castro G & Carrillo-Ruiz JD (2007). Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia* 48(10): 1895-1903.
- Velasco F, Velasco M, Jiménez F, Velasco AL, Brito F, Rise M ym. (2000). Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. *Neurosurgery* 47(2): 295-305.
- Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F, Velasco M, Velasco AL, Marquez I ym. (2005). Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia* 46(7): 1071-1081.
- Wheless JW, Gienapp AJ & Ryvlin P (2018). Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy & Behavior: E&B* 88S: 2-10.

- Wright GD, McLellan DL & Brice JG (1984). A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 47(8): 769-774.
- Yan H, Toyota E, Anderson M, Abel TJ, Donner E, Kalia SK ym. (2018). A systematic review of deep brain stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy in childhood. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics* 23(3): 274-284.
- Yu T, Wang X, Li Y, Zhang G, Worrell G, Chauvel P ym. (2018). High-frequency stimulation of anterior nucleus of thalamus desynchronizes epileptic network in humans. *Brain: A Journal of Neurology* 141(9): 2631-2643.