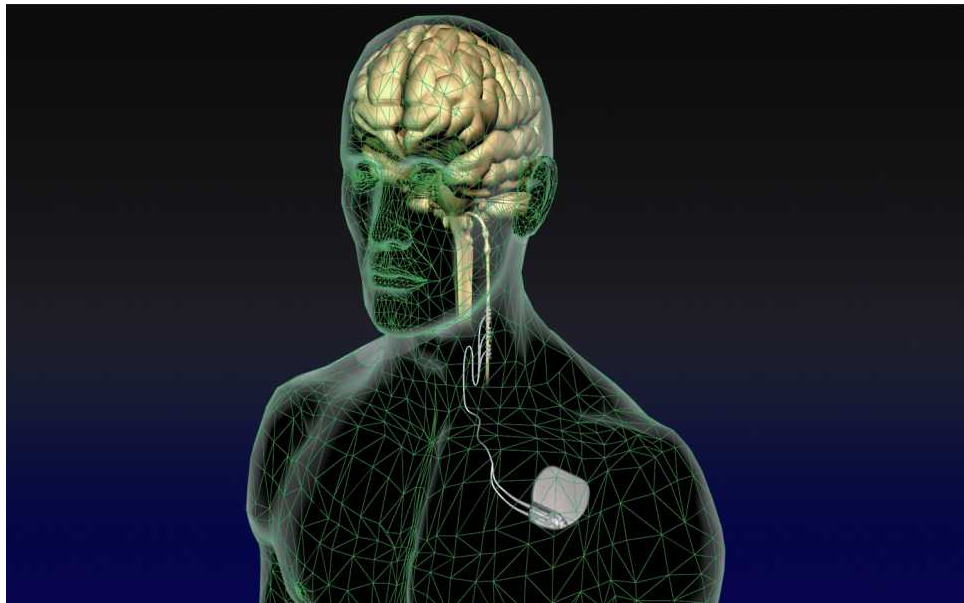


Behandling av Lennox-Gastaut syndrom med Nervus Vagus Stimulator



Innholdsfortegnelse

Sammendrag.....	3
Bakgrunn.....	4
Metode.....	11
Resultater.....	12
Diskusjon.....	17
Abstract (English).....	22
Referanse Liste.....	23

Sammendrag

Mål

Målet med studien var retrospektivt å undersøke virkningen av VNS på LGS når det gjelder anfallsreduksjon i forhold til forskjellige typer anfall, livskvalitet og bruk av AED etter implantasjon.

Resultater

De 30 pasientene som ble inkludert hadde en median observasjonstid på 52 måneder. Median alder for implantasjon var 13,0 år og median varighet av epilepsi var 11,9 år. Sammenlignet med baseline var den gjennomsnittlige reduksjonen av den totale mengden invalidiserende anfall hos denne populasjonen 53,8 % med median på 63,1 %. Tjue pasienter (66,7 %) var respondere, 9 av dem hadde 75% anfallsreduksjon og 3 ble totalt anfallsfrie.

For de enkelte anfall var det atoniske anfall som responderte best, med en median på 80,8%, og resultatene var statistisk signifikante med p-verdi på 0,01. Åtte av disse 12 pasienter var respondere, 7 hadde 75% reduksjon i anfallsfrekvens og 5 ble anfallsfrie for atoniske anfall. VNS hadde også bra effekt på toniske anfall, gjennomsnittlig reduksjon på 55,6% og median på 73,3%. GTK var den mest prevalente invalidiserende type anfall, samtidig hadde den minst effekt av VNS, med en gjennomsnittlig reduksjon på 34,3% og en median på 57,4%. Dette viser at VNS er en behandling som bør være mer selektiv ikke bare i forhold til epilepsitypen, men også til anfallstypen. Den gode kontinuitetsraten, 9 pasienter fortsatte selv om de ikke var respondere for noen typer anfall, kan tilskrives til de mange andre positive effekter av VNS. Ni pasienter brukte færre AED etter implantasjon, som var en signifikant reduksjon (p-verdi=0,03). Behandlingen var generelt godt tolerert med få og forbigående bivirkninger.

Bakgrunn

Innledning

Epilepsi er en samlebetegnelse på flere forskjellige sykdommer eller syndromer med forskjellige årsaker, ytringsformer og prognoser (1). Selve betegnelsen epilepsi er av gresk opprinnelse "epilambanein" som betyr å bli grepet, bli besatt av (1). Epilepsi er tilbakevendende epileptiske anfall som er forårsaket av vedvarende intrakranielle patologiske forhold med økt cellulær eksitabilitet. Den er en av de vanligste nevrologiske tilstander, og det anslås at det er ca. 50 nye tilfeller per 100,000 innbyggere i Norge hvert år. Prevalensen av epilepsi i Skandinavia er rundt 0.7 % som tilsvarer til 30,000 personer i Norge (2). Mellom 20% og 40 % av alle pasienter med epilepsi er refraktære til vanlig anti-epileptisk farmakologisk behandling. Lennox-Gastaut syndromet (LGS) er en av disse vanskelig behandlingsbare epileptiske syndromer som har dårlig prognose når det gjelder kupering av anfallene og det må ofte tys til alternative behandlingsmetoder, så som ketogen diet, corpus callosotomi og nervus vagus stimulering (Vagal Nerve Stimulation: VNS).

Lennox-Gastaut syndrom

Lennox-Gastaut syndromet er erkjent som en av de mest alvorlige og prognostisk ugunstige epileptiske tilstander (3). Det er en epileptisk encefalopati som er karakterisert av triaden:

1. Minst to av tre refraktære mangeformete anfall, som består av toniske, atoniske og atypiske absencer. Myokloniske anfall er vanlig men ikke nødvendig for å stille diagnosen.
2. Psykomotorisk retardasjon
3. EEG med paroksysmal rask aktivitet og generalisert langsom spike-wave aktivitet (SSW) (4)

I 1770 ble syndromet beskrevet for første gang av Tissot med typiske anfall og mental retardasjon. Mer enn halvannen århundre etterpå ble det karakteriske 1,5-2,5 Hz langsom spike-wave EEG mønsteret beskrevet av Lennox og Gibbs (5). Gastaut definerte i 1966 de typiske trekk for syndromet, som etterpå ble kalt LGS.

Syndromet debuterer vanligvis mellom 1 og 7 år, med maksimum insidens mellom 3 og 5 årsalderen (5). Gutter affiseres som regel oftere enn jenter (60%). Insidensen av LGS på verdensbasis er lav, den er lavest - 2 i Finland og høyest - 2.8 per 10,000 i USA (4,7). Mange tilfeller utvikler seg fra andre epileptiske syndromer. Halvparten av pasientene med West syndrom og andre infantile epileptiske encefalopatier utvikler seg til Lennox-Gastaut og omvendt, 10-30 % av pasientene som er diagnostisert med Lennox-Gastaut utvikler seg fra West syndrom eller andre encefalopatier (4).

Etiologisk sett blir Lennox-Gastaut klassifisert som symptomatisk, representerer mer enn 70% av alle pasienter, og idiopatisk. Vanligste årsaken til syndromet er malformasjoner av kortikal utvikling (4). Andre årsaker er heterotopias, cerebellare lesjoner og corticomeningial angiomatose (5).

De vanligste og mest karakteriske anfallene er toniske, som opptrer som regel om natta, atypiske absencer og atoniske anfall i denne rekkefølgen. Karakteristisk er også myokloniske anfall og ”drop-attacks” som er resultatet av atoniske, myoklonisk-atoniske og toniske anfall, som den hyppigste årsaken. For å stille diagnosen kreves det også det klassiske EEG bilde. EEG er kjennetegnet av langsom spike-wave aktivitet, som er bilateral, synkron, symmetrisk og med høyere amplitude i de fremre regionene samt paroksysmer av rask aktivitet eller rytmiske ”rapid spikes” med 10-25 Hz frekvens under søvn (6). Diagnostisk er det viktig å differensiere fra 1) primær generalisert epilepsi, 2) infantile spasmer (West syndrom), 3) Landau Kleffner syndrom, 4) benign occipital lapp epilepsi og elektrisk status epilepticus under søvn (ESES) (5).

Den farmakologiske behandlingen består av valproat, virker på alle typer anfall og er ofte første valg, carbamazepine og benzodiazepiner. ACTH eller kortikosteroider kan være meget effektive ved refraktære anfall, men pasientene får vanligvis relaps etter seponering. Selv om pasientene som regel bruker flere medikamenter samtidig er prognosen for syndromet overveiende dystert. Opptil 5% dør og 80-90% fortsatt har anfall i voksen alder, de fleste har grov mental retardasjon (4,5). Derfor har ikke-farmakologiske metoder som corpus callosotomi, ketogen diett og VNS sentral plass i behandlingen av Lennox-Gastaut.

Pasienter som ikke får bedre anfallskontroll med medikamenter gjennomgår full diagnostisk utredning, men tanke på bekreftelse av diagnosen og utprøving av alternative metoder. Dette inkluderer langtidsmonitorering ved SSE med hensikt på registrering av typiske for pasienten anfall, samt billeddiagnostikk, CT eller MR, sistnevnte brukes oftere på grunn av bedre oppløsning som gir mer informasjon. Det er vanlig å begynne med ikke-invasive inngrep som ketogen diett. Den gir ofte god anfallskontroll, dessverre er det vanskelig å opprettholde dietten i lengre tidsperiode og noen pasienter tolerer dårlig dietten. Pasienter med parenteral ernæring har som regel bedre compliance. Corpus callosotomi har blitt brukt i mange år for pasienter med hyppige refraktære drop-attacks (atoniske eller toniske anfall som fører til fall). I den siste tiden har blitt vanligere å bruke først VNS som mindre invasiv behandling som også har veldig god effekt på disse typer anfall.

Nervus Vagus Stimulering

Nervus vagus stimulering er ny type behandling, som ble introdusert for første gang i 1988 i USA. Eivinn Hauglie-Hanssen utførte den første implantasjonen i Norge i juni 1993 ved nevrokirurgisk avdeling på Rikshospitalet. Siden den gangen har 285 (31.12.2006 + 16/2007) (27) pasienter fått stimulatoren i Norge. Per i dag brukes VNS som behandling til refraktære epilepsier som er dominert av partielle (med eller uten sekundær generalisering) eller generaliserte epilepsier (8). VNS behandling er også under utprøving for behandling av depresjoner og Alzheimer sykdom. Pasientene får implantert en vagus-stimulator av typen NCP (Neuro Cybernetic Prosthesis System, Cyberonics, Texas USA). Denne består av en batteridrevet impulsgenerator (”pacemaker”), en bipolar ledning som er ”coilet” rundt venstre nervus vagus, en bærbar magnet og software for programmering av enheten. Siste model NCP 103 har en vekt på 16 g, tykkelse på 6.9 mm og batterilevetid på 6-11 år, avhengig av innstillingene og bruk av magneten.

Operasjonen, som varer fra en til to timer, finner sted i full narkose for å unngå at peroperativt anfall vanskeliggjør prosedyren. Tre cm av den venstre vagusnerven på halsen

fridissekeres, hvoretter den bipolare ledningen vikles rundt nerven. Ledningen viderekobles til en impulsgenerator som legges i en subkutan lomme ca. 3 cm under mindtre del av venstre krageben som festes til pectoralfascien med en sutur. Grunnen til at den venstre vagus nerven ble valgt var at nerven ikke har smertefibre, rundt 80% av nervefibre er afferente, og ved stimulering av disse får man en "feedback stimulation" til store deler av hjernen, som spres gjennom nucleus tractus solitarius. Dessuten innerverer den hjertekamrene, og medfører derfor en mindre risiko for kardiogene effekter i form av arrhythmier og atrieflimmer. Den vanligste kombinasjon av parametre er en strømstyrke på 1.5-2.25 mA, signalfrekvens på 20Hz/30Hz, en pulsbredde på 250/500µsec, en stimuleringsstid på 30 sekunder og en pause mellom stimuleringene på 5 minutter (27).

VNS – Tidligere studier, effekt og bivirkninger

Relativ få og milde bivirkninger er assosiert med VNS. Stimulasjonen er som regel godt tolerert. Omtrent halvparten av pasiente opplever enten stemmeforandring eller heshet under stimulasjonen, 44% i følge M.Frost et al (9). Andre mindre hyppige bivirkninger er parethesier (8%), ikke spesifikk smerte opplevelse (8%), tungpustenhets under angstrengelse (4%), nedsatt appetitt (4%), hicking (4%) eller dyspepsia (4%) (9). Bivirkningene er vanligvis forbigående og det ser ut til å være en viss habituering til stimulasjon noen dager etter justering av parametrene til impulsgeneratoren.

VNS behandlingen er assosiert med spesifikke forandringer i EEG og funksjonell billediagnostikk. Den virker på forskjellige områder i hjernen. Effekten av VNS er en kombinasjon av flere forskjellige virkningsmekanisme. Den har en akutt forebyggende effekt av stimuleringen og magneten, og en kronisk antiepileptisk effekt, mange av pasientene får økt effekt etter 18-24 måneder etter implantasjon (9).

Effekten av VNS behandlingen har blitt beskrevet i en rekke studier med en anfalls frekvens reduksjon på mellom 20% og 90%. I lys av at Lennox-Gastaut er epilepsi med generelt veldig dårlig prognose, er dette veldig lovende resultater. Behandlingen har få og forbigående virkninger i motsetning til corpus callosotomi for eksempel, og er følgelig en behandling som bør prøves i forkant av callosotomi som er i tillegg irreversibel i motsetning til VNS.

Hornig et al (1997) undersøkte 19 barn med medikamentell og kirurgisk intraktabel epilepsi, 6 av disse barna hadde LGS. 3 barn med en mislykket corpus callosotomi hadde en markant forbedring etter implantasjonen, og 5 av de 6 barna med Lennox-Gastaut syndrom hadde mer en 90% reduksjon (10). Resultatene er helt eksepsjonelle, men baseline perioden på 1 måned er altfor kort til å være representativ for det naturlige svingende forløpet av epilepsi, hvor pasientene kan ha vært rekrutert under ekserbasjon.

Lundgren J et al (1998) undersøkte 16 barn med intraktabel epilepsi, halvparten av dem hadde generalist epilepsi og 4 av de hadde LGS (11). I denne studien ble det vurdert også livskvalitet (QOL, quality of life) i tillegg til anfallsreduksjonen. Resultatene viste at 6 pasienter var respondere (hadde mer enn 50% anfallsreduksjon) og 6 hadde mer enn 50 % forbedring i QOL, selv om de to grupene var ikke helt overlappende.

Langtidseffekten av VNS behandling hos 64 pasienter med refraktær epilepsi ble undersøkt av Ben-Menachem et al (1999). 8 pasienter hadde fått diagnosen LGS. Gjennomsnittlig ble de behandlet med VNS i 20 måneder. Nitten av de 47 pasientene med partiell epilepsi, fem av de

ni pasientene med generalisert epilepsi og fem av de åtte pasientene med LGS hadde mer enn 50% reduksjon i anfallsfrekvensen (respondere). Generalisert toniske kloniske anfall (GTK) og atypiske absenser hos pasientene med LGS var de anfallstypene som responderte best på behandlingen. Antallet av atoniske anfall ble redusert hos to av fem respondere med LGS. Fem pasienter hadde blitt behandlet med corpus callosotomi. En av disse hadde 25% og en annen hadde 50 % reduksjon i antall anfall og alvorlighetsgraden av anfallene. To andre pasienter hadde fått 25 % reduksjon kun i alvorlighetsgraden av anfallene. Noen få pasienter opplevde bivirkninger som var relatert til stimulasjon. Bivirkningene var milde og de fleste vennet seg til dem (12).

Tretten pasienter med LGS mellom 4 og 44 år (mean 16,7 år) ble behandlet og rapportert av Hosain og el (2000) med VNS. Alle pasientene hadde farmakologisk resistent epilepsi med flere forskjellige typer anfall, status epilepticus og klassisk EEG bilde for LGS med langsom interiktal spike-wave aktivitet (1,5-2,5 Hz). Seks pasienter hadde prøvd ketogen diett uten effekt på anfallsfrekvens og 3 hadde en tidligere gjennomgått corpus callosotomi. I løpet av det første halvåret var det en median reduksjon på 52% (spredning, 0% til 93%; $p=0.04$). Til sammen var det 6 respondere (50 % reduksjon) i gruppen, men det er verdt å merke at 6 andre pasienter hadde 25 % reduksjon. Av de 6 respondere var tre som hadde mer enn 90% reduksjon, 2 hadde mer enn 75% og en hadde 50%. Det var kun en pasient som ikke viste noe forbedring. Det var ingen som forverret seg etter den initiale forbedringen, og det var ingen som avsluttet behandlingen. Bivirkningene, som inkluderte hosting, heshet og smerte i halsen var forbigående og godt tolerert (13).

Frost et al (2001) sin studie besto av 50 pasienter med LGS som ble implantert med VNS (median alder 13 år). Det var en retrospektiv studie som vurderte 3 og 6 måneder post implant antall av anfall med preimplant historie. Median anfalls reduksjon var 42% etter en måned, 58,2% etter 3 og 57,9% etter 6 måneder. Det var en 75% forbedring hos 7 (15%) pasienter og 50 % redusert anfallsfrekvens hos 20 (43%) pasienter. Data var tilgjengelig for 43 pasienter etter 3 måneder. Anfallene var redusert med 75% i 15 pasienter (35%) og med mer enn 50% i 24 (56%). Etter et halvt år var det 24 pasienter igjen i studien, ni av dem hadde 75% forbedring, og 50 % reduksjon hadde fjorten (58%) pasienter. Tre pasienter fikk flere anfall etter 6 måneder.

Studien er viktig, fordi det var den første VNS/LGS studie hvor resultatene ble videre analysert i henhold til anfallstypen. "Drop-attack seizures" ble redusert med medianer 47%, 55% og 88% etter henholdsvis en, tre og seks måneder. Signed Rank tests viste at resultatene var statistisk signifikante etter 1 måned ($p<0.0001$), 3 måneder ($p<0.0001$), og etter 6 måneder ($p=0.0002$). De atypiske absensene hadde en median forbedring på 48%, 73% og 81% etter en, tre og seks måneder. Fem pasienter var tidligere behandlet med corpus callosotomi og de fikk en median reduksjon på 73% etter 3 måneder og 69% etter 6. De vanligste bivirkningene var stemme endring og heshet (44% til sammen), og hosting (30%) under stimulering (9).

Helmers et al (2001) utførte en retrospektiv studie som analyserte journalene til 125 pasienter med implantert nervus vagus stimulator, 43 (34,5%) av dem hadde diagnosen LGS. Gjennomsnittlig reduksjon i anfallsfrekvensen var 36,1% etter 3 måneder og 44,7 % etter 6 måneder (14).

Den kliniske effekten og tolerabilitet, nevropsykologiske aspekter og omkostnings effektivitet ble analysert hos 16 barn med "Lennox-like syndrome" av Majoie et al (2001).

Gjennomsnittsalderen var 11,05 år med spredning fra 6 til 17 år. Tolv barn hadde LGS, 3 hadde Doose syndrom og 1 myoklonisk absense epilepsi. Forfatterne sammenlignet en periode på 6 måneder før ("baseline") og etter implantasjonen. Gjennomsnitt anfall frekvens reduksjon var 26,9% (median var 28,4%). Kun 3 pasienter hadde 50% reduksjon, fem hadde mellom 30% og 50% forbedring. Tre pasienter merket ingen forandring, og det var en pasient som hadde flere anfall etter implantasjonen. Målingene av de nevropsykologiske aspektene, som inkluderte mental fungering, atferd og humør, viste en moderat forbedring som ikke var korrelert med anfalls reduksjonen. Det var en signifikant reduksjon i de direkte omkostningene i "non-health care", ergoterapi, og antall dager når barnet fungerte under det optimale funksjonsnivå. Kostnadene i løpet av de 6 post-operative månedene var 2,876.06 Euros mindre enn før VNS ble implantert. Tilbakebetalings perioden var 2,3 år (15).

Langtids effektene av VNS på atferden var studert hos 19 barn med LGS av Aldenkamp et al (2002). Behandlingen hadde en beskjeden effekt på anfall frekvens, det var en gjennomsnittlig 20,6% reduksjon. De kognitive testene vurderte uavhengighet, humør og atferds problemer. Det var liten effekt på de høyere kognitive funksjonene som korrelerte godt med den dårligere responsen når det gjelder antall anfall. Når baseline var sammenlignet med oppfølgingsperioden var det ifølge forfatterne ingen forverring eller bivirkninger på lengre sikt når det gjelder kognitiv funksjon og QOL. Effekten av behandling var størst i den gruppen som hadde høyest "mental age" i utgangspunktet. Ut fra det kan det utledes at mental retardasjon, som er ganske vanlig hos pasienter med LGS, er en negativ prognostisk faktor for behandling med VNS (16).

Park et al (2003) studerte virkningen av VNS på livskvalitet hos barn med Landau Kleffner eller autism, uavhengig av anfall reduksjon. Kohort studien besto av 6 pasienter med Landau Kleffner og 59 autistiske pasienter, 39 av de autistiske hadde generaliserte anfall og 19 hadde diagnosen LGS. Pasientene med lokalisert epilepsi (n=20) hadde større nytte av VNS enn de som hadde generalisert epilepsi eller LGS, henholdsvis 63%, 52% og 55% reduksjon av antall anfall. Årvåkenhet ("alertness") var den aspekten som ble påvirket mest av VNS behandlingen (76% ved 12 måneders kontrollen), men det var rapportert forbedring i alle områder av livskvaliteten. I følge forfatterne er disse resultater oppmuntrende men det trengs en mer omfattende langtids kohort studie for å bekrefte resultatene (17).

Labar et al (2004) analyserte Cyberonics-VNS pasient database med 269 pasienter, som ble behandlet med VNS i et år uten forandring i den medikamentele AED behandling, og deres anfallsfrekvenser ble regnet ut etter 3 og 12 måneder. Meste parten av pasientene hadde lokalisert epilepsi (67%) og 22 (9%) pasienter hadde LGS. Median respons rate for pasientene med LGS (n=22) var 37%, 55% for pasientene med andre generaliserte epilepsier (n=63) og 65% for lokalisasjonsrelatert epilepsi (n=184). Det ble konkludert at VNS har større virkning hos de som er eldre (p=0,016), lengre varende epilepsi (p=0,033), og andre syndromer enn LGS (p=0,003) (18).

Buoni og medarbeidere (2004) implanterte 13 pasienter med VNS, alder mellom 6 og 28 år (median=17 år). Syv av disse pasienter hadde LGS, en hadde myokloni-astatisk epilepsi, 4 hadde lokalisasjonsrelatert epilepsi og med symptomatisk generalisert epilepsi. Oppfølgingstiden var i gjennomsnitt 22 måneder (spredning fra 8 måneder til 3 år). Fem barn (38,4%) hadde mer enn 50% reduksjon i anfalls frekvensen, 3 av disse hadde LGS (42,9% av LGS). Enkelte typer anfall ble bedre påvirket av VNS: komplekse partielle anfall med

sekundær generalisering og atoniske anfall. Alle respondere hadde en forbedring i de 2 første månedene etter aktivering av stimulatoren (19).

Rychlicki et al. (2006) studerte den kliniske effekten, sikkerheten og nevropsykologiske effekter hos 34 barn med medikamentell refraktær epilepsi. Ni barn var diagnostisert med LGS, 9 var affisert av alvorlig partiell epilepsi med bisynkron EEG og drop attacks, og 16 pasienter partiell epilepsi uten bisynkron EEG. De fleste pasientene hadde veldig høy anfallsfrekvens. Aldersspredningen var fra 1.4 til 18 år (gjennomsnitt=11.5 år). Gjennomsnitt reduksjon i anfall frekvensen var 39% etter 3 måneder, 38% etter 6, 49% etter et år, 61% etter 2 år, og 71% etter 3 år. Av pasientene som hadde LGS, var det 8%, 33%, og 50% reduksjon etter henholdsvis 3, 12, og 24 måneder. Undersøkelsen viser at LGS er vanskeligere å behandle enn de partielle epilepsiene og VNS har en bra "kronisk" effekt på LGS (20).

James W. Wheless (2004) sammenligner effekten av forskjellige ikke-farmakologiske behandlinger for katastrofale epilepsier. Han gjennomgår ketogen diett, corpus callosotomi og VNS for infantile spasmer, LGS og progressive myoklonus epilepsie. I følge forfatteren er corpus callosotomi en effektiv behandling for LGS med >80% anfallsreduksjon i 50% til 100% av tilfellene, som er dessverre assosiert med noen alvorlige bivirkninger, en del av dem permanente samt noen dødsfall. På den andre siden har VNS en mindre og litt mer usikker effekt, men få og lite sjenerende bivirkninger. Derfor kan VNS være en effektiv tilleggsbehandling, som er fullt reversibel, før man eventuelt prøver corpus callosotomi (21).

Corpus callosotomi og VNS er sammenlignet av Nei et al. (2005). I studien er det 53 pasienter med gjennomgått corpus callosotomi, 50 av de hadde GTK anfall og 20 med toniske eller atoniske anfall. 25 hadde fått VNS som behandling, av disse hadde 21 GTK anfall og 6 toniske eller atoniske anfall, 64% med partiell og 36% med generalisert epilepsi. 40 pasienter av de 50 pasienter (79,5%) med Gastaut og corpus callosotomi fikk 50% anfallsreduksjon, 30 pasienter (60%) hadde 80% effekt. De tilsvarende tall for pasientene som hadde fått VNS (n=21) var 10 pasienter (50%) som hadde 50% effekt og 7 pasienter (33%) 80%. Det var flere komplikasjoner hos de som hadde fått callosotomi, alle bivirkningene var 21%, 3,8% var permanente, enn de med VNS, 8% hadde fått bivirkninger, ingen av dem varige. Forfatterne kommer til samme konklusjon som James W. Wheless at corpus callosotomi er en mer effektiv behandling enn VNS, men medfører større risiko for pasienten. Derfor burde kanskje VNS være første valg (22).

Alexopolulos et al. (2006) valgte 49 pasienter yngre enn 18 år med farmakoresistent generalisert eller fokal epilepsi. Median alder ved implantasjon var 12,1 år. Median oppfølgingstid var 2 år. Sammenlignet med baseline var det en median anfallsreduksjon på 56% etter 3 måneder, 50% etter 6, 63% etter 12, 83% etter 24 og 74% etter 36 måneder. 20 pasienter hadde 75% reduksjon i anfallsfrekvens, og 6 pasienter hadde vært anfallsfrie i 6 måneder ved siste kontroll. Pasientene ble videre delt i 2 grupper, over og under 12 år. Gruppen under 12 år fikk bedre utbytte av behandlingen. Forfatterne påpeker at de gode resultate kan skyldes både den nøye oppfølgingen og det at veldig medikament resistente epilepsier som LGS kan ha særlig nytte av VNS behandlingen. En del pasienter (56,5%) opplevde stimulasjonsrelaterte bivirkninger i form av hosting, kribling i halsen og heshet (23).

Soto (2006) analyserte i en retrospektiv studie data fra Cyberonics' International Patient Registry. Det var innkludert 29 pasienter (18 menn, 11 kvinner) som hadde fått VNS som tilleggsbehandling og ble fulgt opp fra 1994 til 2001 (gjennomsnitt=48,6 måneder). Den totale median reduksjonen var 60%, og gjennomsnittet var 45,9% ($p < 0,0001$)(24). Tolv pasienter

(41,4%) hadde 50% reduksjon. QoL forbedring var mest uttalt for årvåkenhet 48,3% og post-iktal status 37,9%. Studien viser lovende resultater både når det gjelder anfall kontroll og livskvaliteten, men det som må tas i mente er at dataen er ikke samlet fra egne pasienter. Derfor blir det ikke 100% representativ, fordi det kan være enn opphopning av positive resultater.

Norske erfaringer

Til slutt kommer den en liten omtale av den norske erfaringen med VNS. Det er fremdeles få norske artikler som diskuterer effekten av VNS på en så liten epilepsi gruppe som Lennox-Gastaut. I en ikke publisert materiale fra Kostov H, SSE er det 232 pasienter som har fått VNS fra 1993-2005. I den gruppen er det 91 pasienter (39%) som hadde mer enn 50% anfallsreduksjon, 69 (30%) hadde forbedring men ikke over 50% reduksjon. 63 pasienter (27%) hadde ingen effekt og 9 pasienter (4%) hadde fått lokal infeksjon. VNS virket veldig bra på atoniske anfall, 8 av 16 pasienter (50%) hadde 90% anfallsreduksjon. Det kan være veldig nyttig for pasienter med LGS som lider av denne veldig invalidiserende og mest traumatiske anfallstypen. Som den øvrige erfaringen med VNS tilsier, økte effekten med tiden: 1 -2 år.

Nakken og medarbeidere (2001) har fulgt opp 47 behandlingsresistente pasienter som har fått implantert vagusstimulator i perioden 1993 til 1999. Bare 3 av pasientene hadde diagnosen LGS. Resultatene er i stor grad i samsvar med de øvrige studiene, 16 pasienter (34%) som alle hadde en lokalisasjonsrelatert epilepsi, hadde en anfallsreduksjon på 50%. Pasientene med Lennox-Gastauts syndrom hadde beskjeden eller ingen effekt av behandlingen ifølge forfatterne (25).

Bremer og medarbeidere (2006) sendte ut spørreskjema til 60 pasienter og pårørende i alderen 4-16 år som i perioden oktober 1996 - mai 2003 hadde fått implantert VNS. Skjemaet var retrospektiv og registrerte "positive" effekter etter implantasjonen: endring i anfallsfrekvens, -type, -styrke og -varighet, endring av postikatale symptomer, opplagthet, humør og livskvalitet. 46 (77%) skjema ble returnert, 11 pasienter hadde diagnosen LGS. Til sammen var det 33 barn (72%) som hadde en eller annen form for positiv effekt av behandlingen. 20 pasienter (43%) var respondere når det gjelder anfallsfrekvens. I undergruppen LGS hadde 10 barn (91%) positiv effekt av behandling, 5 av de hadde en anfallsreduksjon på 50%, og hos en var det 75% effekt. Studien viser gode resultater men har sine begrensninger fordi ikke alle besvarte skjemaet og mange av pasientene hadde forandret på medikasjonen etter implantasjonen (26).

Hovedstudie - mål

Målet med denne studien er å undersøke virkningen av nervus vagus stimulator på LGS, som er et epileptisk syndrom med flere forskjellige typer refraktære anfall. Det skal brukes data fra Spesialsykehuset for epilepsi (SSE), som er en del av Rikshospitalet nå. Det skal legges vekt på anfallsreduksjon/anfallsfrihet i forhold til forskjellige typer anfall, mildere anfall, livskvalitet og bruk av anti-epileptiske medikamenter før og etter implantasjon av VNS. Denne oppgaven sikter også på å oppsumere den tilgjengelige litteraturen og sammenligne den med dataen fra SSE. Til slutt skal VNS kort sammenlignes med alternative

ikke-farmakologiske behandlingsmuligheter for LGS, som corpus callosotomi og ketogen diett ved hjelp av litteraturen, men det ikke er hovedfokus i oppgaven.

Metode

Dette er en åpen retrospektiv studie som tar utgangspunkt i alle pasienter med diagnose Lennox-Gastaut syndrom, som har fått implantert VNS i perioden 1997 til 2007 på Rikshospitalet, og har blitt fulgt opp ved SSE. Metodene som ble brukt i oppgaven var først å søke i Medline og skrive en kort oppsummering av litteraturen på temaet, så analysere informasjon fra databasen til SSE, og til slutt sammenligne resultatene.

Databasen til SSE ble grundig gjennomgått og ut fra listen med alle pasienter som har fått implantert VNS (n=285/31.12.2006 + 16/2007) ble det selektert alle pasienter som enten hadde diagnosen Lennox-Gastaut syndrom eller mistanke om det. Til sammen var det 40 pasienter, ut fra disse hadde 36 pasienter sikker diagnose. De resterende fire pasienter som hadde usikker diagnose ble ekskludert for å ha en så homogen gruppe som mulig.

Dataen til de 36 pasientene som hadde fått diagnosen LGS ble videre behandlet i forhold til deres oppfølgingstid. Observasjonstidene var mellom 0 til 123 måneder. Alle pasienter som hadde hatt VNS i under 12 måneder (n=6 pasienter) ble ikke inkludert i den statistiske analysen fordi VNS er en behandling som har en kronisk antiepileptisk effekt og mange av pasientene får økt effekt helt opp til 18-24 måneder etter implantasjon (9). De 6 pasientene som ble ekskludert hadde alle i virkeligheten observasjonstid som var kortere enn 7 måneder. Av disse seks pasientene var det en som døde 6 måneder etter implantasjon, noe som sannsynligvis ikke var en komplikasjon etter VNS-implantasjon; en pasient fikk sin VNS stimulator eksplantert på grunn av lokal infeksjon over implantasjonsstedet.

Variablene som ble brukt i studien var alder ved epilepsi debut og VNS implantasjon, år med epilepsi før VNS, tilstedeværelse eller fravær av mental retardasjon, anfallstyper og etiologi. De demografiske og kliniske særpreg til de 30 pasientene før og etter VNS implantasjon er oppsumert i tabel 1 (bakerst).

Etter operasjonen ligger alle pasienter en dag på Rikshospitalet og deretter blir de overført til SSE hvor de ligger i gjennomsnitt 10 dager. VNS stimulatoren blir startet andre dag post-operativt. Stimulasjonsparametrene som blir brukt er SSE sine standart innstillinger som er følgende for oppstart: utgangstyrke 0,25 mA, frekvens 20 Hz, pulsbredde 250µs, on 30s, off 5 min. Frekvensen som blir brukt er lavere enn det standart 30 Hz (28) fordi i følge SSE sin erfaring er det bedre tolerert hos de fleste pasienter. De blir deretter oppjustert med 0,25 mA annenhver dag hvis stimuleringen er godt tolerert. Hvis de har bivirkninger kan perioden mellom hver oppjustering forlenges opptil en uke. Målet er i løpet av denne innleggelsen å oppnå styrke 0,75-1,25 mA (oftest 1,0 mA) avhengig av toleranse Etterpå har de kontroll hver 3. måned, men hvis de har mange anfall og responderer ikke godt nok på de vanlige innstillinger blir de innkalt oftere til kontroll.

Pasientene i studien har blitt fulgt opp ved SSE i flere år, og flere behandlingsregimer har blitt prøvd, så baseline anfallbyrden før implantasjonen var godt kjent. Kun den siste kontrollen ble brukt ved den statistiske analysen, fordi det foreligger ikke nok data til å vurdere effekten etter alle kontroller. Anfallsfrekvensen var derfor analysert i forhold til de siste 3 måneder, siden forrige kontroll, og sammenlignet med baseline. Prøsent

anfallsreduksjon og antall respondere (50% reduksjon) ble vurdert i forhold til hver enkelt anfallstype og den totale anfallsreduksjonen i hele gruppen. Anfallene ble delt opp i 2 grupper, de invalidiserende: GTK, toniske, atoniske, og de ikke-invalidiserende: myoklonier, absensjer og KPA. Men det er viktig å merke at selv om myoklonier, absensjer og KPA i seg selv er ikke invalidiserende, kan de påvirke livskvaliteten betraktelig på grunn av en stor anfallsbyrde, som er ofte tilfellet for Lennox-Gastaut pasienter. I tillegg er myoklonier og absensjer ofte en grov estimat, på grunn av et stort antall anfall og det at pasienten ikke alltid legger merke til små anfall.

Signifikansen av reduksjon i anfallsfrekvens etter VNS-implantasjon ble vurdert ved hjelp av student T-test. Testene var tosidig, parret med signifikanstærkesel på 0,05. Den statistiske analysen ble utført med Excel fra Microsoft Office 2003.

Resultater

Etiologi og EEG

Denne studien består av 30 pasienter hvorav, 17 menn og 13 kvinner, 18 av dem var barn under 18 år. Alle pasienter hadde bekreftet diagnose Lennox-Gastaut syndrom. Fjorten pasienter hadde kjent etiologi. Seks pasienter (20%) hadde progrediert fra West syndrom (infantile spasmer) og det var den største gruppen. Den andre gruppen var neonatal ischemi (n=3), resten hadde enten tuberøs sklerose, bilateral kortikal dysplasi, hydrocephalus, Aicardi syndrom eller cerebral parese. Det var allikevel ukjent etiologi hos 14 pasienter (53,3%).

Komorbidity hos pasienter var infantil autisme (n=4), cerebral parese/spastisk hemiparese(n=4), og asthma(n=1). Det var flere som brukte rullestol (n=8) enten i preventiv øyemed eller på grunn av sykdom. Alle pasienter hadde mental retardasjon, hvorav 9 hadde alvorlig retardasjon med manglende språkutvikling og sterk nedsatte kortikale funksjoner.

Langtidsmonitorering (elektroencefalografi med synkron videomonitorering) er utført hos alle pasienter og viste multifokal interiktal epileptiform aktivitet med frontal maksimum samt generaliserte utbrudd hos 13 pasienter (43,3%). De resterende 17 pasienter hadde generaliserte epileptiforme forandringer interiktalt. Typiske for pasienten anfall ble registrert hos 18 pasienter, alle viste generaliserte iktale forandringer i EEG.

MR funn

Seksten pasienter hadde positive MR funn, hvorav 3 av disse hadde uspesifikke forandringer med små lesjoner og asymmetrier som sannsynligvis ikke er relaterte til syndromet. Av de resterende 13 pasienter hadde 4 pasienter diffuse eller bilaterale kortikale dysplasier (1 med lissencefali, 1 med pachygyria og 2 pasienter med bilateral dysplasi) og 2 hadde corpus callosum agenesi. En pasient hadde typiske forandringer for Tuberøs sklerose. Fem pasienter hadde bilateral eller diffus atrofi eller degenerative forandringer. Venøs angiom ble funnet hos en pasient. Ti pasienter hadde normale MR funn og det var 4 pasienter som hadde ufullstendig data angående billeddiagnostikk.

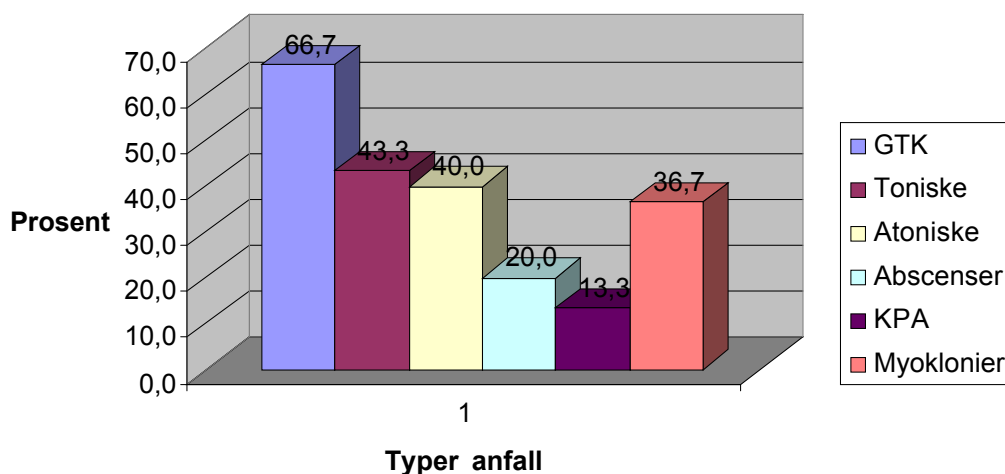
Epilepsi debut

Våre pasienter hadde epilepsi debut mellom 0,1 og 7,0 år, gjennomsnitt 1,7 og median 1,1 år. Gjennomsnittlig varighet av epilepsi før VNS implantasjon var 14,9 år (median=11,9). Alderen ved VNS implantasjon variererte fra 4,0 år til 52,0 år, med en gjennomsnitt på 15,8 år og median på 13,0 år. Pasientene hadde i gjennomsnitt 50,6 måneder observasjonstid med en median på 52 måneder. Seks av pasientene ble reoperert, hvorav 5 av dem for å bytte batteri og det var en som fikk VNS stimulatoren eksplantert på grunn av infeksjon. I motsetning til de fleste pasienter som får VNS reimplantert en kort periode etter infeksjon er tilhellet, ble denne pasienten reoperert etter 4 år, derav har han kortere observasjonstid en forventet.

Medisiner

Pasientene brukte mellom 2 og 4 medikamenter før implantasjon, og de hadde prøvd i gjennomsnitt 10,7 antiepileptika (median=10,5). De fem mest brukte medikamenter var Lamotrigin (n=17), benzodiazepiner (n=17), Valproat (n=13), Topiramate (n=8), og Levetiracetam (n=7). Deres gjennomsnittlige bruk av medikamenter ble redusert med 0,2 og de hadde en median reduksjon på 1,0. Totalt var det 9 pasienter (30%) som brukte mindre medikamenter ved siste kontroll, mens det var kun 1 som brukte flere. Tre av disse pasientene hadde forandring i medikasjon. Det var i tillegg 9 andre pasienter (30%) som hadde forandring i noen av medikament typene de brukte. Fire pasienter (13,3%) brukte lavere dose av medikamentene, like mange pasienter hadde økning i dosen. Fem pasienter brukte mindre eller ingen stesolid/epistatus etter VNS implantasjon. Reduksjonen i antall brukte medikamenter var statistisk signifikant med en p-verdi på 0,03.

Anfallstype fordeling før VNS implantasjon (fig.1)



Hele materialet

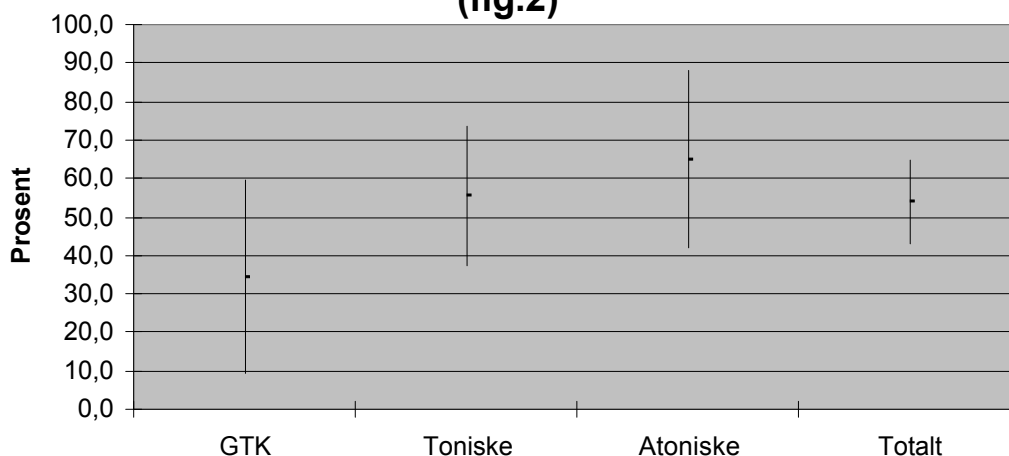
Ut fra diagrammet (fig.1) ser man at den mest prevalente anfallstypen hos denne populasjonen var GTK med hele 66,7% (n=20) av alle pasienter. De typiske anfall for Lennox-Gastaut var de to andre anfallstypene som dominerte sykdomsbilde, toniske (n=13,

43,3%) og atoniske anfall (n=12, 40%). Elleve pasienter (36,7%) hadde myoklonier, de fleste av dem flere daglig. Det var atypiske absensers hos 20% av pasientene (n=6) og kun 4 pasienter (13,3%) hadde KPA anfall. Vel å merke, hos mange av pasientene var det fravær av atoniske anfall ved tilstedeværelse av toniske anfall og vice versa. Kun 3 av pasientene hadde alle tre typer anfall som karakteriserer syndromet, toniske, atoniske og atypiske absensers.

Pasientene i denne populasjonen hadde i gjennomsnitt 138 anfall per måned før VNS implantasjon. Etter VNS implantasjon ble anfallsbyrden redusert til 60 anfall per måned ved siste kontroll. Den totale mengden invalidiserende anfall per måned for alle pasienter ble redusert fra 4150 til 1800 anfall.

Sammenlignet med baseline var den gjennomsnittlige reduksjonen av den totale mengden anfall hos denne populasjonen 53,8% med median på 63,1%. Resultatene hadde stor spredning med en standart deviasjon på 30,8, og det 95 % konfidens intervallet var $\pm 11,0$, se figure 2. Det var en pasient som hadde forverring (-12,5%), 2 pasienter hadde ingen forandring (0%), og en pasient ble totalt anfallsfri (100%). Til tross for den store spredning var resultatene statistisk signifikante med en p-verdi på 0,03, beregnet med Student t-test.

**Anfallsreduksjon med 95% konfidensintervall
(fig.2)**



Den pasienten som ble anfallsfri hadde forandret medikasjon til Oxcarbamazepin 3-4 måneder før VNS implantasjon og hadde vesentlig forbedring med stor anfallsreduksjon. Han hadde allikevel i gjennomsnitt 3 GTK, 10 atoniske og 3000 absensers hver måned. Han ble totalt anfallsfri etter 18 måneder ved følgende innstillinger av VNS stimulatoren: 1,00 mA, frekvens 20 Hz, on 30s, off 5 min. Han fikk tilbakefall av GTK og atoniske anfall når stimulatoren gikk tom for strøm, og ble anfallsfri på ny ved reimplantasjon, fikk førerkort i etterkant. Har ingen bivirkninger nå, hadde enuresis ved 1,25mA som var forbigående.

En av pasientene som ikke hadde noe effekt, fikk sin stimulator eksplantert etter 2 måneder på grunn av infeksjon og fikk den reimplantert etter 4 år. Etter det har han hatt få kontroller på grunn av at han syntes han hadde liten effekt av stimulatoren, det er derfor mulig at VNS stimulatoren hans er dårlig innstilt. Den andre som ikke hadde effekt ble utredet videre og det ble utført corpus callosotomi, og deretter ble han anfallsfri for toniske og atoniske anfall.

Anfallstyper

GTK anfallene var relativt lite påvirket, med gjennomsnittlig 34,3% reduksjon med en median på 57,4%. Resultatene varierte fra -118,5% til totalt anfallsfrihet. Tre pasienter (15%) hadde vesentlig forverring av sine GTK-anfall, 5 pasienter (25%) hadde ingen forandring, og 3 pasienter (15%) ble anfallsfri for GTK. En pasient begynte å få 2 GTK per måned etter oppstart med VNS stimulasjon. Standard deviasjon for gruppen var 57,9, med en 95 % konfidensintervall på $\pm 25,1$ (fig.2). Den prosentvise anfallsreduksjon hadde en p-verdi på 0,16 og var ikke signifikant.

Resultatene for gruppen med toniske anfall var mer konsekvente og hadde mindre standard deviasjon – 33,3 og 95 % konfidensintervallet var $\pm 18,1$ (fig.2). Spredning var fra 0% (1 pasient) til 100% bedring (1 pasient). Den gjennomsnittlige anfallsreduksjonen for gruppen var 55,6% og median på 73,3%. Resultatene var allikevel ikke statistisk signifikante med en p-verdi på 0,13.

Anfallstypen som responderte best på behandlingen var atoniske anfall. I gjennomsnitt var det 65,0% reduksjon med en median på 80,8%. Spredning var på 40,8 og et 95% konfidensintervall på 23,1 (fig.2). Syv av pasientene (58,3%) hadde 75% forbedring, mens det var 2 pasienter (16,7%) som hadde ingen effekt. Resultatene var statistisk signifikante med en p-verdi på 0,01. En hadde gjennomgått corpus callosotomi før VNS implantasjon og ble anfallsfri for atoniske anfall i 7 uker men fikk tilbakefall. Han ble anfallsfri for atoniske anfall på nytt etter VNS implantasjon. Det var 4 andre som hadde gjennomgått corpus callosotomi, 1 av dem hadde ingen effekt på atoniske anfall, 1 hadde 66,7% reduksjon og det var en som ble helt anfallsfri.

Tabell 2 Effekt av VNS på de enkelte typer anfall

Anfallstype	Antall pasienter	Anfallsfri	75% reduksjon	50% reduksjon	50% reduksjon
GTK	20	3	4	11	9
Toniske	13	1	6	8	5
Atoniske	12	5	7	8	4
Abscenser	5	1	0	3	2
KPA	4	0	2	3	1
Myoklonier	11	2	4	7	4
Ikke klassifiserete	3	0	0	2	1
Totalt	30	3	9	20	10

Pasientene som hadde enten absenser eller KPA var altfor få, derfor ble det ikke utført statistisk analyse i forhold til standart deviasjon og 95% konfidens interavall. De med absenser hadde gjennomsnittlig 51,3% og median 56,7% reduksjon. For KPA var den gjennomsnittlige reduksjonen 57,6% og median på 74,6%.

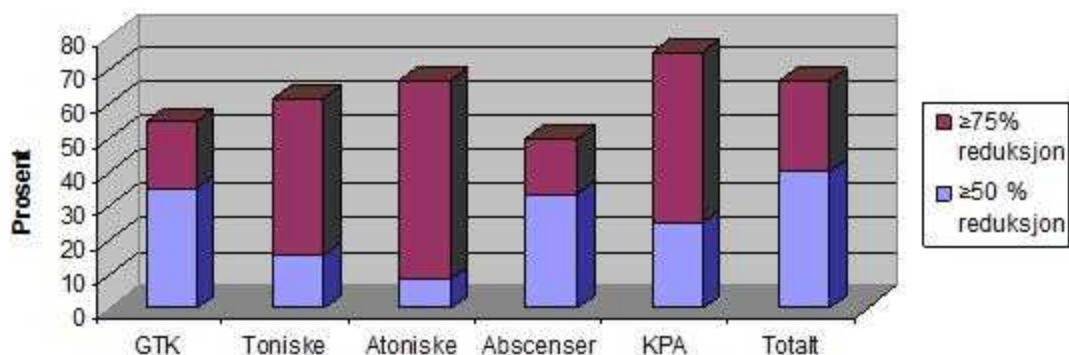
Det ble ikke gjort statistisk analyse på myokloni gruppen som helhet, fordi i mange av journalene sto det at det var flere anfall daglig, og det vil skape en skjevhet på grunn av ufullstendige journaler. Allikevel så det ut som om det var bra effekt på de som hadde dokumentert anfallene mer nøyaktig. Fire pasienter hadde 90% reduksjon, men her trenges det mer systematisk data for å kunne vurdere om det er en reel reduksjon i anfallsfrekvensen for myoklonier eller at bare de som blir bra rapportere tilbake.

Det var 20 pasienter (66,7%) som hadde 50% reduksjon, av disse hadde 9 pasienter (30%) 75% reduksjon. Det var 10 pasienter (33,3%) som ikke responderte på behandlingen (hadde 50% reduksjon eller hadde flere anfall en baseline).

De to anfallstypene som så ut til å respondere minst på behandlingen var GTK og atypiske absenser. Det var 11 pasienter (55%) som hadde 50% reduksjon for sine GTK, og 4 av dem (20%) hadde 75% anfallssfrekvens reduksjon. For de med atypiske absenser var det 3 pasienter (50%) som var respondere, og 1 (16,7%) hadde 75% reduksjon.

Toniske og KPA anfall hadde bra effekt av behandlingen med VNS stimulator. Selv om 3 av 4 pasienter med KPA var respondere, og 2 av de hadde 75% anfallsreduksjon, var resultatene ikke statistisk signifikante (p-verdi på 0,13) muligens på grunn av lite antall pasienter med denne type anfall. Av de med toniske anfall var det 8 (61,5%) som var respondere og ut fra disse var det 6 (46%) som hadde 75% effekt.

Fig.3 Prosentvis fordeling av respondere ved forskjellige typer anfall



Atoniske anfall var den anfallstypen som hadde best effekt av behandlingen. Dette er ganske godt illustrert i figur 3 som viser den prosentvise fordelingen av respondere ved forskjellige typer anfall og angir hvor stor andel av responderne har 75% reduksjon. Det var 66,7% (8 pasienter) som var respondere og av disse var det hele 7 pasienter (58,3%) som hadde 75% reduksjon i anfallsfrekvens. Fem pasienter (41,7%) ble helt anfallsfrie. Resultatene med hensyn til effekten av VNS på de enkelte typer anfall er oppsummert i tabell 2.

Mange pasienter opplevde positive tilleggseffekter av VNS-behandlingen utenom anfallsfrekvens reduksjon. Tolv pasienter (40%) opplevde at anfallene var kortere og/eller mildere. De fleste av disse 12 pasienter hadde kortere postiktal fase med tretthet og nedsatt bevissthet. Den vanligste positive tilleggseffekten var at pasientene var mer våkne (alertness), hele 23 pasienter (76,7%) opplevde denne virkningen av VNS behandlingen. Magneten var effektiv for å avbryte eller forkorte anfall hos 22 pasienter (73,3%). Hos en del av disse pasienter var magneten effektiv kun for noen typer anfall. To pasienter (6,7%) med hyppige episoder med status epilepticus før VNS hadde ingen status epilepticus etter VNS implantasjon.

Bivirkninger

Tjue-en av pasientene (70%) opplevde bivirkninger av VNS behandlingen. De vanligste bivirkningene var sikling (6 pasienter, 20%) og stemmeforandringer (6 pasienter, 20%), hvorav en pasient hadde stemmebåndsparalyse som ble borte når stimulatoren ble slått av. Tre pasienter (10%) hadde kraftigere anfall, en av disse 3 pasienter hadde ingen effekt av stimulatoren på sin anfalls byrde, en pasient hadde effekt men hadde 50% anfallsfrekvens reduksjon, mens den siste pasienten var responder. Andre bivirkninger innkluderte takykardi (3,3%), mageproblemer (6,6%), enuresis (3,3%), lysfølsomhet (3,3%) og feber 39°C 1 dag/uke hos en pasient ved 1,8 minutter mellom stimuleringene som ble borte ved 3 minutters pause. En pasient begynte å få ikke-konvulsiv status epilepticus fra kompekse partielle anfall etter VNS implantasjon. De fleste bivirkninger var forbigående og relativ milde.

Diskusjon

Denne studien vurderer den langvarige effekten av VNS på pasienter med det farmakoresistente syndromet Lennox-Gastaut, både angående total anfallsreduksjon samt for de enkelte typer anfall. VNS behandlingen var generelt godt tolerert og effektiv. Den gjennomsnittlige anfallsfrekvens reduksjonen var 52,9% som korrelerer godt med andre store studier som Helmers et al (n=125 pasienter), Rychlicki et al (n=34, hvorav 9 med LGS), og Soto et al (n=29 pasienter).

Det var et relativt stort antall respondere i denne studien (66,7%) sammenlignet med den aktuelle litteraturen. En gjennomgang av den medisinske litteraturen viser at omtrent en tredjedel (spredning fra 20% til 90%) av pasienter med Lennox-Gastaut har god effekt av behandling med en anfallsreduksjon på 50%, en tredjedel får en moderat respons, vanligvis mellom 30% og 50%, og den siste andelen av pasientene har ingen nytte av behandlingen. En mulig forklaring på disse oppmuntrende resultater er at pasientpopulasjonen i denne studien har ganske lang oppfølgingstid (gjennomsnitt på 50,6 måneder) i forhold til de fleste andre studier. Dette støtter det mange andre forfattere har vist at VNS har kronisk antiepileptisk effekt og korrelerer positivt med oppfølgingstiden(29). Også på grunn av at pasientene har blitt fulgt opp ganske lenge har det vært flere forandringer i medikamentene som kan ha bidratt til anfallsreduksjonen eller har hatt synergisk effekt med VNS.

Anfallstypen som hadde størst effekt var atoniske anfall med gjennomsnitt reduksjon på 65,0% og median på 80,8%. Den gode effekten er demonstrert i figur 3, som viser at de to anfallstypene som hadde størst antall respondere var atoniske anfall og KPA, henholdsvis

66,7% og 75%. Syv av de åtte respondere for atoniske anfall hadde 75% anfallsreduksjon og 5 av dem ble helt anfallsfrie for denne typen anfall. Resultatene for atoniske anfall var statistisk signifikante (p -verdi=0,01), men hadde stor 95% konfidensintervall (23,1). For å ha større sikkerhet for reduksjon, trenges firedobling av populasjonen som har atoniske anfall for å få en halvering av 95% konfidensintervall, noe som kan eventuelt oppnås med multisenter studier. De anfallstypene som hadde minst effekt var GTK og atypiske absenser.

Det finnes få studier som vurderer effekten ovenfor de enkelte typer anfall, men her er det naturlig å sammenligne resultatene med studien til Frost et al. Utfallet fra studien er konsekvent i forhold til atoniske anfall som også viste statistisk signifikant reduksjon, men fraviker betraktelig når det gjelder atypiske absenser (median reduksjon på 81% vist av Frost et al., og 57% reduksjon i denne studien). Det er litt uklart hvorfor det er så stort sprik i resultatene, men rapportering av absenser er en estimat fra pårørende og pasienten selv kan ofte ikke merke at han/hun har anfall. I tillegg er anfallsbyrden generelt for disse pasientene ganske stor, så små forbedringer kan ofte ikke registreres i retrospektive studier hvor oppfølging er ikke konsekvent nok. Følgelig gir ikke resultatene store utslag i statistiske mål som gjennomsnitt og median anfallsfrekvensreduksjon. Dette bekreftes av det store antall respondere for absenser (50%).

Ni pasienter (30%) fortsatte med behandlingen til tross for at de ikke var respondere for noen typer anfall. Den gode kontinuitets raten kan tilskrives til de mange andre positive virkninger av VNS, som mer våkenhet, mindre bruk av Stesolid, sjeldnere status epilepticus, bruk av magnet som forkorter eller avbryter pågående anfall, som til sammen gir noe bedre livskvalitet. Lundgren et al, Park et al, Soto et al, og Bremmer et al hadde lignende resultater i forhold til QoL, og sånn som i denne studien var årvåkenhet aspektet som viste størst forbedring.

Det som er bemerkelsesverdig med studien er at det var en statistisk signifikant reduksjon (p -verdi=0,03) av brukte medikamenter. En del av denne reduksjonen kan tilskrives det faktum at det var 3 pasienter som hadde forandring i medikasjonen. Det er også mulig at det er en synergisk effekt av VNS og noen typer medikamenter. Seks av de ni pasientene (66,7%) som hadde reduksjon i antall brukte medikamenter brukte Lamotrigin. For de pasientene ($n=21$) som brukte samme antall medikamenter etter VNS implantasjon, var det bare 10 pasienter (47,6%) som brukte Lamotrigin. For at denne observasjon kan bekreftes/avkreftes bør den være gjenstand for videre forskning. Noe av effekten kan også skyldes det naturlige forløpet av epilepsi, med mindre anfallsbyrde ved økende alder, selv om den reduksjonen for Lennox-Gastaut pasienter er ofte marginal. Den viktigste grunnen ser allikevel ut til å være bedre anfallskontroll med VNS som fører til mindre behov for medikamenter. Dette illustreres godt av det faktum at 8 (88,9%) av de 9 pasienter som brukte mindre medikamenter var respondere når det gjelder anfallsfrekvens reduksjon. Videre var den gjennomsnittlige reduksjonen av anfallsbyrden for disse pasienter 68,4% med en median på 73,3%. Behov for færre medikamenter fører til mindre bivirkninger, noe som påvirker livskvaliteten i positiv retning.

Siden den mest prevalente anfallstypen var GTK, mens pasientene hadde best effekt på atoniske, KPA og toniske anfall viser at VNS er en behandling som bør være mer selektiv ikke bare i forhold til epilepsitypen, men også i forhold til anfallstypen. Dette kan bidra til at flere av de som får behandling responderer på den.

I denne studien var det 5 pasienter som hadde gjennomgått corpus callosotomi foregående VNS implantasjon. En pasient ble anfallsfri ovenfor atoniske anfall. Han fikk residiv og prøvde VNS som førte til at han ble anfallsfri på nytt ovenfor atoniske anfall. Videre var det 2 pasienter som hadde prøvd ketogen diett før VNS uten effekt av dietten. En ble responder angående alle anfalsstyper, mens den andre responderte godt på toniske anfall. Dette støtter det litteraturen har vist at VNS behandling kan til og med være nyttig hos noen pasienter som tidligere har gjennomgått ketogen diett eller corpus callosotomi.

Det var mange av pasientene i denne studien som opplevde bivirkninger assosiert med behandling sammenlignet med den aktuelle litteraturen. Allikevel var de fleste bivirkninger milde og forbigående, og det var ofte tilvenning kort tid etter justering av VNS, og den var generelt godt tolerert. Hos noen pasienter ble det nødvendig med justering av VNS-parametrene for minskning av bivirkningene.

Studien har sine begrensninger på grunn av sin åpen, retrospektiv, ikke-kontrollert design, studie klasse IV(30). Andre feilkilder i studien er at vurderingen av pasientene er ikke blind og rapportering av anfallene er ikke konsekvent, basert ofte på observasjon fra pårørende for det meste og pasienter. Rapportering av myoklonier og abscenser er ofte en grov estimat og små marginer for eller imot effektiviteten av behandlingen kan ikke registreres. Mesteparten av den aktuelle litteraturen er allikevel også preget av de samme svakhetene. Randomiserte-kontrollerte forsøk med større pasientpopulasjon trenges for å vurdere effekten av VNS og sammenligne den med andre behandlingsmuligheter for LGS.

Styrken i denne studien er at oppfølgingstiden er ganske lang i forhold til de andre studier og er mer representativ for den kliniske hverdagen. Denne styrken er godt illustrert i det store antall respondere som korrelerer godt med det andre studier har antydnet at effekten av VNS kan tilta med tiden. Men forskjell i alder, oppfølgingstid, forandret medikasjon samt at det ikke var en kontroll-placebo gruppe fører til at man bør være forsiktig med å trekke konklusjoner fra resultatene fra studien.

Resultatene fra studien viser at VNS har fortjent sin plass som adjuvant terapi for pasienter med farmakoresistent epilepsi. På grunn av at VNS er en ikke-farmakologisk behandling er det ofte færre bivirkninger og ingen kjente interaksjoner med medikamentene, er denne type behandling aktuelt for pasienter med LGS som bruker flere medikamenter samtidig. Det trenges mer randomiserte-kontrollerte forsøk for å validere effektiviteten av VNS, men den gode effekten særlig ovenfor atoniske, KPA og toniske anfall viser at VNS er en reel og effektiv alternativ for farmakoresistente pasienter hvis den blir brukt mer selektivt i forhold til anfalsstypen.

Tabell 1 Demografiske og kliniske data før og etter VNS implantasjon til alle pasienter med LGS syndrom og observasjonstid over 12 måneder (n=30)

No.	Kjønn	Epilepsi debut (år)	Alder ved VNS implantasjon (år)	Etiologi	GTK / mnd.		Toniske/ mnd.		Atoniske/ mnd.		Totalt inval. /mnd.		KPA/ mnd.		Abscenser/ mnd.		Myoklonier/ mnd.	
					Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter
1		8,0	15,0	Neonatal ischemi, mor - abs. fra 1.år							40	14						
2	k	0,7	7,0	Lissencephali,West - LGS	30	8	150	40			180	48						
3	m	0,3	11,0	West-LGS			105	75	165	135	270	210			750	525		
4	k	0,1	13,0	West-LGS							100	35						
5	k	0,4	22,0	LGS	20	8					20	8						
6	k	3,0	22,0	Hydroceph, CP (spastisk tetraplegi) – LGS	7	2	30	3			37	5						
7	m	3,0	15,0	LGS	7	6					7	6					120	8
8	k	0,3	4,0	Aicardi syndrome – LGS			60	15			60	15					360	100
9	k	4,0	30,0	LGS	15	5					15	5						
10	m	0,2	9,0	LGS			225	105			225	105			300	130		
11	m	4,0	13,0	LGS,opr-callosotomi'99	16	18					16	18					flere daglig	Flere daglig
12	k	2,0	13,0	Corpus callosum agenesi, West – LGS	210	95					210	95						
13	m	0,4	13,0	West – LGS	1	1			90	30	91	31						
14	k	0,5	37,0	LGS	13	4					13	4	5	1			flere daglig	Flere daglig
15	k	6,0	52,0	LGS	5	0	60	15			65	15	13	4				

16	m	2,0	4,0	LGS	25	25	18	15	60	0	103	40						
17	m	3,0	8,0	LGS	30	3			15	2	45	5					flere daglig	0
18	k	0,3	20,0	TS-LGS							165	120						
19	m	3,0	7,0	LGS			75	60			75	60						
20	m	2,0	15,0	LGS	4	4			4	0	8	4						
21	m	0,2	11,0	Dyskinetisk CP-LGS - partiell callosotomi-okt.	75	75			120	120	195	195					750	750
22	m	1,2	11,0	LGS	9	3			125	0	134	3						
23	k	7,0	30,0	LGS	6	6	30	30	30	30	66	66			1000	1000		
24	m	0,3	11,0	LGS	16	35			225	150	241	185					225	90
25	m	0,2	4,0	CP-spastisk tetraplegi, West-LGS			1350	300			1350	300					21600	30
26	k	3,0	10,0	LGS			120	15			120	15	270	280			1500	450
27	m	3,0	5,0	Neonatal asphyxi (tvillingbroren er frisk) - LGS	3	0			10	0	13	0			300	0	1500	0
28	k	0,0	11,0	Perinatal asfyksi	0,5	0			4	1	4,5	1	20	3				
29	m	1,0	11,0	Bilateral kortikal dysplasi	30	45	35	0	15	0	80	45			400	120		
30	m	7,0	35,0	LGS	0	2	200	150			200	152					150	135

LGS – Lennox Gastaut Syndrom

CP – Cerebral Parese

TS – Tuberøs Sklerose

GTK – Generaliserte Tonisk-Kloniske anfall

KPA – Kompleks partiell anfall

Aton. – Atoniske

Abs - Absencer

Abstract

Purpose

The purpose of the study was to retrospectively evaluate the effect of VNS on LGS when it comes to seizure reduction in different types of seizures, quality of life and use of AEDs after implantation.

Results

The 30 patients which were included had a median observation time of 52 months. The median age of implantation was 13,0 years and the median duration of epilepsy was 11,9 years. As compared to baseline the mean reduction in the total amount of disabling seizures in this population was 53,8% with a median of 63,1%. Twenty patients (66,7%) were responders, 9 of them had 75% seizure reduction and 3 patients became totally seizure-free.

The seizures that responded best to the treatment were atonic, with a median of 80,8% and the results were statistically significant with a p-value of 0,01. Eight of these 12 patients were responders, 7 had 75% reduction in seizure frequency and 5 became seizure-free for atonic seizures. VNS had also good effect on tonic seizures with a mean reduction of 55,6% and a median of 73,3%. GTKs were the most prevalent disabling seizure type, while having the least effect of VNS with a mean reduction of 34,3% and a median of 57,4%. This shows that VNS is a treatment that should be more selective not only according to epilepsy type, but also to seizure type. The good continuation rate, 9 patients continued with the treatment despite not being responders to any kind of seizures, can be attributed to the many other positive effects of VNS. Nine patients used less AEDs after implantation, which was a statistically significant reduction (p-value=0,03). The treatment was generally well tolerated and with few and transient side effects.

Referanse liste:

1. Nakken KO., Fokus på epilepsi, ISBN 82-02-22 628-7, J.W. Cappelens Forlag as, Oslo 2003
2. Løyning Y, Gjerstad L og Eeg-Olofsson O: Epilepsi. In: Redigert av Gjerstad L og Skjeldal OH: Nevrologi fra barn til voksen, 2.reviderte utgave. ISBN 82-412-0396-9, Vett & Viten AS, Oslo, 2000; pp 283-303
3. Niedermeyer E. Lennox-Gastaut Syndrome. Clinical description and diagnosis. *Adv Exp med Bio.* 2002; pp 497:61-75
4. Panayiotopoulos CP: Lennox-Gastaut Syndrome. In: Panayiotopoulos CP: *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management.* ISBN 1-904218-34-2, Bladon Medical Publishing, Oxfordshire 2005; pp 159-176
5. Snead III OC, Saito M: Encephalopathic epilepsy After Infancy. In Redigert av Dodson WE and Pellock JM: *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*, Demos Publications, New York, 1993; pp 147-152
6. Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol.* 2003; 20(6): 426-41.
7. Lennox-Gastaut Syndrome. Wikipedia, the free encyclopedia, last modified 14:43 02.06.2007. http://en.wikipedia.org/wiki/Lennox-Gastaut_syndrome (04.06.2007)
8. Physician's Manual – VNS Therapy™ Pulse Model 102 Generator and VNS Therapy™ Pulse Duo Model 102R Generator – Epilepsy and Depression – March 2005 (International version). Cyberonics, Inc. Houston, Texas.
9. Frost M, Gates J, Helmers S L et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001; 42(9): 1148-52.
10. Hornig GW, Murphy JV, Schallert G et al. Left vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: an update. *South Med J* 1997; 90(5): 484-8.
11. Lundgren J, Amark P, Blennow G, Strömblad LG, Wallstedt L. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1998; Aug; 39(8): 809-13.
12. Ben-Menachem E, Hellström K, Waldton C et al. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology* 1999; (52): 1265-1267.
13. Hosain S, Nikalov B, Harden C et al. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15(8): 509-12.
14. Helmers SL, Wheless JW, Frost M, et al Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 2001; 16(11): 843-8
15. Majoie HJM, Berfelo MW, Aldenkamp AP et al. Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox-Gastaut Syndrome: clinical results, neuropsychological effects, and cost-effectiveness. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18 (5): 419-28.

16. Aldenkamp AP, Majoie HJM, Berfelo MW et al. Long-term effects of 24-month treatment with vagus nerve stimulation on behaviour in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2002; 3(5): 475-479.
17. Park YD. The effects of vagus nerve stimulation therapy on patients with intractable seizures and either Landau-Kleffner syndrome or autism. *Epilepsy & Behavior* 2003; (4): 286-90.
18. Labar D. Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizure*. 2004; 13(6): 392-8.
19. Buoni S, Mariottini A, Pieri S et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children and young adults. *Brain & Development* 2004; (26): 158-163.
20. Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Riccui R, Iacoangeli M, Scerrati M. Vagus nerve stimulation: Clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure* 2006; (15): 483-490
21. Wheless JW. Nonpharmacologic Treatment of the Catastrophic Epilepsies of Childhood. *Epilepsia* 2004; 45(Suppl. 5):17-22.
22. Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling MR Refractory Generalized Seizures: Response to Corpus Callosotomy and Vagal Nerve Stimulation. *Epilepsia* 2006; 47(1):115-122.
23. Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bingaman WE Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmaco-resistant epilepsy. *Seizure* 2006; (15)m 491-503.
24. Soto A Vagus Nerve Stimulation Therapy for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. AES December 1-5 2006, San Diego.
25. Nakken KO, Henriksen O, Røste GK, Lossius R. Kronisk intermitterende stimulering av nervus vagus – en ny behandlingsform ved epilepsi. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr.13, 2001; (121) : 1582-5.
26. Bremer A, Eriksson A-S, Røste GK, Knudtzen B, Nakken KO. Vagusnervestimulering hos barn med farmakoresistent epilepsi. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr.7, 2006; (126): 896-8.
27. Kostov HK, Spesialsykehuset for epilepsi; personlig meddelelse.
28. Heck C, Helmers SL, DeGiorgio CM. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and recommendation for use. *Neurology* 2002; (59):S31 – 7.
29. George R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures. 3. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994;**35(3)**:637 - 43.
30. French JA, Kanner AM, Bautista J, Bou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of New Onset Epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards. Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; (62):1252-60