

Netta Forsell

JATKUVAN UNENAIKAISEN PURKAUKSEN AIHEUTTAMA EPILEPSIA
(CSWS-EPILEPSIA) TYKSIN LAPSIPOTILAILLA VUOSINA 2006–2016

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Syyslukukausi 2019

Netta Forsell

JATKUVAN UNENAIKAISEN PURKAUKSEN AIHEUTTAMA EPILEPSIA
(CSWS-EPILEPSIA) TYKSIN LAPSIPOTILAILLA VUOSINA 2006–2016

Kliininen laitos

Syyslukukausi 2019

Vastuuhenkilöt: Jaana Lähdetie ja Miguel Muñoz Ruiz

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

FORSELL, NETTA: Jatkuvan unenaikaisen purkaustoiminnan aiheuttama epilepsia (CSWS-epilepsia) Tyksin lapsipotilailla vuosina 2006–2016

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 21 s.
Lastenneurologia
Elokuu 2019

Jatkuvan unenaikaisen purkaustoiminnan aiheuttama epilepsia (CSWS-epilepsia) on harvinainen lapsuudessa esiintyvä epilepsiatyyppi. CSWS-epilepsiassa aivojen sähköisen toiminnan muutokset aiheuttavat erilaisten epileptisten kohtausten lisäksi kognitiivisen kehityksen hidastumista ja jopa sen taantumista sekä käytöksen muutoksia. CSWS on hyvin heterogeeninen epilepsia, johon ei ole yhtä kaikille soveltuvaa hoitoa. Tämän vuoksi kunnollisia kansainvälisiä hoitosuosituksia ei ole tehty. Tutkimuksen tavoitteena oli analysoida Tyksissä vuosina 2006–2016 hoidossa olleiden potilaiden CSWS:n etiologiaa ja hoidon pääpiirteitä. Tarkoituksena oli verrata Tyksin aineistoa aiemmin Suomessa (HUS:ssa) tehtyyn tutkimukseen ja kansainväliseen katsausartikkeliin, jotta jatkossa voidaan arvioida, miten etiologia ja hoito vaikuttavat ennusteeseen.

Tutkimus suoritettiin retrospektiivisesti potilastietojärjestelmiä apuna käyttäen. Potilasaineisto kerättiin Tyksin sairaskertomusarkiston hoitoilmoitusrekisteristä diagnoosinumeron G40.80 perusteella. Mukaan otettiin potilaat, jotka olivat alle 17-vuotiaita seuranta-aikana vuosina 2006–2016. Näillä kriteereillä kerätty aineisto oli laajuudeltaan $n = 37$. Lopullinen aineisto oli 17 potilasta. Sairauskertomustiedoista haettiin tarvittavat tiedot käymällä läpi lastenneurologian, psykologian ja radiologian alojen näkemykset.

Vaikka aineiston pienen koon vuoksi päätelmien tekeminen ei ole helppoa, voidaan todeta, että aineistomme tulokset vastaavat aiemmin julkaistujen tutkimusten tuloksia. Merkittävimpiä etiologisia tekijöitä ovat aivojen rakenteelliset muutokset, kuten aivokuoren kehityshäiriöt ja verenvuotojen aiheuttamat vauriot, joita oli kymmenellä potilaalla (47 %). Aineistossamme talamuksen vauriot olivat yleisempiä, kuin aiemmissa tutkimuksissa, mikä antaa aiheen tutkia asiaa jatkossa lisää, sillä talamusvaurion merkitys CSWS:ssä on selvittämättä. Geneettinen etiologia oli kahdella lapsella (12 %). Infektiota tai metabolista syytä ei ollut kenelläkään (0 %) ja kuudella potilaalla (35 %) syy jäi tuntemattomaksi. Yhdellä potilaalla taustalla oli sekä geneettisiä että rakenteellisia tekijöitä.

Suomessa omaksutun, HUS:n ohjeistaman käytännön mukaan jokaisen potilaan ensimmäinen hoitovaihtoehto oli valproaatti, jolla ei kuitenkaan monoterapiana saavutettu vastetta yhdenkään potilaan kohdalla. Valproaatti yhdistettiin useimmin klobatsaamiin ja etosuksimidiin. Jopa 94 %:lle potilasta jouduttiin kokeilemaan vähintään neljää eri lääkevaihtoehtoa ennen vasteen saavuttamista. Lääkehoidon lisäksi kuudelle potilaalle kokeiltiin ketogeenistä dieettiä, yhdelle potilaalle asetettiin kiertäjähermostimulaattori ja yhdelle potilaalle tehtiin epilepsiakirurginen operaatio.

Natriumkanavasalpaajien käyttöä CSWS-riski-iässä olevien lasten paikallisalkuisten epilepsioiden hoitoon näyttäisi tämänkin tutkimuksen valossa olevan syytä pyrkiä välttämään.

Avainsanat: epilepsia, CSWS, lastenneurologia

Sisälllys

1. JOHDANTO	2
1.1. CSWS-epilepsia	2
1.2. Epidemiologia	3
1.3. Etiologia.....	3
1.3.1. Rakenteellinen.....	4
1.3.2. Geneettinen	4
1.3.3. Infektiot.....	5
1.3.4. Tuntematon etiologia	5
1.4. Lääkehoito.....	6
1.5. Muu hoito.....	8
2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS	9
3. AINEISTO JA MENETELMÄT	9
4. TULOKSET	11
4.1. Etiologia.....	11
4.2. Taudin eteneminen.....	14
4.3. Lääkehoito.....	14
4.4. Muu hoito.....	15
5. POHDINTA	16
LÄHTEET.....	18
LIITTEET	22

1. JOHDANTO

1.1. CSWS-epilepsia

Jatkuvan unenaikaisen purkaustoiminnan aiheuttama epilepsia (CSWS-epilepsia, continuous spike and waves during slow-wave sleep) on harvinainen lapsuusajan epilepsia, jonka esiintymishuippu on 4–5 ikävuosina (Bureau 1995). Aivosähkökäyrässä eli EEG:ssä nähdään hidasaaltounen (non-REM-uni) aikainen status epilepticus (ESES, Electrical status epilepticus during sleep), joka kattaa vähintään 85 % hidasaaltounen kestosta. EEG-rekisteröinti tehdään joko yli yön ulottuvana video-EEG-tutkimuksena tai lyhyempänä unideprivaatiotutkimuksena, jolloin mukaan saadaan myös syvän unen vaihe.

Kirjallisuudessa on ristiriitaa ESES- ja CSWS-termien käytössä (Fernández ym. 2013), mutta tässä käytämme ESES-termiä EEG-löydöksestä ja CSWS on nimitys syndroomalle, jossa tämä EEG-löydös on liitettyä kliiniseen kuvaan. CSWS:n määritelmä on vaihdellut vuosien mittaan kirjallisuudessa, mutta nykyään monet tutkijat viittaavat vuonna 2000 määritettyihin kriteereihin. Määritelmän mukaan kriteerit täyttyvät, kun (1) EEG:ssä esiintyy piikkitoimintaa yli 85 % hidasaaltounen ajasta, (2) ilmenee paikallisia tai yleistyviä kohtauksia, muttei koskaan toonisia kohtauksia, ja (3) tilanteeseen liittyy kognitiivista heikkenemistä, käytöksen muutosta sekä joskus motoristen taitojen heikkenemistä. CSWS-ilmiö alkaa lapsuusiässä ja loppuu itsestään murrosikään saavuttaessa tai sen aikana. (Tassinari ym. 2000). CSWS-oireyhtymän alkuvaiheessa esiintyy vain yksittäisiä kohtauksia. Noin 1,5 vuoden kuluttua ensimmäisestä kohtauksesta EEG:ssä nähdään jatkuvaa purkaustoimintaa (ESES-ilmiö). Ennen ESES-ilmiön alkua ei pystytä havaitsemaan kliinisiä oireita eikä EEG-muutoksia, joiden perusteella voitaisiin ennustaa jatkuvan purkaustoiminnan alkamista. (Desprairies ym. 2018.)

Jatkuva unenaikainen purkaustoiminta aiheuttaa moninaisia kognitiivisen ja kielellisen kehityksen sekä motorisen toiminnan häiriöitä, kuten ataksiaa ja apraksiaa sekä käytöshäiriöitä kuten tarkkaavaisuushäiriöitä, ylivilkkautta ja aggressiivisuutta. Niin kielellinen kuin ei-kielellinen kehitys voivat taantua ja aiemmat taidot saatetaan menettää. (Tassinari ym. 2000). Vaikka purkaustoiminta ja kohtaukset loppuvatkin murrosiässä, neuropsykiatriset ongelmat ovat kuitenkin useimmiten pysyviä (Praline ym. 2003, Sánchez Fernández ym. 2012). Kognitiivisen tason heikkenemistä on todettu myös ESES-ilmiön esiintyessä alle 85 % ajasta (Kramer ym. 2009), minkä vuoksi CSWS:n kriteerinä

on käytetty myös piikki-hidasaaltoindeksiä yli 50 % hidasaaltouneen ajasta (Fernández ym. 2013, Boer 2009, van den Munckhof ym. 2018). Selkeää konsensusta määritelmästä ei ole pystytty luomaan.

Toinen kliininen syndrooma, jossa EEG:ssä on havaittavissa ESES-ilmiö, on Landau-Kleffner -syndrooma (LKS). LKS on yhtä lailla lapsuudenaikainen epilepsia, mutta sen oireisto painottuu kielellisen kehityksen häiriöön. (Gordon 1997). Näillä potilailla kielen kehitys on iänmukaista ennen aivosähkötoiminnan häiriötä, mutta ESES-ilmiön alkaessa keskimäärin 3–5-vuotiaana (Beaumanoir ym. 1992) kielen kehitys taantuu. LKS-potilailla esiintyy CSWS-potilaita vähemmän epileptisiä kohtauksia, vain 70–80 %:lla, ja ne reagoivat useimmiten paremmin lääkehoitoon (Deonna ym. 1995, Tassinari ym. 2002). LKS:n kohdalla EEG:ssä nähtäviä piikkiaaltoja voi esiintyä alle 50 % hidasaaltouneen ajasta (Caraballo ym. 2014). Oireyhtymät muistuttavat monin tavoin toisiaan, minkä vuoksi niitä käsitellään monesti yhdessä.

1.2. Epidemiologia

CSWS-epilepsian esiintyvyyttä on arvioitu muun muassa vuonna 1998 julkaistussa artikkelissa (Kramer ym. 1998), jossa analysoitiin 440:n epilepsiaa sairastavan lapsen taudinkuvaa. Potilaista vain yksi sairasti CSWS-epilepsiaa ja taudin esiintyvyydeksi arvioitiin 0,2 %. Useimmissa tutkimuksissa CSWS:n osuudeksi kaikista lapsuudenaikaisista epilepsioista on kuitenkin arvioitu 0,5 % (Galanopoulou ym. 2000). Arvio on kuitenkin luultavasti alakantainen (Peltola 2014), sillä aivosähkökäyrätaltioinnin täytyy ajoittua unen oikeaan vaiheeseen eli non-REM-uneen eikä sellaista tutkimusta tehdä kaikille epilepsiaa sairastaville. Näin ollen sairauden todellista esiintyvyyttä on vaikea arvioida luotettavasti.

Nykykäsityksen mukaan jatkuvana unenaikaisena purkaustoimintana ilmenevää epilepsiaa näyttäisi esiintyvän enemmän pojilla kuin tytöillä. Suomessa tehdyssä laajemmassa CSWS-tutkimuksessa miesten suhde naisiin oli M:N = 19:13 (Liukkonen ym. 2010) ja kansainvälisessä laajassa katsausartikkelissa sukupuolijakauma oli saman suuntainen, M:N = 333:217 (Van Den Munckhof ym. 2015).

1.3. Etiologia

CSWS:n etiologia ei ole selkeä, mutta viitteitä tiettyjen tekijöiden myötävaikutuksesta EEG-ilmiön ja neuropsykiatristen oireiden syntymiseen kuitenkin on. ILAE (International League Against Epilepsy) luokittelee epilepsiat etiologialtaan viiteen

ryhmään: geneettisiin, rakenteellisiin, metabolisiin, infektion aiheuttamiin ja etiologialtaan tuntemattomiin.

1.3.1. Rakenteellinen

Noin 40–50 % tapauksista on epäilty olevan rakenteellisen tekijän aiheuttamia (Buzatu ym. 2009, Liukkonen ym. 2010, Van Hirtum-Das ym. 2006). Laajan tutkimuksen (n = 100) tulosten perusteella merkittävimpiä rakenteellisia tekijöitä olivat sikiöaikaiset tai varhaisvaiheen aivoverenkierron häiriöt (vuodot ja iskemia, 14 %), talamusvaurio (14 %; erityisesti verenvuotoperäiset), periventrikulaarinen leukomalasia (9 %) ja aivokuoren kehityksen häiriö (5 %) (Agarwal ym. 2016, Fernández ym. 2012, Leal ym. 2018). Aiemmassa vuonna 2006 tehdyssä tutkimuksessa (n = 67) yleisimmäksi yksittäiseksi rakenteelliseksi tekijäksi nousi aivokuoren kehityksen häiriö (12 %), mutta tässä tutkimuksessa ei ollut otettu kantaa talamusten tilanteeseen (Van Hirtum-Das ym. 2006). CP-vammaan, erityisesti hemiplegiseen, liittyy vahva komorbiditeetti eli liitännäisyys CSWS:n kehittymiselle. Molemmissa varsinaisena etiologisena tekijänä on varhaisvaiheen aivovaurio. Myös hydrokefalus on osoittautunut huomattavaksi riskitekijäksi CSWS:n kehittymiselle (Ben-Zeev ym. 2004; Veggiotti ym. 1998).

Kliinisessä työssä rakenteellisten poikkeavuuksien poissulkuun käytetään magneettikuvausta. Talamusten muutoksilla on arveltu olevan aiemmin oletettua merkittävämpi rooli. Sen vuoksi joissain tutkimuksissa MRI:ssä normaaleiksi todettuja potilaita on kuvattu vielä F-18-fluorodeoksiglukoosi-positroniemissiotomografialla (FDG-PET). FDG-PET:ssä on joissain tutkimuksissa todettu talamuksissa poikkeavaan glukoosin metaboliaan, erityisesti hypermetaboliaan, viittaavia löydöksiä (Agarwal ym. 2016). Tulosten ristiriitaisuuden vuoksi talamusten metabolian merkitys CSWS:n synnyssä on toistaiseksi epäselvä.

1.3.2. Geneettinen

Vaikka rakenteelliset tekijät on havaittu merkittäviksi, ei ESES-ilmion syntymisen patofysiologinen mekanismi ole vielä tiedossa. Viimeaikaisten tutkimusten perusteella näyttäisi kuitenkin siltä, että tietyt geenit saattavat olla riskitekijöitä ESES-ilmion syntymiselle ja siten myös CSWS:n puhkeamiselle. Assosiaatiota CSWS-epilepsiaan on havaittu niin yhden geenin mutaatioiden kuin kromosomien kertalukujen variaatioiden yhteydessä. Hiljattain tehdyssä katsausartikkelissa Kessi työtovereineen keräsi yhteen geneettisistä taustoista tehtyjä tutkimuksia. Yhden geenin mutaatioita, joiden oli raportoitu olevan yhteydessä CSWS:n kanssa, löytyi 11 kappaletta. Yleisimmäksi

osoittautui *GRIN2A*-mutaatio, jota oli raportoitu 34 kappaletta yhteensä 60:stä tapauksesta. Assosiaatioita havaittiin myös geenien *SCN2A*, *NHE6/SLC9A6*, *DRPLA/ATNI*, *Neuroserpiini/SRPX2*, *OPA3*, *KCNQ2*, *KCNA2*, *CNKS2*-, *SLC6A1* ja *KCNBI* kohdalla. (Katsausartikkeli, Kessi ym. 2018). CSWS-potilailla on havaittu *GRIN2A*-geenissä peritty tai uusi mutaatio jopa 20 %:lla tapauksista, mutta nykyisellä tietämyksellä ei kuitenkaan pystytä arvioimaan geneettisten tekijöiden roolia CSWS-syndrooman aiheuttajina sellaisenaan (Lesca ym. 2013).

Useisiin aivokuoren kehityksen ja toiminnan häiriöitä sekä aivokudoksen muovautumisen ongelmia aiheuttaviin kromosomimutaatioihin kuitenkin tiedetään liittyvän epilepsiariski ja myös CSWS-epilepsian riski näissä potilasryhmissä on koholla (Arkilo ym. 2016, Peltola 2014). Kessin ja hänen työtovereidensa katsausartikkelissa esiin nousivat kromosomien osien ja yli- tai alimäärät (Copy Number Variation eli CNV), joista yleisimpiä ovat 15q11.2-13.1 duplikaatio, 3q29 duplikaatio, Xp22.12 deleetio ja 16p13 deleetio (joka sisältää *GRIN2* geenin). Lisäksi havaittiin mutaatioita ionikanaviin, synapsiyhteyksiin ja soluadheesioon liittyvissä toistojaksoissa. (Katsausartikkeli, Kessi ym. 2018).

1.3.3. Infektiot

Joidenkin pre- ja postnataalisten infektioiden, kuten sytomegalovirusinfektion, on todettu aiheuttavan aivokudoksen kehityksen häiriöitä ja olevan CSWS-epilepsian mahdollisena ensisijaisena etiologisena tekijänä (Pérez-Jiménez ym. 1998). Myös erilaisilla sytokiineilla (mm. IL-6) on tuoreimmissa tutkimuksissa arveltu olevan vaikutusta taudin aktiivisuuteen immunomoduloivien hoitojen, eli kortikosteroidipulssihoitojen ja suonensisäisten immunoglobuliinihoitojen, tehon vuoksi (Van Den Munckhof ym. 2016).

1.3.4. Tuntematon etiologia

Iso osa tapauksista jää tuntemattomiksi nykytietämyksen rajoissa. Tähän kategoriaan lasketaan tapaukset, joissa CSWS-ilmiö on oletettavasti kehittynyt hyvänlaatuisen sentrotemporaalisen epilepsian (BECTS = Bening Epilepsy with Centrotemporal Spikes) eli rolandisen epilepsian pohjalta (Tovia ym. 2011). Alttiutta ja syytä CSWS:n kehittymiselle näissä tapauksissa on yritetty selvittää. Useiden perinteisten epilepsialääkkeiden, erityisesti natriumkanavasalpaajien, on todettu indusoivan ESES-ilmiön kehittymistä ja vaikeutumista, eikä niitä siksi tule käyttää CSWS-epilepsian hoidossa. Niiden roolista myös rolandisen epilepsian hoidossa on keskusteltu, mutta toistaiseksi niitä edelleen käytetään tässä tarkoituksessa. Ainakin karbamatsepiinin,

fenytoiinin, fenobarbitaalin (Snead ja Hosey 1985, Perucca ym. 1998), topiramaatin, lamotrigiinin (Caraballo ym. 2014) sekä okskarbatsepiinin (Pavlidis ym. 2015) on todettu joillain potilailla pahentavan ESES-tilannetta tai edesauttavan sen syntyä paikallisalkuista epilepsiaa sairastavilla potilailla. Mekanismi ei kuitenkaan ole tiedossa eikä ole pystytty arvioimaan, mitkä syyt aiheuttavat ESES:n pahenemisen ja syntymisen osalla potilaista.

1.4. Lääkehoito

HUS:ssa vuonna 2017 päivitetyn CSWS:n Tutkimus-, hoito- ja seurantaohjeistuksen (alkuperäinen Liite 1, päivitetty Liite 2.) mukaan hoidon ensisijaisena tavoitteena on lapsen kehityksen taantumisen pysäyttäminen ja kehityksen vauhdittaminen. Lisätavoitteina ovat käytöshäiriöiden väheneminen sekä epilepsiakohtausten väheneminen tai jopa loppuminen. ESES-ilmiö häviää murrosiässä itsestään aivojen kehityksen edetessä, joten itsessään ESES-ilmiön katoaminen ei ole tavoitteena, mutta sen rajoittuminen pienemmälle aivoalueelle tai häviäminen kuitenkin korreloi hoidon tehoon. (Metsähonkala ym. 2017).

CSWS:n hoidossa joudutaan yleensä kokeilemaan useita erilaisia lääkkeitä hoitovasteen saavuttamiseksi. Lääkkeen hoitovaste arvioidaan muutaman kuukauden kuluttua lääkkeen aloituksesta. Vastetta on vaikea määritellä, sillä EEG-löydös harvoin häviää potilailta kokonaan ja relapseja esiintyy usein. Eri tutkimuksissa käytetään erilaisia määritelmiä lääkehoidon tehon arvioimiseksi, mutta valitettavasti määritelmiä ei aina ilmoiteta, mikä vaikeuttaa tutkimusten tulosten vertailua toisiinsa. Inutska ym. muun muassa ovat määritelleet lääkehoidon tehokkaaksi, mikäli diffuusit piikkiaallot hävisivät tai ESES kokonaisuudessaan hävisi aivosähkökäyrästä vähintään kuukauden ajaksi (Inutska ym. 2006). Useiden viimeaikaisten tutkimusten perusteella näyttäisi siltä, että hoitovastetta voitaisiin arvioida EEG:stä piikkien amplitudin muutoksen perusteella (Peltola ym. 2011).

Lääkeresistenttiys yleisesti epilepsioiden hoidossa määritellään kahden adekvaatin tarkkaan valitun antiepileptisen lääkekokeilun epäonnistumisena joko monoterapiana tai kombinaatiohoidolla (Kwan ym. 2010). Epäonnistumisella tässä tarkoitetaan, ettei saavuteta vähintään 12 kuukautta kestävästä kohtauksettomuudesta. CSWS-potilaiden joukossa edellä mainitulla määritelmällä hoitoresistenttejä on hyvin suuri osa potilaista, mutta toisaalta ESES-ilmiö ja täten kohtaukset poistuvat itsestään murrosiässä yleensä 16. ikävuoteen mennessä. Myös hoidon tavoitteet CSWS-epilepsian kohdalla painottuvat

neuropsykiatristen häiriöiden estoon ja kognitiivisen kehittymisen turvaamiseen eivätkä niinkään ensisijaisesti kohtauksettomuuteen. Luultavasti tämän vuoksi Liukkonen ym. ovat määrittäneet tutkimuksessaan lääkeresistenteiksi ne potilaat, joiden EEG-tilanne ei ollut parantunut neljän tai useamman antiepileptisen lääkeainekokeilun jälkeen (Liukkonen ym. 2010). Tutkimuksessamme lääkehoidolle resistenteiksi laskettiin ne, joille on kokeiltu tai harkittu muita hoitomuotoja.

Lääkehoidon suosituksissa ollaan siirtymässä perinteisistä ja uusista antiepileptisistä lääkkeistä kohti bentsodiatsepiinien ja etosuksimidin laajempaa käyttöä (Caraballo ym. 2013). Aiemmin valproaatin käyttö on kuitenkin ollut suosittua ja koettu tehokkaaksi 47 %:lla potilaista (Inutsuka ym. 2006). Myös Suomessa valproaattia käytetään ensilinjan lääkkeenä, mutta monoterapian teho on kuitenkin Liukkonen ym. tutkimuksissa ollut heikko hoitotasolla (yli 600 umol/l) pysymisestä huolimatta, sillä yksikään potilaista ei reagoinut pelkkään valproaattihoitoon (Liukkonen ym. 2010). Liukkosen ja työtovereiden tutkimuksessa toisen linjan terapiana käytetty valproaatin ja etosuksimidin yhdistelmä osoittautui 18 %:lla potilaista toimivaksi ja Inutsukan ja työtoverien tutkimuksessa 43 %:lla. Erilaisista tehon määritelmistä ja potilasaineiston heterogeenisyydestä johtuen eri tutkimukset eivät ole suoraan verrattavissa toisiinsa. Lamotrigiiniin, topiramaatin ja etosuksimidin käytössä ei ole nähty erityisemmin tehoa, mutta sultiaami osoittautui joidenkin potilaiden (17 %) kohdalla toimiviksi (Kramer ym. 2009). Myös levetirasetamilla on havaittu olevan tehoa joillain potilailla (Atkins & Nikanorova 2011), vaikka Liukkosen ja työtoverien tutkimuksessa sen teho osoittautuikin pettymykseksi. Kaikkien näiden lääkkeiden tehon kunnollista määrittämistä varten tarvittaisiin laajoja tapauskontrolloituja tutkimuksia. Antiepileptiset lääkkeet yksinään tai kombinaatioina tehoavan kuitenkin vain alle puolilla potilaista, minkä vuoksi tarvitaan myös muita hoitovaihtoehtoja (Katsasusartikkeli, Van Den Munckhof ym. 2015).

Van Den Munckhofin ja työtoverien laatimassa 575 potilasta kattavassa katsausartikkelissa muita epilepsialääkkeitä tehokkaammiksi lääkehoitomuodoiksi osoittautuivat bentsodiatsepiini- (68 %) ja kortikosteroidihoidot (81 %). Kortikosteroidihoito voidaan toteuttaa joko suonensisäisesti tai suun kautta ja usein hoidot ovat pitkäaikaisia korkein annoksin (Buzatu ym. 2009). Tähän hoitomuotoon kuitenkin liittyy monia erityisesti potilaan painoon ja luuston kehitykseen liittyviä haittavaikutuksia, minkä vuoksi sitä käytetään harvoin ensisijaisena hoitona. Bentsodiatsepiineja voidaan käyttää CSWS:n hoidossa noin 5–7 päivän mittaisina

diatsepaamikuureina (Inutsuka ym. 2006) tai vaihtoehtoisesti jatkuvana hoitona esimerkiksi klobatsaamilla tai klonatsepaamilla (Kramer ym. 2009).

Myös suonensisäisiä immunoglobuliineja on kokeiltu CSWS-epilepsian hoidossa. Tulokset ovat kuitenkin vaihtelevia, hoidot ovat kalliita ja niistä aiheutuu paljon haittoja, minkä vuoksi niiden asema CSWS:n hoidossa on epäselvä. (Fernández ym. 2014).

1.5. Muu hoito

Kun CSWS ei reagoi lääkehoitoon, mutta tilanne olisi saatava hallintaan esim. neuropsykiatristen oireiden vuoksi, harkitaan epilepsiakirurgian mahdollisuutta. Epilepsiakirurgia voidaan suorittaa kallostomiana (aivokurkiaisien katkaisujen), hemisfärötomiana tai lobaarisena tai fokaalisena resektiona (Peltola ym. 2011). Läheskään kaikki potilaat eivät sovellu epilepsiakirurgialla hoidettavaksi, ja laajoja tutkimuksia kirurgisen hoidon tehosta CSWS:n hoidossa on tehty vähän. Näyttäisi kuitenkin siltä, että kirurginen operaatio on tehokas hoitokeino ja jopa 75–90 % operoitujen potilaiden tilanteista paranee niin kohtausoireiden, EEG:n kuin neuropsykiatristen oireiden osalta (Loddenkemper ym. 2009, Van Den Munckhof ym. 2015). Operaation jälkeen tapahtuu edistymistä myös kognitiivisessa kehittämisessä (Peltola ym. 2011)

Mikäli potilaalle ei ole mahdollista tehdä resektiota tai hermoratojen irtikytkemistä (kallostomia ja hemisfärötomia), voidaan kokeilla kiertäjähieron aktivoijan (VNS = vagus nerve stimulator) asentamista. Kiertäjähieron stimuloijaa on käytetty onnistuneesti yleistyviä kohtauksia aiheuttavien lapsuusajan epilepsioiden hoitoon, mutta näyttöä CSWS:n hoidossa ja kognitiivisten taitojen kehittymisen edistymisestä on toistaiseksi melko vähän (Peltola 2014).

Myös ketogeenistä dieettiä, jossa ruokavalio sisältää runsaasti rasvaa, vähän hiilihydraatteja ja tarpeeksi proteiineja, on käytetty vaikeiden epilepsioiden hoidossa kohtausten vähentämiseksi jo lähes vuosisadan ajan. Ensimmäisen kerran tehoa CSWS:n hoidossa tutkittiin vuonna 2009. Tuolloin dieetin nähtiin kohtalaisesti vähentävän ESES-ilmiötä aivoissa ja yhdellä potilaalla ilmiö katosi jopa kokonaan. Kognitiiviseen kehitykseen ei kuitenkaan nähty parantuneen, mutta seuranta-aika oli toisaalta lyhyt ja näin ollen päätelmien tekeminen ei ole kovin luotettavaa. (Nikanorova ym. 2009). Myöhemmin on kuitenkin saatu parempia tuloksia ketogeenisen dieetin tehosta myös kognitiivisen kehityksen suhteen ja dieetin kombinointi steroidihoitoon on osoittautunut tehokkaaksi myös kognitiivisten taitojen osalta (Ville ym. 2015). Toisaalta potilaat, joille

dieetti aloitetaan, täytyy valita tarkkaan. Ketoosin saavuttaminen täytyy olla mahdollista niin kotona kuin koulussakin ja kesken jätetty tai huonosti toteutettu dieetti voi viivästyttää potilaalle sopivan hoitomuodon löytymistä (Reyes ym. 2015).

2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tutkimuksen tavoitteena on koota yhteen Tyksissä kerätty kokemus CSWS:n etiologiasta ja hoidosta. CSWS on hyvin heterogeeninen epilepsia, jossa samat hoidot eivät toimi kaikilla potilailla ja siksi kansainvälistä konsensusta tai yleisesti hyväksytyjä hoito-ohjeita ei ole olemassa. Tavoitteena tässä tutkimuksessa oli verrata Tyksin potilasaineistoa HUS:ssa tehtyyn laajempaan tutkimukseen (Liukkonen ym. 2010) ja maailmalla tehtyihin tutkimuksiin, erityisesti Van Den Munckhofin ja työtovereiden kokoamaan katsausartikkeliin (Van Den Munckhof ym. 2015) ja analysoida, vastaako meidän potilasaineistomme muualla esitettyjä hypoteeseja etiologisten tekijöiden ja eri hoitomuotojen suhteen. Erityisesti haluamme selvittää, tukevatko havainnot Tyksin potilasaineistosta hypoteesia aivokuoren kehityshäiriöiden, talamusvaurioiden ja hydrokefaluksen merkityksestä CSWS:n puhkeamiselle. Arvioimme myös, näkyykö potilasaineistossamme ESES-ilmiötä indusoivien antiepileptisten lääkkeiden vaikutus ja millaista lääkehoitoa potilaamme ovat CSWS-diagnoosin jälkeen saaneet.

Keskittymällä hoidon päälinjoihin, etiologisiin tekijöihin sekä taudin vaikutuksiin keräsimme tietoa myös potilaiden ja perheiden informoimiseksi. Laajemmassa mittakaavassa tavoitteena on pohtia, miten tätä lapsen kehitykselle vaarallista tautia voitaisiin jatkossa hoitaa paremmin ja miten tauti voitaisiin havaita aiemmin ja näin tehokas hoito pääsisi alkamaan mahdollisesti jo ennen neuropsykiatristen oireiden ilmaantumista.

3. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimus toteutettiin retrospektiivisenä tutkimuksena. Potilasaineisto poimittiin elektronisesti Tyksin sairaskertomusarkiston hoitoilmoitusrekisteristä diagnoosinumeron G40.80 perusteella. Mukaan otettiin potilaat, jotka olivat syntyneet välillä 1.1.1989–31.12.2016 ja olivat täten alle 17-vuotiaita seuranta-aikanamme vuosina 2006–2016. Diagnoosinumero G40.80 tuli olla kirjattuna potilaan tietoihin välillä 1.1.2006–31.12.2016. Näillä kriteereillä kerätty aineisto oli laajuudeltaan 37 potilasta, kun alkuperäinen arvio oli noin 50 tapausta.

Potilaiden diagnoosit käytiin yksitellen läpi ja tarkistettiin CSWS-ilmion kriteerien täyttyvän EEG:n perusteella. Osalla potilaista, joille oli kirjattu diagnoosinumero G40.80, ei EEG-lausuntojen ja potilassairauskertomusten perusteella pystytty varmistamaan CSWS:ää taikka ESES-ilmiotä. Nämä potilaat jätettiin ulkopuolelle lopullisesta aineistosta. Tarkistuksen jälkeen aineiston koko pieneni huomattavasti, 19 tapaukseen. Kliinisen neurofysiologian omia EEG-tilastoja tutkimalla löytyi vielä kolme potilasta, joilla CSWS oli diagnosoitu aivosähkökäyrästä seurantavälillämme.

Tietoja kerätessä eteen tuli potilaita, joiden hoitovastuu oli ollut suurimman osan seurantavälillämme muualla tai jotka olivat saaneet CSWS-diagnoosin vasta myöhään vuonna 2016. Näin ollen jätimme analysoinnista pois tapaukset, jotka ehtivät olla Tyksissä hoidossa alle vuoden diagnoosihetkestä ja ne, joiden hoitovastuu oli pääosin muualla ja ehtivät olla Tyksissä hoidossa alle 1,5 vuotta. Edellä mainituissa tapauksissa ei olisi saatu kattavaa kokonaiskuvaa taudin etenemisestä eikä hoidon toteutuksesta. Lopullinen aineisto koostui 17 potilaasta. Sukupuolijakauma aineistossa oli tasainen, M:N = 8:9.

Tutkimusaineiston keruu suoritettiin retrospektiivisesti kajoamatta potilaisiin tai edes tapaamatta heitä. Eettisen toimikunnan lupaa ei sen vuoksi haettu. Lupa tutkimukseen saatiin Lasten ja nuorten klinikan johdolta ja Kliinisen laitoksen johtajalta, T139/2017. Potilaskertomuksista kerättiin tiedot etiologiasta aivosähkökäyrien, aivojen magneettikuvauslausuntojen, geneettisten tutkimusten ja anamnestisten tietojen perusteella. Lisäksi kerättiin tietoa liitännäisistä neurologisista sairauksista, oireiston laadusta, hoidon toteutuksesta ja kognitiivisen tason kehityksestä lastenneurologian ja psykologian näkemyksistä. Potilastekstejä käytiin läpi myös ajalta ennen seuranta-aikaa muun muassa etiologian ja tarkan diagnoosiajan selvittämiseksi. Kognitiivisen tason kehittyminen arvioitiin viisiportaisella asteikolla ikätasoiseksi (0), lievästi alentuneeksi (-1), selvästi alentuneeksi (-2), heikoksi (-3) tai erittäin heikoksi (-4). Lähtötaso arvioitiin ennen diagnoosia tai 3 kk:n sisällä diagnoosihetkestä tehdyn neuropsykologisen tutkimuksen perusteella. Kognitiivinen suoriutuminen arvioitiin uudelleen 1–9 vuoden kuluttua toteutetun toisen psykologin arvion avulla. Pyrkimyksenä oli 2–3 vuoden seurantaväli, mutta kaikkien potilaiden kohdalla seurantakäyntejä ei ollut ollenkaan tai väli oli hyvin pitkä. Näissä tapauksissa kognitiivinen kehitys oli ollut alusta asti vähintään heikko tai vaihtoehtoisesti pysynyt lähes ikätasoisena koko ajan.

Aivojen magneettikuvat (MRI) analysoitiin uudelleen neuroradiologi Jari Karhun toimesta. Suuret anomaliat (major malformation) sisälsivät mm. migraatiohäiriöt kuten

polymikrogyriaan ja hydrokefalukseen. Pienet anomaliat (minor malformation) sisälsivät corpus callosumin hypoplasian, lievän ventrikkelidilataation ja lievän yleisen aivoatrofian. Erityistä huomiota kiinnitettiin talamusseudun analysoimiseen.

Aineiston analysointiin ja kuvaajien luomiseen käytettiin Microsoft Excel -sovellusta. Tuloksia verrattiin aiemmin tehtyihin tutkimuksiin (Liukkonen ym, 2010, Van Den Munckhof ym, 2015) ilman tilastotieteellistä käsittelyä.

4. TULOKSET

4.1. Etiologia

ILEA:n luokittelun mukaisesti potilaidemme CSWS:n taustalla oli rakenteellinen tekijä kahdeksalla (47 %), geneettinen tekijä kahdella (12 %), infektiota ja metabolista syytä ei kenelläkään (0 %) ja kuudella (35 %) syy jäi potilastietojen varassa tuntemattomaksi tai luokittelun ulkopuoliseksi. Yhdellä potilaalla (6 %) taustalla näytti olevan sekä geneettisiä että rakenteellisia tekijöitä. (Kuva 1.)

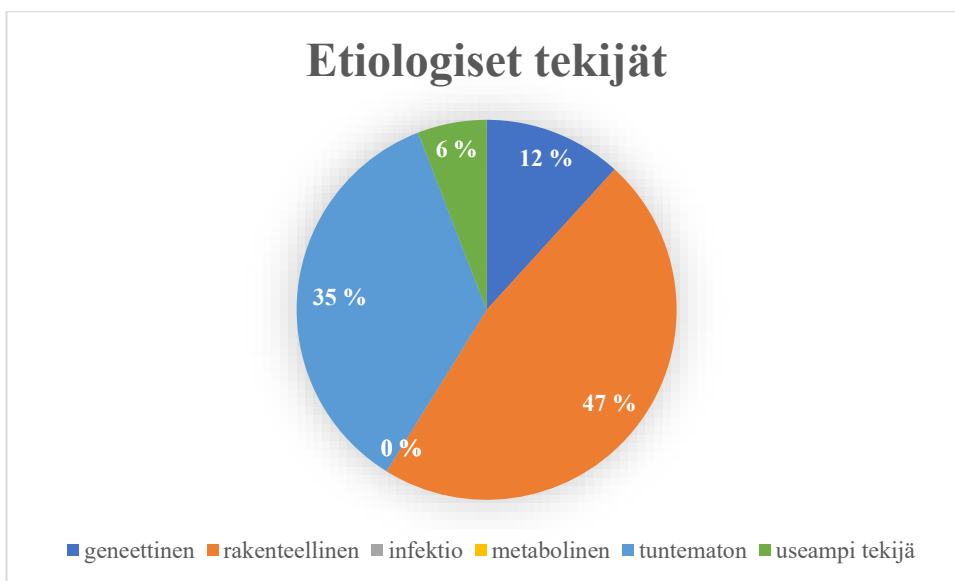
Diagnoosihetkellä otettujen MRI-kuvien lausuntojen pohjalta CSWS:n puhkeamisen selittävä major malformation löytyi yhdeksältä (53 %) potilaalta, merkityksettömäksi arvioitu minor malformation kahdelta (12 %) ja MRI oli lausunnon pohjalta normaali kuudella (35 %) potilaalla. Rakenteelliset muutokset jakaantuivat hemorragiamuutoksiin (3), leukomalasiaan (3), polymikrogyriaan (2), corpus callosumin vaurioihin (2) sekä talamuksen vaurioihin (Taulukko 1.). Osalla potilaista oli useampi rakenteellinen muutos. Alkuperäisten MRI-lausuntojen pohjalta talamuksen muutoksia oli kahdella potilaalla, mutta uudelleentarkastelussa talamusvaurio löytyi vielä viideltä muulta potilaalta. Talamusvaurioita ei kuitenkaan löytynyt uudella arviolla aiemmin normaaleiksi tulkittujen ja siten etiologialtaan tuntemattomaksi jääneiden kuvista.

Aineistossamme vain kahdella ei ollut mitään liitännäistä sairautta. Kuudella (35 %) oli CP-vamma (cerebral palsy), viidellä (29 %) esiintyi paikallisalkuista epilepsiaa ennen CSWS-diagnoosia ja kolmella (18 %) oli kromosomihäiriö. Vain kolmen potilaan suvussa esiintyi epilepsiaa ja näistä kaikki olivat toisen asteen sukulaisilla. Kolmella diagnoosi täsmentyi Landau-Kleffnerin syndroomaksi. Aineiston CSWS-epilepsiat jakautuivat tyypiltään paikallisiin (10 kpl, 59 %), bilateraalisiin paikallisiin (3 kpl, 18 %) ja yleistyneisiin (4 kpl, 24 %).

Potilaista yhdeksällä (53 %) oli sikiöaikaan tai syntymään liittyneitä vaikeuksia. Näistä neljä oli prenataalisia, kolme perinataalisia ja kaksi postnataalisia. Prenataaliset häiriöt

johtivat ennenaikaiseen synnytykseen hepatogestoosin, sikiöaikaisen aivoverenvuodon, istukan vajaatoiminnan sekä sikiön tilan heikkenemisen vuoksi. Perinataaliset ongelmat ilmenivät syntymäasfyksiana kahdella potilaalla ja syntymävaiheessa todettuna aivoinfarktina yhdessä tapauksessa. Postnataalisista tapauksista toisella oli vastasyntyneen aivoverenvuodosta aiheutunut hydrokefalus ja toisella varhaisvaiheen hypoglykemia ja sepsisepäily. Hydrokefalus oli yhteensä kahdella potilaalla (12 %).

Ennen CSWS-diagnoosia epilepsiaa sairastaneista seitsemällä (70 %) oli paikallisalkuinen epilepsia ja näistä ainakin kahdella paikallisalkuinen epilepsia luokiteltiin tarkemmin rolandiseksi. Paikallisalkuista epilepsiaa sairastaneista kaikki saivat natriumkanavasalpaajiin kuuluvia epilepsialääkkeitä ennen CSWS:n diagnosointia. Kolmesta muuta epilepsiaa sairastaneesta vain yksi sai kyseisiä lääkkeitä. Natriumkanavasalpaajista käytössä olivat okskarbatsepiini ja lamotrigiini sekä yksittäisillä potilailla fosfenytoini, karbamatsepiini ja lakosamidi. Na-kanavan salpaajien lisäksi käytössä oli myös valproaattia yhdeksällä, levetirasetaamia kahdella, tsonisamidi yhdellä ja klobatsaamia yhdellä potilaalla.



Kuva 1. Etiologiset tekijät. CSWS:n taustalla oli rakenteellinen tekijä 47 %:lla, geneettinen tekijä 12 %:lla ja tekijä oli tuntematon 35 %:lla. Useampi etiologinen tekijä oli 6 %:lla. Infektioita tai metabolistaa taustaa ei todettu kenelläkään.

Potilas/sukupuoli	Liitännäiset sairaudet	ESES-tyyppi	Etiologia (MRI-löydös)
1M	spastinen tetrapleginen CP-vamma	paikallinen	rakenteellinen (bilat. talamusten hypoplasia, hemorragiaa, hypoplastinen corpus callosum), syntymäasfyksia
2M	ataktinen CP-vamma	paikallinen	rakenteellinen (leukomalasia)
3N	paikallisalkuinen epilepsia, ataktinen CP-vamma	paikallinen	rakenteellinen (leukomalasia, corpus callosumin hypoplasia, talamusten hypoplasia), sikiöaikainen aivoverenvuoto ja hydrokefalus
4N		yleistyvä	rakenteellinen (talamusten hemosideroosi, hemorragia), hydrokefalus
5N	paikallisalkuinen epilepsia	paikallinen	rakenteellinen (polymikrogyria, vas. talamuksen epäselvä muutos)
6N	hemipleginen CP-vamma	paikallinen	rakenteellinen (talamusten hypoplasia, corpus callosumin hypoplasia, enkefalomalasia), syntymävaiheen aivoinfarkti
7M	paikallisalkuinen epilepsia, hemipleginen CP-vamma	yleistyvä	rakenteellinen (polymirkogyyria, oik. talamuksen hypoplasia)
8M	spastinen/ataktinen dipleginen CP-vamma	bilateraalinen paikallinen	rakenteellinen (oik. talamuksen hypoplasia, leukomalasia, hemosideroosi), istukan vajaatoiminta
9M	kromosomi 16 deleetio	LKS, yleistyvä	geneettinen ja rakenteellinen (hemosideriinikertymät)
10N	Mowat-Wilsonin sdr	bilateraalinen paikallinen	geneettinen (corpus callosum hieman ohut)
11N	kromosomi 15:n mosaikismi, Lennox Gastraut -epilepsia	yleistyvä	geneettinen (norm)
12M	paikallisalkuinen epilepsia	paikallinen	tuntematon (norm)
13N		LKS, bilateraalinen paikallinen	tuntematon (norm)
14M		LKS, paikallinen	tuntematon (norm)
15M	paikallisalkuinen epilepsia, autismin kirjon häiriö	paikallinen	tuntematon (norm)
16N	paikallisalkuinen epilepsia	paikallinen	tuntematon (normaalivariaatioon lukeutuva epäsymmetrinen paksu gyrus)
17N	paikallisalkuinen epilepsia	paikallinen, kaksi fokusta	tuntematon (norm)

Taulukko 1. Potilaiden liitännäiset sairaudet, ESES-ilmiön tyyppi ja etiologia (suluissa MRI-löydös) koottuna taulukkoon.

4.2. Taudin eteneminen

Ensimmäinen epileptinen kohtaus todettiin keskimäärin 5,5 vuoden ikäisenä (vaihteluväli 1,4–12 vuotta). CSWS-epilepsia todettiin keskimäärin 6,2 vuoden ikäisenä (vaihteluväli 1,9–12,8 vuotta). Keskimäärin ensimmäisestä epileptisestä kohtauksesta CSWS-diagnosiin meni 0,6 vuotta eli 7,2 kuukautta (vaihteluväli 0–1,6 vuotta).

CSWS-diagnoosihetkellä tai sitä ennen tehtyjen psykologin toteuttamien kognitiivisten tutkimusten mukaan yhdeksässä tapauksessa kognitiivinen taso oli normaali tai vain lievästi alentunut. Neljällä potilaalla kognitiivinen taso oli selvästi alentunut ja neljällä valmiiksi jo erittäin heikko. Keskimäärin kognitiivinen taso laski seurantavälillä CSWS:n toteamisen jälkeen 1,6 yksikköä (jaottelu 0, -1, -2, -3, -4). Neljässä tapauksessa kognitiivinen taso ei laskenut seurantavälillä, mutta näissä kaikissa lähtötilanne oli jo erittäin heikko (-4). Seurantaväli oli keskimäärin 3,4 vuotta (vaihteluväli 1–9 vuotta). Viimeisimmissä testeissä kymmenellä potilaalla oli erittäin heikko kognitiivinen taso, kahdella heikko, kahdella selvästi alentunut ja kahdella potilaalla kognitiivinen taso oli pysynyt vain lievästi alentuneena. Yhdelle potilaalle ei ollut tehty kontrollitestejä Tyksissä, joten hänen tilannettaan ei voitu arvioida.

Kaikille potilaille oli kirjattu sairauden edetessä F-diagnooseja. Tarkempaa analyysia F-diagnoosilla ilmaistavan kognitiivisen tason ja käytöshäiriön luonteen suhteen ei tehty. Potilaista yhdeksällä (53 %) F-diagnosi oli kirjattu jo ennen CSWS-diagnosia. Keskimäärin seurantavälillä oli kirjattu 3,5 F-diagnosia (vaihteluväli 1–7). Sairauskertomustiedot vahvistavat CSWS:n tyypilliseen kliiniseen kuvaan kuuluneet kognitiiviset ja käytösoireet aineiston potilailla.

Seuranta-ajan lopussa potilaista kymmenen oli täyttänyt kuusitoista vuotta. Näistä potilaista yhdeksällä oireet ja EEG:n ESES-ilmiö olivat parantuneet. Yhdellä potilaalla epileptiset kohtaukset ja ESES-ilmiö jatkuivat. Kognitiivista vaikutusta tämän tapauksen kohdalla ei kuitenkaan voitu arvioida jo ennestään erittäin heikon kognitiivisen tason vuoksi.

4.3. Lääkehoito

Antiepileptisistä lääkkeistä useimmiten käytössä olivat yleisyysjärjestyksessä valproaatti, sultiaami, etosuksimidi ja levetirasetaami. Lisäksi tsonisamidia, topiramaattia, lakosamidia, lamotrigiinia, rufinamidia ja fenobarbitaalia käytettiin yksittäisissä tapauksissa. Bentsodiatsepiineistä klobatsaami oli toiseksi yleisin kokeiltu lääke ja

diatsepaamia kokeiltiin kahdella potilaalla. Vain yhdelle potilaalle kokeiltiin kortikosteroidihoitoa. Risperidonia käytettiin käytösoireiden hoitoon yhdellä potilaalla.

Valproaatti oli kaikkien potilaiden kohdalla ensimmäinen lääkevaihtoehto joko yksinään tai muihin lääkkeisiin yhdistettynä. Se ei kuitenkaan jäänyt yhdenkään potilaan kohdalla ainoaksi lääkkeeksi huolimatta korkeahkosta tavoitellusta seerumipitoisuudesta. Polyterapiassa valproaatti yhdistettiin eniten klobatsaamin, toiseksi eniten etosuksimidin ja kolmanneksi eniten sultiaamin kanssa. Kaiken kaikkiaan lääkkeitä yhdisteltiin yksilöllisesti 25:llä eri polyterapiavaihtoehdolla. Yhdistelmistä vain yhdessä ei ollut valproaattia. Tällöin potilasta hoidettiin levetirasetaamin, kortisonin ja tsonisamidin yhdistelmällä. Kyseisellä potilaalla oli hyvin vaikeahoitoinen tauti, johon oli kokeiltu 11 eri lääkeyhdistelmää, joista yksikään ei tehonnut.

Potilaista vain yhtä oli hoidettu alle neljällä lääkkeellä. Tasan neljää lääkeainetta oli kokeiltu kahdeksalle potilaalle, joista kolmelle oli kokeiltu muutakin kuin lääkehoitoa. Kahdeksalle potilaalle oli kokeiltu yli neljä lääkettä. Heistä neljää oli hoidettu myös muilla hoitomuodoilla. Yhden yli neljää lääkettä kokeilleen potilaan kohdalla tilanne parani rufinamidilla, jota ei yleensä käytetä CSWS-epilepsian hoidossa, vaan sen indikaationa olivat kromosomipoikkeavuus ja Lennox-Gastaut-tyyppinen epilepsia.

4.4. Muu hoito

Potilaista yhdeksän kohdalla oli päädytty harkitsemaan tai kokeilemaan myös muita, ei-lääkkeellisiä, hoitomuotoja. Epilepsiakirurgian mahdollisuutta oli pohdittu viiden potilaan kohdalla, joista neljä oli käynyt HUS:ssa epilepsiakirurgisessa arviossa. Näistä kuitenkin vain yhden kohdalla oli päädytty kirurgiseen hoitoon. Tälle potilaalle oli tehty vasen hemisfärotomia, joka oli tehonnut ESES-ilmiöön ja oireisiin. Yhtä potilasta ei lähetetty epilepsiakirurgiseen arvioon, sillä hänellä CSWS-epilepsian taustalla oli polymikrogyria.

Yhden leikkausarvioon lähetetyn potilaan kohdalla päädyttiin asentamaan kiertäjähermostimulaattori (VNS), joka tällä potilaalla osoittautui tehokkaaksi.

Ketogeenistä dieettiä oli kokeiltu kuudelle potilaalle. Näistä kaksi jatkoi sitä suositusten mukaisesti 24 kuukautta, kahta jatkettiin 24 kuukauden jälkeenkin ja kaksi lopetettiin ensimmäisen kahdeksan kuukauden aikana (<1 kk ja 8 kk). Näiden lisäksi ketogeenistä dieettiä tarjottiin yhdelle potilaalle, joka kieltäytyi siitä.

5. POHDINTA

Tutkimusaineistossa aivojen rakenteelliset muutokset olivat selkeästi yleisimpiä tekijöitä CSWS-epilepsian taustalla. Kahdeksalla (47 %) potilaalla oli havaittavissa magneettikuvissa selkeitä muutoksia. Tyksissä hoidossa olleiden potilaiden kohdalla rakenteelliset muutokset ovat siis yhtä yleisiä, kuin HUS:ssa tehdyn tutkimuksen (53 %) ja Van Den Munchofin ym. tekemän analyysin (46 %) perusteella voi olettaa (Liukkonen ym. 2010, Van Den Munckhof ym. 2015).

Rakenteelliset muutokset jakoutuivat myös melko samalla tavalla: hydrokefalus oli 12 %:lla, aivokuoren kehityshäiriö eli polymikrogyria 12 %:lla ja talamusvaurio 41 %:lla. Vastaavat prosentit HUS:n aineistossa olivat 16 %, 13 % ja 25 %. Tutkimuksemme potilasaineiston ollessa pieni, eivät tulokset tietenkään ole suoraan vertailukelpoisia. Näyttäisi kuitenkin siltä, että hydrokefaluksen ja aivokuoren kehityshäiriöiden osuus on - pienen aineiston vääristymä huomioon ottaen - samaa luokkaa kuin aiemmissakin tutkimuksissa. Talamusvaurioiden osuus on kuitenkin huomattavasti suurempi. Kyseinen seikka herättää epäilyn aiempaa tietoa suuremmasta talamusvaurioiden roolista CSWS-epilepsian kehittymisessä. Toisaalta suurimmalla osalla talamusvauriopotilaista oli myös muita mahdollisesti selittäviä rakenteellisia muutoksia aivoissa, joten juuri talamuksen merkitys näillä tiedoilla jää avoimeksi. Joka tapauksessa jatkossa jokaisen CSWS-potilaan kohdalla olisi hyvä kiinnittää erityistä huomiota MRI-kuvassa talamukseen. Tulostemme perusteella tulisi tutkia lisää talamuksen merkitystä CSWS:ssä.

Kuudesta ennen CSWS-diagnoosia paikallisalkuista epilepsiaa sairastaneesta neljällä ei ollut rakenteellista tai muuta selvää etiologista tekijää. Jokainen heistä oli ennen CSWS-diagnoosia saanut ESES-ilmiötä indusoiviksi ajateltuja epilepsialääkkeitä, kuten lamotrigiinia tai okskarbatsepiinia. Aiempien tutkimusten valossa on mahdollista, että näissäkin tapauksissa paikallisalkuisen epilepsian lääkehoito olisi CSWS:n puhkeamiseen myötävaikuttanut (Pavlidis ym. 2015) ja tukee näkemystä, että natriumkanavalääkkeitä ei suositella riski-iässä oleville lapsipotilaille.

Lähes kaikille (16/17) potilaille oli kokeiltu vähintään neljää eri lääkettä seuranta-aikana. Liukkonen ym. tutkimuksessa vain 50 % potilaista oli saanut näin monta lääkettä ja siten luokiteltu heidän tutkimuksessaan hoitoresistenteiksi. Valproaattia yksinään on käytetty perinteisesti ensisijaisena lääkkeenä. Kuitenkin sekä HUS:n että Tyksin aineistosta nähdään, ettei yksikään potilas ole saanut hoitovastetta pelkälle valproaatille. Kuten aiemmissakin tutkimuksissa on todettu, CSWS reagoi paremmin bentsodiatsepiineille

kuin muille epilepsialäkkeille. Klobatsaamin yhdistäminen valproaattiin onkin tästä syystä ollut eniten käytössä. Kortikosteroidihoitojen merkitys jää tutkimuksessamme arvoitukseksi, sillä vain yhdelle potilaalle oli kokeiltu kortikosteroidihoitoa. Hyvien maailmaanlaajuisten kokemusten perusteella voisi ajatella, että haitoista huolimatta kortikosteroidihoitoa kannattaisi mahdollisesti kokeilla useammillakin potilailla (Van Den Munckhof ym. 2018).

Epilepsiakirurgia-arvioon ohjattiin vain viisi huonosti lääkehoitoon vastaavista potilaista ja vain yhden kohdalla kirurgia osoittautui mahdolliseksi vaihtoehdoksi. Van Den Munckhofin katsauksessa jopa 80 % kirurgialla hoidetuista potilasta sai suotuisan vasteen niin EEG-muutosten kuin kognitiivisen kehityksen suhteen. Hyvät kokemukset maailmalta herättävät ajatuksen, pitäisikö mahdollisesti epilepsiakirurgista hyötyviä rakenteellisen poikkeavuuden omaavia potilaita tarjota epilepsiakirurgia-arvioon jo aiemmassa vaiheessa kognitiivisen kehityksen turvaamiseksi. Tietysti monen kohdalla kirurgia ei ole vaihtoehto ja sen vuoksi muitakin hoitoja tulee kehittää ja tutkia. Myös ketogeeninen dieetti oikein toteutuneena on vaikeudestaan huolimatta hyväksi koettu hoito, jota voi pitää hyvänä vaihtoehtona lääkehoidolle vastaamattomilla potilailla.

Vaikka CSWS onkin harvinainen epilepsiatyyppi, pitäisi sen huonon kognitiivisen ennusteen vuoksi hoitoa pystyä kehittämään jatkossa. Tähän vaadittaisiin laajempia tapaus-verrokki-tutkimuksia, mutta pienten potilasmäärien ja pitkien seuranta-aikojen vuoksi se on haasteellista. Selkeät maailmanlaajuiset määritelmät hoidolle vastaamiselle ja hoitoresistenttitydelle edistäisivät myös luotettavamman ja toisiinsa vertailukelpoisemman tutkimuksen tekemistä. ILAE on kehittämässä CSWS:n kansainvälisiä hoitosuosituksia, mutta ne eivät olleet saatavilla tämän tutkimuksen loppuun mennessä. Tällaiset kansainväliset hoitosuositukset ovatkin tervetulleita, sillä CSWS:n harvinaisuuden vuoksi optimaalisen hoidon kehittäminen yksittäisessä Suomen kokoisessa maassa on hankalaa.

LÄHTEET

- Agarwal, Rajkumar, Ajay Kumar, Vijay N. Tiwari ja Harry Chugani. (2016). “Thalamic Abnormalities in Children with Continuous Spike-Wave during Slow-Wave Sleep: An F-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Perspective.” *Epilepsia* 57 (2): 263–71.
- Arkilo, Dimitrios, Orrin Devinsky, Basanagoud Mudigoudar, Susana Boronat, Melanie Jennesson, Kenneth Sassower, Okeanis Eleni Vaou, ym. (2016). “Electroencephalographic Patterns during Sleep in Children with Chromosome 15q11.2-13.1 Duplications (Dup15q).” *Epilepsy and Behavior* 57: 133–36.
- Beaumanoir A. The Landau–Kleffner syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, second ed. London: John Libbey, 1992:231–243
- Ben-Zeev, Bruria, Sara Kivity, Yehuda Pshitizki, Nathan Watemala, Nathan Brand, ja Uri Kramer. (2004). “Congenital Hydrocephalus and Continuous Spike Wave in Slow-Wave Sleep - A Common Association?” *Journal of Child Neurology* 19 (2): 129–34.
- Bureau M. ‘Continuous spikes and waves during slow sleep’ (CSWS): definition of the syndrome. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. *Continuous spikes and waves during slow sleep/electrical status epilepticus during slow sleep: acquired epileptic aphasia and related conditions*. London: John Libbey; 1995. p. 17–26.
- Buzatu, M., Bulteau, C., Altuzarra, C., Dulac, O., & Van Bogaert, P. (2009). Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia*, 50(SUPPL. 7), 68–72.
- Caraballo, Roberto Horacio, Natalia Cejas, Noelia Chamorro, María C. Kaltenmeier, Sebastian Fortini, ja Ana María Soprano. (2014). “Landau-Kleffner Syndrome: A Study of 29 Patients.” *Seizure* 23 (2): 98–104.
- Caraballo, Roberto Horacio, Pierangelo Veggiotti, María C. Kaltenmeier, Elena Piazza, Beatriz Gamboni, María Francisca Lopez Avaria, Daniel Noli, Javier Adi, and Ricardo Cersosimo. 2013. “Encephalopathy with Status Epilepticus during Sleep or Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep Syndrome: A Multicenter, Long-Term Follow-up Study of 117 Patients.” *Epilepsy Research* 105 (1–2): 164–73.
- Deonna T, Roulet E. Acquired epileptic aphasia (AEA): definition of the syndrome and current problems. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. *Continuous spikes and waves during slow sleep/electrical status epilepticus during slow sleep: acquired epileptic aphasia and related conditions*. London: John Libbey; 1995. p. 37–45.
- Despraïries, C., Dozières-Puyravel, B., Ilea, A., Bellavoine, V., Nasser, H., Delanöe, C., & Auvin, S. (2018). Early identification of epileptic encephalopathy with continuous spikes-and-waves during sleep: A case-control study. *European Journal of Paediatric Neurology*.
- Fernández, I. S., Takeoka, M., Tas, E., Peters, J. M., Prabhu, S. P., Stannard, K. M., ... Loddenkemper, T. (2012). Early thalamic lesions in patients with sleep-potentiated epileptiform activity. *Neurology*, 78(22), 1721–1727.

- Fernández, Iván Sánchez, Kevin E. Chapman, Jurriaan M. Peters, Sanjeev V. Kothare, Douglas R. Nordli, Frances E. Jensen, Anne T. Berg ja Tobias Loddenkemper. (2013). “The Tower of Babel: Survey on Concepts and Terminology in Electrical Status Epilepticus in Sleep and Continuous Spikes and Waves during Sleep in North America.” *Epilepsia* 54 (4): 741–50.
- Galanopoulou, A. S., Bojko, A., Lado, F. & Moshé, S. L. (2000). The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain and Development*, 22(5), 279–295.
- Gordon, N. (1997). The Landau-Kleffner syndrome: Increased understanding. *Brain and Development*, 19(5), 311–316.
- Inutsuka, Miki, Katsuhiko Kobayashi, Makio Oka, Junri Hattori ja Yoko Ohtsuka. (2006). “Treatment of Epilepsy with Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep and Its Related Disorders.” *Brain and Development* 28 (5): 281–86.
- Kessi, M., Peng, J., Yang, L., Xiong, J., Duan, H., Pang, N. & Yin, F. (2018). Genetic etiologies of the electrical status epilepticus during slow wave sleep: systematic review. *BMC Genetics* 19:40
- Kramer, U., Nevo, Y., Neufeld, M. Y., Fatal, A., Leitner, Y. & Harel, S. (1998). Epidemiology of epilepsy in childhood: A cohort of 440 consecutive patients. *Pediatric Neurology*, 18(1), 46–50.
- Kramer, Uri, Liora Sagi, Hadassa Goldberg-Stern, Nathanel Zelnik, Andreea Nissenkorn ja Bruria Ben-Zeev. (2009). “Clinical Spectrum and Medical Treatment of Children with Electrical Status Epilepticus in Sleep (ESES).” *Epilepsia* 50 (6): 1517–24.
- Kwan, Patrick, Alexis Arzimanoglou, Anne T. Berg, Martin J. Brodie, W. Allen Hauser, Gary Mathern, Solomon L. Moshé, Emilio Perucca, Samuel Wiebe ja Jacqueline French. (2010). “Definition of Drug Resistant Epilepsy: Consensus Proposal by the Ad Hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies.” *Epilepsia* 51 (6): 1069–77.
- Leal, Alberto, Eulália Calado, José P. Vieira, Carla Mendonça, José C. Ferreira, Hugo Ferreira, Daniel Carvalho, Fátima Furtado, Roseli Gomes ja José P. Monteiro. (2018). “Anatomical and Physiological Basis of Continuous Spike-wave of Sleep Syndrome after Early Thalamic Lesions.” *Epilepsy and Behavior* 78: 243–55.
- Lesca, Gaetan, Gabrielle Rudolf, Nadine Bruneau, Natalia Lozovaya, Audrey Labalme, Nadia Boutry-Kryza, Manal Salmi, ym. (2013). “GRIN2A Mutations in Acquired Epileptic Aphasia and Related Childhood Focal Epilepsies and Encephalopathies with Speech and Language Dysfunction.” *Nature Genetics* 45 (9): 1061–66.
- Ligot, N., Archambaud, F., Trotta, N., Goldman, S., Van Bogaert, P., Chiron, C. & De Tiège, X. (2014). Default mode network hypometabolism in epileptic encephalopathies with CSWS. *Epilepsy Research*, 108(5), 861–871.
- Liukkonen, E., Kantola-Sorsa, E., Paetau, R., Gaily, E., Peltola, M. & Granström, M. L. (2010). Long-term outcome of 32 children with encephalopathy with status epilepticus during sleep, or ESES syndrome. *Epilepsia*, 51(10), 2023–2032.
- Pavlidis, Elena, Guido Rubboli, Marina Nikanorova, Margarethe Sophie Kölmel ja Elena Gardella. (2015). “Encephalopathy with Status Epilepticus during Sleep (ESES) Induced by Oxcarbazepine in Idiopathic Focal Epilepsy in Childhood.” *Functional Neurology* 30 (2): 139–41.

- Peltola, M. (2014). *Electrical Status Epilepticus During Sleep Continuous Spikes and Waves During Sleep*. *Annales Universitatis Turkuensis D 1122*; Turku
- Pérez-Jiménez A1, Colamaria V, Franco A, Grimau-Merino R, Darra F, Fontana E, Zullini E, Beltramello A, Dalla-Bernardina B. (1998) 'Epilepsy and disorders of cortical development in children with congenital cytomegalovirus infection', *Revista de neurologia*, 26(149):42-9
- Perucca, E., L. Gram, G. Avanzini ja O. Dulac. (1998). "Antiepileptic Drugs as a Cause of Worsening Seizures." *Epilepsia* 39 (1): 5–17.
- Praline, Julien, Caroline Hommet, Marie Anne Barthez, Florence Brault, Danièle Perrier, Grégoire Du Passage, Brigitte Lucas, ym. (2003). "Outcome at Adulthood of the Continuous Spike-Waves during Slow Sleep and Landau-Kleffner Syndromes." *Epilepsia* 44 (11): 1434–40.
- Reyes, G., Flesler, S., Armeno, M., Fortini, S., Ariela, A., Cresta, A., ... Caraballo, R. H. (2015). Ketogenic diet in patients with epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep. *Epilepsy Research*, 113, 126–131.
- Sánchez Fernández, Iván, Tobias Loddenkemper, Jurriaan M. Peters ja Sanjeev V. Kothare. (2012). "Electrical Status Epilepticus in Sleep: Clinical Presentation and Pathophysiology." *Pediatric Neurology* 47 (6): 390–410.
- Sánchez Fernández, I., Chapman, K., Peters, J. M., Klehm, J., Jackson, M. C., Berg, A. T. & Loddenkemper, T. (2014). Treatment for continuous spikes and waves during sleep (CSWS): Survey on treatment choices in North America. *Epilepsia*, 55(7), 1099–1108.
- Scheltens-De Boer, M. (2009). Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia*, 50(SUPPL. 7), 13–17.
- O. Carter Snead, III, M.D. ja Lynn C. Hosey, B.S.N. (1985). "Exacerbation of Seizures in Children by Carbamazepine." *The New England Journal Medicine*, no. 313: 916–21.
- Tassinari, C. A., Rubboli, G., Volpi, L., Meletti, S., D'Orsi, G., Franca, M., ... Michelucci, R. (2000). Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. *Clinical Neurophysiology*, 111(SUPPL. 2), 94–102.
- Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Billard C, Bureau M. Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. Eastleigh: John Libbey & Co Ltd; 2002. p. 265—83.
- Tovia, Eliel, Hadassa Goldberg-Stern, Bruria Ben Zeev, Eli Heyman, Nathan Waternberg, Aviva Fattal-Valevski ja Uri Kramer. (2011). "The Prevalence of Atypical Presentations and Comorbidities of Benign Childhood Epilepsy with Centrottemporal Spikes." *Epilepsia* 52 (8): 1483–88.
- Van Den Munckhof, B., Van Dee, V., Sagi, L., Caraballo, R. H., Veggiotti, P., Liukkonen, E., ... Jansen, F. E. (2015). Treatment of electrical status epilepticus in sleep: A pooled analysis of 575 cases. *Epilepsia*, 56(11), 1738–1746.

- Van Den Munckhof, B., De Vries, E. E., Braun, K. P. J., Boss, H. M., Willemsen, M. A., Van Royen-Kerkhof, A., ... Jansen, F. E. (2016). Serum inflammatory mediators correlate with disease activity in electrical status epilepticus in sleep (ESES) syndrome. *Epilepsia*, *57*(2), e45–e50.
- Van Den Munckhof, B., Alderweireld, C., Davelaar, S., van Teeseling, H. C., Nikolakopoulos, S., Braun, K. P. J., & Jansen, F. E. (2018). Treatment of electrical status epilepticus in sleep: Clinical and EEG characteristics and response to 147 treatments in 47 patients. *European Journal of Paediatric Neurology*, *22*(1), 64–71.
- Van Hirtum-Das, M., Licht, E. A., Koh, S., Wu, J. Y., Donald Shields, W. & Sankar, R. (2006). Children with ESES: Variability in the syndrome. *Epilepsy Research*, *70*(SUPPL.1), 248–258.
- Veggiotti, P., F. Beccaria, G. Papalia, C. Termine, F. Piazza ja G. Lanzi. (1998). “Continuous Spikes and Waves during Sleep in Children with Shunted Hydrocephalus.” *Child’s Nervous System* *14* (4–5): 188–94.
- Veggiotti, P., Beccaria, F., Guerrini, R., Capovilla, G. & Lanzi, G. (1999). Continuous spike-and-wave activity during slow-wave sleep: Syndrome or EEG pattern? *Epilepsia*, *40*(11), 1593–1601.
- Ville, D., Chiron, C., Laschet, J. & Dulac, O. (2015). The ketogenic diet can be used successfully in combination with corticosteroids for epileptic encephalopathies. *Epilepsy and Behavior*, *48*, 61–65. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.003>

CSWS-OIREYHTYMÄN LÄÄKEHOITO

18.6.05 Elina Liukkonen, revisio2 5.1.06 Eija Gaily

CSWS määrittely

- jatkuva tai lähes jatkuva (yli 70 %?) unenaikainen joko bilateraalisesti leviävä tai molempien hemisfäärien erillinen tai fokaalinen epileptiforminen purkaus (yön yli VEEG:ssä) ja
- kliiniset oireet, jonkin erityisen kehityksen osa-alueen kehityksen tai koko kehityksen hidastuminen, pysähtyminen/taantuminen, tai käytös-tarkkaavaisuushäiriön paheneminen (anamneesitieto ja neuropsykologinen tutkimus) liittyneenä em. EEG-muutoksiin

Käyttäisin mieluummin termiä epileptinen enkefalopatia, johon liittyy jatkuvaunen aikainen epileptinen status (SES) kuin CSWS, jonka määrittely vaihtelee kirjoittajasta toiseen. Yritetään sitten selvittää mikä se ILAE:n tarkoittama CSWS-epilepsia on. Omien kokemusten ja 36 potilaan hoitovasteen analysoinnin jälkeen ehdotan seuraavaa:

1. Molemmille hemisfääreille leviävä purkaus ja/tai atyyppiset poissaolokohtaukset ja/tai ENM

- valproaatti n. 600 pitoisuuksilla ja etosuksimidi 20–40 mg/kg/vrk
- jos ei tehoa 2–3 kk kuluttua, lisätään klobatsaami 0.5–1mg/kg/vrk (etosuksimidi pois)
- vaihtoehtona klobatsaami valproaatin rinnalle ennen etosuksimidia (yleensä suositeltu käyttöä, ks. esim. ILAE http://ilae-epilepsy.org/Visitor/Centre/ctf/electric_stat_slow_sleep.cfm)
- jos ei tehoa 2–3 kk kuluttua, levetirasetami 40–60mg/kg/vrk, muut lääkkeet pois
- jos ei tehoa, diatsepaami-kuuri, ensin 1(–1.5) mg/kg/vrk 3 annoksena 2 vrk. Jos tästä on selvä apu, jatketaan 0.5–0.75 mg/kg/vrk 2–3 annoksena 2–3 (maks. 4) viikkoa. Asteittain purku, n. 25 % annosvähennys viikon välein.
- Klobatsaami lopetetaan diatsepaamin alkaessa ja aloitetaan tarvittaessa (=yleensä) uudelleen diatsepaamin purun loppuvaiheessa
- jos yo. hoidot eivät tehoa, symptomaattisille kirurgiaharkinta, ei-symptomaattisille prednisoni tai asetatsolamidi tai sultiaami

2. Molempien hemisfäärien erillinen purkaus, ei atyyppisiä poissaolokohtauksia, ei ENM

- Klobatsaami (jos kohtauksia, myös valproaatti)
- jos ei tehoa 2 kk, levetirasetami
- jos ei tehoa 2–3 kk kuluttua, asetatsolamidi tai sultiaami tai diatsepaamikuuri (ks. yllä)

3. Unilateraalinen purkaus

- valproaatti tai klobatsaami
- jos ei tehoa 2–3kk kuluttua, levetirasetami
- jos ei tehoa 2–3kk kuluttua, asetatsolamidi tai sultiaami tai diatsepaamikuuri (ks. yllä)

Tehon mittaus:

- yleisvointi, kohtausten esiintyminen
- unen aikainen EEG, mieluummin yön yli, mutta jos aik. selvät löydökset rutiini-EEG:ssä, voi tästä aloittaa varsinkin, jos oireiden perusteella hoidon teho vaikuttaa huonolta. Diagnostinen tutkimus ja hyvän hoitotuloksen varmistaminen aina VEEG:llä. Hyvä tulos: purkaus ei leviä toiselle hemisfäärille, bilateralisesta tulee unilateraalinen, unilateraalinen ”kutistuu”.
- Neuropsykologin tutkimus

Epilepsia, johon liittyy jatkuva unenaikainen purkaustoiminta (CSWS)

Tutkimus-, hoito- ja seurantaohje

Laatijat:

Liisa Metsähonkala, ayl, HUS lastenneurologia

Maria Peltola, el, HUS, kliininen neurofysiologia

Henri Lehtinen, nps, HUS, lastenneurologia

Tarkastanut: Eija Gaily 28.9.2017

Hyväksynyt: Hannu Heiskala

1. Taustaa ja käsitteitä

Epilepsia, johon liittyy jatkuva unenaikainen purkaustoiminta (ns. CSWS-epilepsia), on harvinaissairaus, jonka tarkkaa esiintyvyyttä tai ilmaantuvuutta ei tunneta. Diagnoosi perustuu EEG-löydökseen ja kognitiivisen kehityksen heikkenemiseen, jonka voidaan katsoa johtuvan epileptiformisesta toiminnasta. Sekä EEG-muutosten että kehityshäiriön määrittämiseen liittyy epävarmuustekijöitä ja vaikeus määrittää selkeää rajaa riittävälle häiriön asteelle. Myöskään kansainvälisessä kirjallisuudessa ei ole pystytty esittämään yksiselitteisesti kriteereitä CSWS-epilepsialle. Tässä ohjeessa esitetyt diagnostiset kriteerit ovat samat kuin yhteiseurooppalaisessa RESCUE-ESES-tutkimuksessa (2014–2017).

CSWS-epilepsian hoidosta ja seurannasta on erittäin vähän kontrolloitua tutkimustietoa. Tämän ohjeen tarkoituksena on antaa tutkimustietoon ja hyväksi havaittuihin käytäntöihin perustuvia suuntaviivoja hoidon toteutukseen. Lisäksi tavoitteena on yhdenmukaistaa CSWS:n diagnostiikkaa ja seuranta tavoitteena nopeuttaa hoitovasteen saavuttamista. On todennäköistä, että CSWS:ssä nopea hoidon aloitus ja hoitovaste on edullisia lapsen jatkokehityksen kannalta. On myös mahdollista, että epilepsian varhaisessa vaiheessa hoito tehoaa paremmin.

Käytettyjä termejä:

- ESES – electrical status epilepticus during sleep. Termiä käytetään ohjeessa EEG-löydöksestä.
- CSWS – continuous spike and wave during sleep. Termiä käytetään tässä ohjeessa epilepsiaoireyhtymästä, johon sisältyvät sekä EEG-löydös että kognitiivinen häiriö.
- SI – piikki-indeksi. Unideprivaatio-EEG:stä SI määritetään 10 min jaksolta (aloittaen mielellään 10 min kuluttua nukahtamisesta): lasketaan niiden sekuntien määrä, joiden aikana esiintyy piikki-/monipiikki-/terävähidasaalto ja lasketaan prosenttiosuus lasketusta ajasta. SI % =

Sekunnit, joissa piikkejä runsaimmin piikittävstä lokaatiosta/600s*100 %.

Yön yli tehtävästä video-EEG:stä SI määritetään validoidulla menetelmällä puoliautomaattisesti ensimmäisen unitunnin ajalta. SI % ilmoitetaan KNF-lausunnossa yön yli tehdyistä rekisteröinneistä ja seurantavaiheen uni-EEG-rekisteröinnistä mutta ei rutiini uni-EEG-rekisteröinneistä.

2. CSWS:n diagnosointivaiheen tutkimukset ja diagnostiset kriteerit

2.1. Diagnoosivaiheen tutkimukset

Epilepsia alkaa harvoin suoraan CSWS-oireyhtymänä, vaan potilaalla on usein ollut muu epilepsiadiagnoosi jo aikaisemmin. CSWS-oireyhtymän epäily voi herätä joko kehityksen ongelmien tai muusta syystä tehdyn EEG-rekisteröinnin löydösten perusteella. Potilailla, joilla on toispuoleinen laaja aivojen kehityshäiriö tai vaurio (kuten arteria cerebri median perinataalinen infarkti tai polymikrogyria), erityisesti jos perinataaliseen vaskulaariseen vaurioon liittyy talamuksen vaurio, on riski CSWS-oireyhtymän kehittymiseen. Heidän kehitysseurannassaan pitäisi pitää mielessä CSWS-oireyhtymän mahdollisuus ja harkita uni-EEG:n tekemistä herkästi. Myös hyvänlaatuinen lapsuusiän paikallisalkuinen epilepsia voi evoloitua CSWS-oireyhtymän suuntaan. Jos hyvänlaatuista lapsuusiän paikallisalkuista epilepsiaa sairastavalla lapsella alkaa esiintyä poissaolokohtausepäilyjä, tiheästi muita kohtauksia tai kehityksen häiriötä, on tarpeen tehdä uni-EEG.

2.1.1. EEG

CSWS-oireyhtymää epäiltäessä potilaalle ohjelmoidaan uni-EEG. Rekisteröinnin tulisi toteutua **neljän viikon kuluessa** epäilyn heräämisestä. Läheteeseen kirjataan epäily CSWS-oireyhtymästä.

Kliininen neurofysiologi arvioi, onko kyseessä todennäköinen ESES (tarkoittaa visuaalisesti arvioituna yli 50 % uniajasta esiintyvää ja leviävää/unitaustan peittävää piikkihidasaaltotoimintaa) ja tällöin ohjelmoidaan koko yön EEG-rekisteröinti, johon ESES-diagnoosi varsinaisesti perustuu. Jos uni-EEG tutkimuksen lausunnosta ei käy ilmi, sopiiko löydös ESES:iin, konsultoidaan lausunnosta Lanun kliinisiä neurofysiologeja.

Yön yli rekisteröinti pyritään **saamaan 6 viikon kuluessa** uni-EEG:stä. Ennen yön yli EEG-rekisteröintiä potilaan lääkityksestä pitäisi purkaa pois karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini ja lamotrigiini. Lääke vaihdetaan joko levetirasetaamiksi tai valproaatiksi (kts lääkehoito).

Koko yön EEG-rekisteröinti voidaan toteuttaa joko

- 1) ambulatorisena EEG-rekisteröintinä (WebLab nro 4908, kirjattava haluttu ajankohta läheteeseen), tai
- 2) video-EEG-rekisteröintinä, erityisesti siinä tilanteessa, kun epäillään potilaalla esiintyvän vähäoireisia valveaikaisia kohtauksia tai yöllisiä kohtauksia. Lähetetään KNF-lehdelle ja lähetetään LKONSEP

osastosihteerille. Video-EEG-rekisteröinti toteutetaan HUS video-EEG-yksikössä käyttäen uni-settiä.

Koko yön EEG-rekisteröinnin lausunnossa kuvataan piikkien paikka/paikat, amplitudi ja leviäminen sekä taustatoiminta valvessa ja unessa. Lisäksi lasketaan piikki-indeksi (SI). KNF-lääkäri luokittelee ESES-ilmion tyyppin: unilateraalinen/bilateraalinen, yksi fokus/useampia fokuksia, (jotka synkronisia tai asynkronisia), poikkeava/normaali tausta. CSWS-oireyhtymän diagnosointiin EEG:n osalta tarvitaan SI ja tieto, onko ESES uni- vai bilateraalinen. Näiden ohella kuvauksen muita tietoja käytetään seurannassa hoidon tehoa arvioitaessa.

2.1.2. Kehitysarvio

CSWS-oireyhtymän diagnoosi perustuu siihen, että on osoitettavissa tai epäiltävissä, että lapsen kehityksen kulkuun tai käytökseen on tullut muutos (hidastuminen, pysähtyminen tai taantuminen), joka johtuu jatkuvasta unenaikaisesta epileptisestä aktiviteetista. Tämän osoittamiseksi tarvitaan seurantatietoja aikaisemmasta kehityksestä. Ajankohtainen kehitysarvio tarvitaan **kuukauden sisään ESES-ilmion toteamisesta**.

- 1) Jos herää epäily CSWS-oireyhtymästä, pyritään keräämään kaikki muissa terveydenhuollon yksiköissä aiemmin saatu tieto ja erityisesti standardoitujen testien tulokset vertailuja varten.
- 2) Neuropsykologin tutkimus ohjelmoidaan, jos yön yli EEG-rekisteröinti varmistaa ESES-ilmion. Jos epäily on hyvin vahva jo uni-EEG:n perusteella, ohjelmoidaan nps-tutkimus samanaikaisesti kuin yön yli EEG-rekisteröinti.
- 3) Jos psykologi tai neuropsykologi on tutkinut lapsen alle 6 kk sisällä jossain muussa yksikössä, kootaan tiedot näistä tutkimuksista, ja neuropsykologi suunnittelee tarvittavan laajuiset täydentävät tutkimukset.
- 4) CSWS-oireyhtymä voi näkyä myös motoriikan heikentymisenä erityisesti CP-vammaisilla lapsilla. Heidän kohdallaan tuore fysioterapeutin ja toimintaterapeutin tutkimus on tarpeellinen. Näissä tutkimuksissa käytetään standardoituja testejä aina kun mahdollista, jotta lapsen kehitystä voidaan seurata vertaamalla eri ajankohtina tehtyjä tutkimuksia keskenään.
- 5) Laundau-Kleffner -epäilyssä ja potilailla, joilla on autistiseen regressioon viittaavia oireita, tarvitaan myös puheterapeutin tuore arvio ja ohjausta kommunikoinnin tukemiseksi.
- 6) CSWS-oireyhtymään liittyy hyvin usein myös käyttäytymisen häiriöitä, joita tulisi seurata säännöllisesti haastatellen. Myös neuropsykologin seurantapatteriin sisältyy käytöksen arviointia testein.
- 7) Neuropsykologi tekee suunnitelman kehityksen jatkoseurannan menetelmistä. Seuranta toteutuu niin tiheästi, että neuropsykologisia testejä ei voida toistaa joka seurantavaiheessa.

2.2. CSWS-oireyhtymän diagnostiset kriteerit (vastaavat RESCUE-ESES - tutkimuksen kriteereitä)

CSWS-oireyhtymä diagnosoidaan, jos potilaan löydökset täyttävät jonkun 1-3 kohdista.

1. Bilateraalinen unenaikainen epileptiforminen toiminta, jonka piikki-indeksi on yli 85 % nonREM-uniajasta, ja kehityksen kulku on **hidastunut, pysähtynyt tai taantunut** joko laaja-alaisesti tai jollakin kehityksen osa-alueella.
2. Bilateraalinen unenaikainen epileptiforminen toiminta, jonka piikki-indeksi on yli 50 % tai unilateraalinen unenaikainen epileptiforminen toiminta, jonka piikki-indeksi on yli 85 %, ja kehityksen kulku on **pysähtynyt tai taantunut** joko laaja-alaisesti tai jollakin kehityksen osa-alueella.
3. Unilateraalinen unenaikainen epileptiforminen toiminta, jonka piikki-indeksi on yli 50 % non-REM-unesta, ja kehitys on **taantunut** joko laaja-alaisesti tai jollain kehityksen osa-alueella.

CSWS-oireyhtymä on siis sitä varmempi mitä selvempi muutos kehityksen kulussa on tapahtunut ja mitä laaja-alaisempi ja runsaampi purkaustoiminta on unessa. Rajat ovat kuitenkin sopimusluonteisia. Esimerkiksi Landau-Kleffnerin oireyhtymässä EEG-löydös voi olla hyvin paikallinen ja jopa niukka.

2.3. CSWS-potilaiden muut tutkimukset

CSWS-oireyhtymän diagnoosi perustuu yön yli EEG-tutkimukselle ja kehitysarvioon. CSWS-oireyhtymän taustasyyn selvittämiseksi tarvitaan hyvälaatuinen MRI. Potilailla, joilla on normaali MRI, voidaan harkita geenitutkimuksia (tällä hetkellä lähinnä GRIN2A).

3. CSWS-oireyhtymän hoito

3.1. Hoidon tavoitteet

1. Lapsen kehityksen taantumisen pysäyttäminen ja kehityksen vauhdittaminen on hoidon ensisijainen tavoite.
2. Käytöshäiriöiden väheneminen.
3. Epileptiakohtausten väheneminen/loppuminen.
4. ESES-ilmiön häviäminen ei ole hoidon tavoite, mutta sen lievittyminen ja häviäminen todennäköisesti viittaa hoidon tehoon, ja tämä voidaan nähdä aikaisemmin kuin kehityksen kulun muutosta pystytään arvioimaan.

3.2. Lääkehoito

CSWS-oireyhtymän hoidossa on käytetty useita epilepsian hoitoon käytettäviä lääkkeitä, mutta kontrolloitua tutkimustietoa on erittäin vähän. Olemassa olevan tiedon perusteella epilepsialääkkeet voidaan jakaa kolmeen ryhmään CSWS-oireyhtymän hoidon näkökulmasta: 1) haitallisiin lääkkeisiin, 2) lääkkeisiin, joiden suotuisasta vaikutuksesta lapsen kehitykseen on näyttöä, ja 3) lääkkeisiin, joiden vaikutuksesta kehitykseen on vähän näyttöä, mutta jotka voivat vähentää kohtauksia. Hoito suunnitellaan niin, että hoito aloitetaan CSWS-oireyhtymän ensisijaislääkkeillä mahdollisimman nopean vasteen saavuttamiseksi ja lääkitykseen lisätään tarvittaessa kohtauksiin vaikuttava lisälääke. Tavoite on, että potilaalla on yksi, kaksi tai korkeintaan kolme lääkettä. Kaikkien lääkemutosten jälkeen arvioidaan vastetta niin EEG:hen, kohtauksiin kuin kognitioonkin.

- 1. Lääkkeet, jotka voivat provosoida ESES-iltiötä:** karbamatsepiini, okskarbatssepiini, lamotrigiini ja todennäköisesti myös eslikarbatssepiini. Näitä lääkkeitä tulisi välttää CSWS-oireyhtymää sairastavilla potilailla, ja ennen yön yli EEG-rekisteröintiä nämä lääkkeet tulisi purkaa pois potilaan lääkityksestä. Yksittäisillä potilailla saattaa kuitenkin olla joskus tarpeen käyttää näitä lääkkeitä lisälääkkeinä esim. paikallisalkuisten kohtausten ehkäisemiseksi.
- 2. Ensisijaiset CSWS-oireyhtymän lääkkeet.** Varmin näyttö lasten kehitysennustetta parantavasta vasteesta on bentsodiatsepiineistä ja kortikosteroidihoidosta. Bentsodiatsepiinihoito on helpompi toteuttaa, ja sen takia se on yleensä ensimmäinen hoitovaihto.
- 3. Lääkkeet, jotka saattavat olla tehokkaita tai eivät provosoi ESES-iltiötä, ja joita voidaan käyttää CSWS-oireyhtymään liittyvien epileptiakohtausten hoidossa.** Levetriasetamiin, topiramaatin, asetatsolamidin ja sultiaamin tehosta CSWS-oireyhtymässä on näyttöä pienissä potilassarjoissa. Valproaattia ja etosuksimidia käytetään runsaasti CSWS-potilaiden hoidossa, mutta tutkimusnäyttö on vähäinen. Lakosamidi saattaa tehosta CSWS-oireyhtymään, eikä ilmeisesti ainakaan provosoi ESES-iltiötä.

3.2.1. Bentsodiatsepiinit

CSWS-oireyhtymän hoidossa käytetään sekä klobatsaamia että klonatsepaamia. Näistä ensisijainen on klobatsaami, jonka annos pyritään nostamaan 0.5–1.0 mg/kg/vrk tasolle. CSWS-oireyhtymän hoidossa on käytetty myös kuuriluontoista diatsepaamia. Se on erittäin tehokas erityisesti, jos atyyppisiä poissaoloja esiintyy jatkuvana sarjana, mutta siihen liittyy runsaasti sivuvaikutuksia, ja vaste on usein lyhytkestoinen.

Diatsepaamikuuri aloitetaan 1(–1.5) mg/kg/vrk 3 annoksena 2 vrk ajan. Jos tästä on selvä apu, jatketaan 0.5–0.75 mg/kg/vrk 2–3 annoksena 2–3 (maks. 4) viikkoa. Hoito puretaan asteittain n. 25 % annosvähennys viikon välein. Klobatsaami lopetetaan diatsepaamin alkaessa ja aloitetaan tarvittaessa (=yleensä) uudelleen diatsepaamin purun loppuvaiheessa.

3.2.2. Kortikosteroidit

Kortikosteroidihoito voidaan toteuttaa joko suun kautta tai suonensisäisesti. Suun kautta annosteltuna hoitoon liittyy enemmän sivuvaikutuksia, mutta vähemmän relapseja. Suonensisäisesti annosteltuna kortikosteroidihoito vaatii kuukausittain sairaalakäynnit ja kanyloinnit. Se voi kuitenkin olla hyvä vaihtoehto esimerkiksi lapsilla, joilla on oraalimotoriikan häiriöitä ja vaikeuksia niellä tabletteja.

3.2.2.1.1. Prednisolonihoito suun kautta

Lääkitys aloitetaan annoksella prednisoloni 2 mg/kg/vrk (maksimi 60 mg/vrk) yhtenä annoksena aamuisin kuukauden ajan. Tämän jälkeen 2 mg/kg/vrk -annos jatkuu joka toinen päivä (jtp), mutta joka toisen päivän annosta aletaan purkaa vähentäen 25 % annoksesta viikon välein kunnes jtp annos on purkautunut kokonaan pois. Jos hoidosta on ollut tehoa, 2 mg/kg/jtp annostelua jatketaan 6–12 kk. Jos hoidosta ei ole ollut tehoa, aloitetaan jtp-annostelun purku saman tien.

Joka toisen päivän annos puretaan vähentäen 25 % annoksesta viikon välein. Kun prednisoloni annos on noin 5 mg/m²/jtp, vaihdetaan hoito hydrokortisoniin 20mg/m²/vrk (joka päivä) jatettuna kahteen annokseen. Hydrokortisoni puretaan vähitellen pois seuraten korsol-arvoja. Stressitilanteissa tarvitaan hydrokortisonikorvaushoito jo siinä vaiheessa, kun prednisolonia annetaan vain joka toinen päivä. Kts. kortikosteroidihoito-ohje seurannasta ja kortikosteroidikorvaushoidosta.

3.2.2.2. Metyyliprednisolonihoito suonensisäisesti

Metyyliprednisolon annostellaan 20 mg/kg 30 min. infuusiona kerran päivässä kolmena perättäisenä päivänä neljän viikon välein vähintään 6 kk ajan. Potilaat tarvitsevat kortikosteroidikorvaushoidon stressitilanteita varten. Kts. kortikosteroidihoito-ohje seurannasta ja kortikosteroidikorvaushoidosta.

3.2.3. CSWS-oireyhtymään liittyvien epileptisten kohtausten hoito

CSWS-oireyhtymää sairastavilla lapsilla esiintyy monentyyppisiä kohtauksia; erityisesti atyyppisiä poissaoloja, negatiivisia myoklonioita, paikallisalkuisia kloonisia tai tooniskloonisia kohtauksia. Pienellä osalla potilaista ei ole kohtauksia lainkaan. CSWS-oireyhtymän hoitoon aloitettu lääke voi lopettaa kohtaukset, mutta kohtauksiin voidaan tarvita myös muita epilepsialääkkeitä, joka valitaan kohtaustyyppin mukaan. Valproaatti, levetirasetami ja topiramaatti ovat laajakirjoisia lääkkeitä, jotka voivat tehoa kaikkiin edellä mainittuihin kohtaustyyppisiin.

3.2.3.1. Epätyypillisten poissaolokohtausten hoito

Käytännön kokemuksen perusteella etosuksimidi on tehokas lääke epätyypillisten poissaolokohtausten hoidossa yllämainittujen lisäksi. Statusluontoisesti esiintyvien epätyypillisten poissaolojen tehokas hoito on myös diatsepaamikuuri (kts yllä).

3.2.3.2. Negatiivisten myoklonioiden hoito

Negatiiviset myokloniat voidaan saada näkyviin EEG-rekisteröinnin aikana pyytämällä lasta pitämään yläraajoja ojennettuna purkauksen aikana. CP-vammaisilla lapsilla negatiiviset myokloniat näkyvät usein motoriikan heikentymisenä ja kaatuilun lisääntymisenä. Negatiivisten myoklonioiden tehokkaat lääkkeet ovat valproaatin, levetirasetamin ja topiramaatin lisäksi etosuksimidi, sultiaami ja asetatsolamidi sekä bentsodiatsepiinit.

3.2.3.3. Paikallisalkuiset kohtaukset

Valproaatin, levetirasetamin ja topiramaatin ohella paikallisalkuisiin kohtauksiin voi harkita lakosamidilääkitystä, joka muista natriumkanavalääkkeistä poiketen ilmeisesti ei provosoi ESES:ä. Etosuksimidi ei tehoa paikallisalkuisiin kohtauksiin.

3.2.4. Muut hoitomahdollisuudet

Epilepsiakirurgia voi olla tehokas hoito potilailla, joilla on unilateraalinen aivovaurio tai kehityshäiriö. Näiden potilaiden kohdalla muiden hoitovaihtoehtojen kokeilemiseen ennen kirurgisen hoidon mahdollisuuden arviointia ei tulisi kulua pidempään kuin yksi vuosi CSWS-oireyhtymän alusta.

Ketogeeninen dieetti saattaa vähentää potilaiden kohtauksia ja kohentaa vireystilaa (Nikanorova et al 2009), ja se on mahdollistanut steroidiriippuvaisten CSWS-potilaiden steroidin purun (Ville et al 2015).

Immunoglobuliini-infusioita on käytetty yksittäisillä potilailla (Kramer et al 2009).

Psykostimulanttilääkitys voi auttaa hoitoresistenttiä CSWS-oireyhtymää sairastavia lapsia, joilla on merkittäviä keskittymisen ja tarkkaavuuden häiriöitä.

Vagusstimulaattorihoidosta ei ole osoitusta CSWS-oireyhtymän hoidossa, mutta sitä voidaan käyttää lisähoitona kohtauksiin.

3.3. Hoitoprotokolla

Tässä hoitoprotokollassa erotetaan kaksi potilasryhmää (kohdasta 3 eteenpäin); ne, joiden kehitys on taantunut tai pysähtynyt joko laaja-alaisesti tai tietyllä kehitysalueella, jolloin hoidon tulee olla erityisen nopeaa ja tehokasta, ja ne, joiden kehityksessä on nähtävissä ainoastaan hidastumista tai kehityksen muutoksen aste on vaikea varmuudella arvioida.

1. Vaihetaan mahdollisesti ESES:ä provosoiva lääke (ryhmä 1, kohta 3.2.1) sellaiseen epilepsialääkkeeseen, joka ei provosoi ESES:ä (ryhmä 3), ensisijaisesti valproaattiin tai levetirasetamiin. Tämä tehdään jo siinä vaiheessa, kun uni-EEG viittaa ESES:iin ja ohjelmoidaan yön yli EEG-rekisteröinti. Jo ESES:ä provosoivan lääkkeen purkaminen saattaa hävittää ESES-ilmion. Näilläkin potilailla kontrolloidaan uni-EEG kolmen kuukauden kuluttua.
2. Jos yön yli EEG ja kliiniset tiedot vahvistavat CSWS-diagnoosin, aloitetaan hoito klobatsaamilla, jonka ohella voidaan tarvittaessa käyttää lapsen kohtaustyyppiin sopivia ryhmän 3 lääkkeitä.
3. Jos klobatsaami ei tehoa ja **lapsen kehitys on pysähtynyt tai taantunut** CSWS-oireyhtymään liittyen, vaihdetaan bentsodiatsepiini kortikosteroidihoitoon. Jos bentsodiatsepiinista on ollut jonkin verran tehoa esimerkiksi tiheisiin kohtauksiin, sitä voidaan jatkaa kortikosteroidihoidon ohella tai voidaan tarvittaessa käyttää kohtaustyyppiin sopivia ryhmän 3 lääkkeitä.
4. Jos bentsodiatsepiinista ei saada tehoa ja **lapsen kehitys on vain hidastunut mutta ei pysähtynyt tai taantunut**, kokeillaan ryhmän 3 lääkkeitä levetirasetamia tai topiramaattia ennen kortikosteroidihoidon harkitsemista.
5. Jos klobatsaamista ja kortikosteroidista ei ole apua, kokeillaan ryhmän 3 lääkkeitä, joilla kaikilla on saatu vastetta yksittäisillä potilailla.
6. CSWS-oireyhtymän etiologialla ei ole merkittävää vaikutusta lääkevalintaan, mutta polymikrogyriapotilailla on nähty hyvä vaste sultiaamille. On todennäköistä, että ESES-tyypillä voisi olla merkitystä hoidon valinnassa, mutta toistaiseksi tästä ei ole riittävästi tietoa tai kokemusta ohjaamaan hoitoa.

4. Seurantaprotokolla ja hoitovasteen arviointi

4.1. Seuranta-aikataulu

CSWS-oireyhtymän seurannan tavoite on saada hoitovaste mahdollisimman nopeasti. **Tavoitteena on hoitovasteen saaminen viimeistään yhden vuoden sisään CSWS-oireyhtymän toteamisesta.** Tämän vuoksi pyritään arvioimaan hoitovastetta ja muuttamaan hoidon

suuntaa riittävän nopealla aikataululla. Hoitovasteen arviointia vaikeuttaa tarkan tiedon puuttuminen siitä, missä aikataulussa ja järjestyksessä muutoksen tapahtuvat.

Lapsilla, joilla on taantumista tai kehityksen pysähtyminen, tehdään kontrolliarvio **kahden kuukauden kuluttua lääkitysmuutoksesta**, ja niillä lapsilla, joilla on vain kehityksen hidastuminen, **kolmen kuukauden kuluttua lääkitysmuutoksista**. Koska kaikilla ryhmän 2 ja 3 lääkkeillä (kohta 3.2.1) on kuvattu vastetta CSWS-oireyhtymän hoidossa, toteutetaan seuranta samaan tapaan myös, kun lääkemuutos on tehty ensisijaisesti kohtausten hoidon vuoksi. Kontrolliarvioon kuuluu uni-EEG ja neuropsykologin tapaaminen (1 tapaamiskerta), neuvottelu CSWS-tiimissä ja hoitavan lääkärin tapaaminen.

4.2. EEG

CSWS-oireyhtymän seurannassa riittää uni-EEG-rekisteröinti, mutta rekisteröinnissä tulee olla vähintään 30 min unta (mainitaan läheteessä). KNF-lääkäri kuvaa lausunnossaan piikkien määrän (valveesta visuaalinen arvio, unesta 10 min SI), niiden lokalisatio, leviämismallit, piikkien amplitudin, taustatoiminnan sekä mahdolliset rekisteröinnin aikana esiintyneet kohtaukset. KNF-lääkäri ilmoittaa lausunnossaan SI:n. Hyvä hoitovaste on SI:n pieneneminen alle 50 %:iin. Osittaisena hoitovasteena voidaan pitää myös purkauksen leviämisen selvää supistumista esim. vain toiseen hemisfääriin tai piikkien amplitudin pienenemistä 50 %.

4.3. Kehitys

Kognitiivisen kehityksen seuranta nopealla aikataululla on haasteellista. Ei ole odotettavissa, että kahden kuukauden seurannassa lapsen kehityskaari merkittävästi muuttuu, mutta kahden kuukauden aikana hoitovaste voi kuitenkin näkyä kotona ja koulussa vireystilan ja keskittymisen paranemisena ja kehityksen taantumisen pysähtymisenä. Neuropsykologi arvioi ensimmäisessä tutkimuksessaan niitä funktioita, jotka kunkin lapsen kohdalla voisivat olla parhaita indikaattoreita kehityksen jarrun hellittämiseksi, ja antaa ohjeita kotiin, kouluun ja päiväkotiin siitä, millaisia asioita tulisi seurata, ja mitä tukitoimia lapsi tarvitsee. Neuropsykologin seurantatutkimus perustuu vanhempien ja opettajien haastattelulle ja lapsen suppeaan testaamiseen.

4.4. Riittävä hoitovaste

Samalla CSWS-oireyhtymän hoidolla voidaan jatkaa, jos EEG:ssä nähdään hyvä hoitovaste tai jos kehitysarviossa on tapahtunut merkittävä indikaattorifunktioiden muutos parempaan. Jos EEG:ssä nähdään osittainen hoitovaste ja/tai vanhempien ja opettajien arviossa havaitaan parempaan suuntaan menoa, voidaan myös jatkaa samalla lääkityksellä (2–3 kk ajan). Muussa tapauksessa vaihdetaan hoito hoitoprotokollan mukaisesti.

Lisätietoja:

Käypä Hoito-suositus Lasten epilepsiat ja kuumekeuhakouristukset, päivitys 2013

Treatment of electrical status epilepticus in sleep: A pooled analysis of 575 cases. van den Munckhof et al 2015.

Tekniset painovirheet korjattu N.F.