

# Vagusnervestimulering hos barn med farmakoresistent epilepsi

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Vi ønsket å kartlegge den kliniske effekten av vagusnervestimulering hos barn med farmakoresistente epileptiske anfall.

**Materiale og metode.** Vi sendte ut et spørreskjema til 60 pasienter i alderen 4–16 år som i perioden oktober 1996–mai 2003 fikk implantert vagusnervestimulator. Vi gikk også gjennom journalene deres.

**Resultater.** Spørreskjemaet for 46 pasienter (77 %) ble returnert. Alle hadde forsøkt seks eller flere antiepileptika, hos fem var det gjort resektiv epilepsikirurgi. Etter gjennomsnittlig oppfølgingstid på to år og seks måneder oppgav 33 pasienter (72 %) å ha hatt positive effekter av behandlingen. Av disse var det hos 20 (43 %) en reduksjon i anfallsfrekvens på 50 % eller mer, og to av dem ble helt anfallsfrie. De øvrige som hadde positive effekter, angav å ha fått lettere og/eller kortere anfall, kortere og/eller lettere postiktale symptomer eller de var blitt generelt mer våkne. 23 (50 %) oppgav å ha lette bivirkninger. Sju av de 14 som ikke returnerte spørreskjemaet, hadde ifølge sykejournalene positiv effekt av behandlingen.

**Fortolkning.** Flertallet oppgav positive effekter på anfallene eller på andre epilepsirelaterte symptomer samt at bivirkningene var lite sjenerende. Denne undersøkelsen har begrensninger, og resultatene må tolkes med varsomhet. Våre resultater er i samsvar med resultatene i andre undersøkelser og støtter vårt kliniske inntrykk av at vagusstimulering kan være et nyttig supplement til medikamentell behandling av alvorlig barneepilepsi.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Oppgitte interessekonflikter:**  
Se til slutt i artikkelen

> Se også side 895

### Anna Bremer

[anna.bremer@epilepsy.no](mailto:anna.bremer@epilepsy.no)

### Ann-Sofie Eriksson

Nevroklinikken – barneavdelingen  
Spesialsykehuset for epilepsi  
Postboks 53  
1306 Bærum postterminal

### Geir Ketil Røste

Nevroklinikken  
Nevrokirurgisk avdeling  
Rikshospitalet

### Bredo Knudtzen

### Karl Otto Nakken

Nevroklinikken  
Spesialsykehuset for epilepsi

Stimulering av vagusnerven ble introdusert i USA i 1988 som et behandlingsalternativ til pasienter med intraktable epilepsi. I begynnelsen av 1990-årene ble denne behandlingen også tatt i bruk her i landet. Den bygger på at både klinisk erfaring og dyreforsøk hadde vist at stimulering av perifere nerver i aurafasen kan stoppe utviklingen av et epileptisk anfall. Hvorfor afferente impulser fra perifere nerver demper epileptisk aktivitet, vet man ikke sikkert, men det har vært lansert flere hypoteser (1). Venstre vagusnerve ble valgt fordi den inneholder 80 % afferente fibrer og fordi den innerverer hjertekamrene – dermed antas den å gi mindre problemer med arytmier enn høyre, som innerverer forkamrene. Stimuleringsimpulsenes styrke og frekvens justeres individuelt, avhengig av effekt og toleranse. Stimulatoren blir som oftest innstilt på 30 sekunders stimulering og fem minutters pause imellom stimuleringene. Den kan også settes i gang utenom den faste innstillingen ved hjelp av en håndholdt magnet for å forsøke å avbryte begynnende anfall. Stimulatoren er batteridrevet, og batterienes levetid er i dag opptil åtte år, noe avhengig av innstillingen og bruken av magneten. Det er i Tidsskriftet gjort rede for prinsippene for behandlingen, den kirurgiske prosedyren og resultatene hos voksne pasienter (2).

Fra høsten 1996 er denne behandlingsformen blitt benyttet hos barn under 16 år, og i de senere år har barn utgjort en stadig større andel av pasientene som har fått implantert vagusnervestimulator. Om lag 30 % av barn som har epilepsi har vanskelig kontrollerbare anfall, dvs. anfallene lar seg ikke bringe under kontroll til tross for at minst tre anti-epileptika i optimale doser har vært forsøkt. Kriteriene for å få behandling med vagusnervestimulator er at det foreligger en far-

makoresistent epilepsi og at epilepsikirurgisk behandling ikke er aktuelt.

Hensikten med denne åpne, retrospektive studien var å evaluere effekt og bivirkninger av vagusnervestimulering hos barn med alvorlig, farmakoresistent epilepsi.

## Materiale og metode

60 barn i alderen 4–16 år med behandlingsrefraktær epilepsi fikk i perioden oktober 1996–mai 2003 implantert vagusnervestimulator. Alle er blitt fulgt opp ved Spesialsykehuset for epilepsi. De fleste var også utredet her for implantasjonen. Implantasjonene ble gjennomført ved nevrokirurgisk avdeling ved Rikshospitalet, noen få ble operert i Århus i Danmark – finansiert ved hjelp av «utenlandsmilliarden».

For å kartlegge effekten og bivirkningene av behandlingen utarbeidet vi et spørreskjema som ble sendt til pasientene og deres foresatte høsten 2003. Skjemaet inneholdt blant annet spørsmål om barnet eller de pårørende etter implantasjonen hadde registrert endring (art og grad) i anfallsfrekvens, -type, -styrke og -varighet, endring av de postiktale symptomene, opplagthet, humør og livskvalitet. Anfallsopplysningene bygde på pårørendes observasjoner og på anfallskalendere, noe alle var blitt oppfordret til å føre. De ble dessuten spurt om tid fra implantasjon til eventuell effekt ble registrert, om bivirkninger og om de hadde hatt nytte av magneten.

46 spørreskjemaer (77 %) ble returnert i utfylt stand. Pasientens alder og funksjonsnivå var avgjørende for hvem som fylte ut skjemaet. 90 % av skjemaene ble utfylt av de pårørende, eventuelt i samarbeid med pasienten. Opplysninger om epilepsidebut, epilepsietiologi, anfalls- og epilepsitype, nåværende og tidligere behandling (medikamenter, kirurgi) og alder ved implantasjonstidspunktet ble hentet fra pasientenes journaler.



## Hovedbudskap

- Vagusnervestimulering kan være et godt behandlingsalternativ hos barn med farmakoresistent epilepsi
- Det er få bivirkninger, og disse blir med tiden lite sjenerende
- Vagusnervestimulering kan ha effekt ved mange ulike anfallsformer, og særlig ved atoniske anfall

Av de 46 pasientene var det 25 jenter og 21 gutter. 14 (30 %) hadde fokale epilepsier og 32 (70 %) generaliserte eller multifokale epilepsier. Epilepsietiologien fremgår av e-tabell 1, 2 og 3. 26 pasienter (57 %) hadde psykisk utviklingshemning i lett til alvorlig grad, det gjelder fire av dem med fokal epilepsi og 22 av dem med generalisert eller multifokal epilepsi. Flertallet av dem som ikke var psykisk utviklingshemmet hadde forskjellige grader av lærevansker. Alle pasientene hadde forsøkt seks eller flere anti-epileptika på forhånd, uten å oppnå anfallskontroll. Sju pasienter hadde også prøvd ketogen diett. 11 av pasientene hadde tidligere hatt intrakranial kirurgi (to operert for tumor, hos fire var det utført callosotomi, og hos fem var det gjort reseksjoner).

## Resultater

33 pasienter (72 %) hadde hatt en eller annen form for positiv effekt av behandlingen. Hos 20 pasienter (43 %) var anfallsfrekvensen redusert med 50 % eller mer. Positiv effekt innebar også at anfallene var blitt kortere og/eller mindre alvorlige – noen kom seg raskere etter anfall, for noen var det bedring i kognitive evner eller livskvalitet. 28 pasienter og/eller foresatte (61 %) mente de hadde hatt nytte av magnetaktivering av stimulatoren i forbindelse med anfall. 24 pasienter (53 %) oppgav at de hadde fått bedre humør og var blitt mer våkne. En slik psykotrop effekt forekom hyppigst hos pasienter med en klar anfallsreduksjon, men fantes også blant enkelte der det ikke var endring i anfallssituasjonen.

### Lokalisasjonsrelaterte epilepsier

Gjennomsnittlig oppfølgingstid (tid fra operasjonstidspunkt til besvarelse av spørreskjemaet) for de 14 pasientene med fokal epilepsi var to år og 11 måneder. To pasienter med hypothalamushamartom var tidligere behandlet med tumorreseksjon, tre hadde gjennomført temporallappsreseksjon (to venstresidig, en høyresidig) og hos to var det gjort høyresidig frontallappsreseksjon, uten tilfredsstillende effekt.

En pasient fikk fjernet stimulatoren etter kort tid pga. infeksjon i operasjonsområdet. Denne pasienten og fire andre rapporterte at de ikke hadde hatt noen effekt av vagusstimulatoren, mens den ifølge pasient og/eller pårørende hadde hatt positiv effekt hos ni (64 %). Hos sju pasienter (50 %) var det en reduksjon i anfallsfrekvensen på 50 % eller mer, hos fire av disse var reduksjonen på mer enn 75 %. Åtte pasienter hadde fått lettere og/eller kortere anfall, hos én av disse lå reduksjonen i anfallsfrekvens bare på rundt 30 %, hos en annen var det ingen reduksjon i anfallsfrekvens. Sju pasienter hadde hatt nytte av magnetaktivering av stimulatoren for å avbryte begynnende anfall. Sju pasienter følte seg eller ble opplevd av pårørende som mer våkne. For dem som opplevde positiv effekt av behandlingen, tok det i gjen-

nomsnitt tre måneder før effekten kunne merkes (e-tab 1).

**Generaliserte og multifokale epilepsier**  
Gjennomsnittlig oppfølgingstid av de 21 pasientene med generaliserte eller multifokale epilepsier (pasienter med Lennox-Gastauts syndrom omtales for seg) var tre år. 14 (67 %) hadde hatt positive effekter av stimulatoren. Hos åtte (38 %) var det en reduksjon i anfallsfrekvens på 50 % eller mer – av disse hadde fire 75 % eller mer reduksjon og to 95–100 % reduksjon. En pasient med Retts syndrom hadde total anfallsreduksjon på under 50 %, men 100 % reduksjon i atoniske anfall. Hos én pasient med tuberøs sklerose angav ikke pårørende tall for total anfallsreduksjon, men pasienten var blitt kvitt sine generaliserte tonisk-kloniske anfall.

14 pasienter hadde nytte av magnetaktivering av stimulatoren i forbindelse med anfall. Hos fem var det ifølge pårørende en reduksjon i forbruket av rektal diazepam som anfallskuperende behandling på 50–100 %. 12 pasienter var mer våkne og opplagte med vagusnervestimulering. En av dem som hadde effekt av stimulatoren fikk infeksjon i operasjonsområdet og måtte eksplantere stimulatoren to ganger. For dem med positiv effekt av behandlingen kom effekten i gjennomsnitt 3,2 måneder etter implantasjonen (e-tab 2).

### Lennox-Gastauts syndrom

De 11 med Lennox-Gastauts syndrom hadde en noe tidligere epilepsidebut og lengre sykehistorie enn de øvrige pasientene. To hadde forsøkt ketogen diett. Fire hadde gjennomgått callosotomi.

Gjennomsnittlig observasjonstid var ett år og sju måneder (spredning 0,5–3 år). Fire hadde hatt vagusnervestimulering i under ett år, hvorav én døde plutselig og uventet («sudden unexpected death in epilepsy») etter åtte måneders observasjonstid. Hos vedkommende hadde behandlingen hatt liten eller ingen effekt. Hos de øvrige ti (91 %) svarte pårørende ja på spørsmålet om stimulatoren hadde hatt positive effekter, men hos én av disse måtte den fjernes etter kort tid pga. lokal infeksjon. Hos fem (45 %) var det en reduksjon i anfallsfrekvensen på 50 % eller mer, og hos en var frekvensen redusert med 75 % eller mer. For tre var det 100 % reduksjon av atoniske anfall, men liten eller ingen effekt av stimulering på de øvrige anfallstypene. Tre av pasientene hadde 70–80 % reduksjon i forbruket av diazepam. Seks pasienter ble av pårørende opplevd som mer våkne. Den positive effekten kom etter gjennomsnittlig 2,5 måneder (e-tab 3).

### Bivirkninger

De vanligste bivirkningene var hoste, sikling eller stemmeforandringer under stimuleringen. Dette ble rapportert hos 23 pasienter (50 %). Bivirkningene var mest uttalt tidlig i behandlingen og i forbindelse med justering

av stimulatoren. To pasienter utviklet sinus-takykardi. Én pasient hadde arr etter implantasjonen under venstre clavicula som ble oppfattet som kosmetisk uakseptabelt. Tre barn fikk fjernet stimulatoren kort tid etter implantasjonen pga. lokale infeksjoner.

## Diskusjon

Det er flere potensielle feilkilder ved denne åpne retrospektive studien, derfor må man tolke resultatene med varsomhet. Barna som har fått vagusnervestimulering har en svært alvorlig og terapieresistent epilepsi, og ved uakseptabel anfallsøkning eller sjenerende medikamentelle bivirkninger måtte det foretas justeringer av den antiepileptiske medikasjonen. Når så mange av pasientene (32 av 46) som inngår i denne studien har fått endret medikasjonen etter implantasjonen, vanskeliggjør dette naturligvis tolkingen av resultatet av behandlingen. Statistisk sett er det imidlertid liten sjanse for å få god effekt av et nytt antiepileptikum når det er prøvd mer enn tre medikamenter fra før (3). Alle våre pasienter hadde brukt seks eller flere medikamenter før implantasjon av vagusnervestimulator.

I en retrospektiv undersøkelse av 125 behandlingsrefraktære barn med epilepsi fant man ikke forskjeller i reduksjon av anfallsfrekvens mellom dem som hadde uendret medikasjon og dem som fikk endret medikasjonen etter implantasjon av vagusnervestimulator. Av de 125 pasientene var 56 observert i seks måneder, og blant disse var det en reduksjon i anfallsfrekvens på 50 % eller mer hos 57 % (4). I en annen prospektiv undersøkelse av 16 barn med uendret medikasjon de første seks måneder av behandlingen fant man en anfallsreduksjon på 50 % eller mer hos fem (5). I en nylig publisert studie av 269 hovedsakelig voksne pasienter fant man en reduksjon i anfallsfrekvens på 50 % eller mer hos totalt 60 % etter ett år med intermitterende vagusnervestimulering (6).

Når enkelte pasienter rapporterte å ha blitt mer våkne uten at det har vært noen sikker endring i anfallssituasjonen, kan dette kanskje ha sammenheng med endringer i medisineren. I en prospektiv undersøkelse med voksne er det imidlertid rapportert om økt våkenhet på dagtid, uavhengig av anfallsreduksjon og med konstant medikasjon, vurdert både klinisk og ved hjelp av «multiple sleep latency test» før og etter implantasjon av vagusnervestimulator. Det er mulig at vagusnervestimulering har en direkte effekt på søvnmonnster og våkenhet (7).

Hos mange barn med epilepsi endrer sykdommen seg med alderen. Ettersom dette er barn som er observert over en relativ lang periode, kan det ikke utelukkes at det hos noen har skjedd endringer i sykdomsforløpet som følge av f.eks. pubertetsutvikling. En slik mulig utvikling av sykdommen kan også gjøre det vanskelig å tolke resultatene av behandlingen.

Opplysninger om effekter av intermitte-

rende vagusnervestimulering basert på en retrospektiv rapportering fra pasienter og pårørende vil også være beheftet med usikkerhet. Man kan ikke se bort fra en mulig placeboeffekt i form av et sterkt ønske om å se en bedring av denne behandlingen blant fortvilte foreldre. Spesielt kan dette gjøre seg gjeldende ved vurdering av effekten av magnetaktivering, fordi dette kan gi foreldrene en følelse av å gjøre *noe* når barnet har anfall, istedenfor «bare å stå og se på» eller å gi diazepam, som i mange tilfeller gjør barnet utilpass i lang tid etterpå.

Man kunne også tenke seg at de 14 pasientene som ikke returnerte spørreskjemaet hadde hatt liten eller ingen effekt av stimulatoren og at disse følgelig ville ha trukket helhetsinntrykket ned. Bedømt ut fra disse pasientenes sykejournaler hadde halvparten (sju pasienter) god effekt av behandlingen – dermed er det grunn til å tro at disse 14 ikke skilte seg vesentlig fra de øvrige 46.

I flere studier er resultatene av vagusnervestimulering til barn samsvarende med våre erfaringer (4, 5, 8–10). Det foreligger noen rapporter som tyder på en særlig positiv effekt av slik behandling hos pasienter med Lennox-Gastauts syndrom, en tilstand som i stor grad er farmakoresistent (8, 10–13). Hos enkelte av våre pasienter var det en slående klinisk effekt av vagusnervestimulering på atoniske anfall, noe som også er rapportert i andre undersøkelser (8, 10, 11). Dette er alvorlige anfall som gjør pasientene særlig skadeutsatte og som har stor innvirkning på livskvaliteten, både for pasient og pårørende. Pasienter med hyppige farmakoresistente atoniske anfall ble tidligere vurdert for callosotomi. I dag vil mange forsøke intermitterende vagusnervestimulering hos disse før man tyr til et slikt inngrep (8, 12).

Den ene pasienten som ble anfallsfri, hadde en idiopatisk generalisert epilepsi (pasient 18). Funn fra en nylig publisert studie indikerer at det er en bedre effekt av vagusnervestimulering ved idiopatiske generaliserte epilepsier enn ved partielle og symptomatiske generaliserte epilepsier (14).

Bivirkningene var stort sett milde og etter hvert lite sjenerende. Dette samsvarer med resultater fra andre studier (4, 8). Det er ingen overhyppighet av plutselig og uventet død hos pasienter behandlet med vagusstimulator sammenliknet med pasienter med tilsvarende alvorlig epilepsi uten slik behandling. Dødsfallet i vårt materiale oppfattes ikke som en bieffekt av vagusstimuleringen, men som en følge av grunnlidelsen eller epilepsien (15).

For å vurdere effekten av en intervensjonsbehandling som vagusnervestimulering, burde man, ideelt sett, gjennomført en blindet, randomisert klinisk studie hvor man f.eks. sammenliknet vagusnervestimulering med medikamentell behandling. En randomisert klinisk studie er for tiden under planlegging ved 40 sentre i Europa, og det er

også deltakelse fra Norge. En blindet studie er imidlertid umulig ettersom behandlingen innebærer et kirurgisk inngrep. De studier som hittil er publisert om vagusnervestimulering hos barn, er hovedsakelig åpne retrospektive studier (2, 4, 6, 8, 9, 11, 13, 14) og noen få åpne prospektive studier basert på relativt få pasienter (5, 12).

### Konklusjon

Et flertall av våre pasienter og pårørende rapporterte om positive effekter av intermitterende vagusnervestimulering på anfalsfrekvens og/eller andre epilepsirelaterte symptomer. Bivirkningene var lite sjenerende. Våre funn støtter funn i andre publiserte undersøkelser som indikerer at vagusnervestimulering kan være en verdifull tilleggsbehandling hos barn med epilepsi som ikke lar seg bringe under kontroll med medikamenter eller tradisjonell kirurgi. Ettersom de fleste av våre pasienter har fått endret medikasjonen i løpet av observasjonsperioden, må resultatene tolkes med varsomhet.

*Manuskriptet ble godkjent 31.1. 2006.*

**Oppgitte interessekonflikter:** Anna Bremer deltok våren 2003 på et møte i Brussel i regi av *Cyberonics*, som produserer vagusnervestimulatorene. For de øvrige forfattere er det ingen oppgitte interessekonflikter.

*e-tab 1, e-tab 2 og e-tab 3 finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)*

### Litteratur

1. Henry TR, Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002; 59 (suppl 4): S3–14.

2. Nakken KO, Henriksen O, Røste GK et al. Kronisk intermitterende stimulering av nervus vagus – en ny behandlingsform ved epilepsi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1582–5.
3. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–9.
4. 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: 843–8.
5. Lundgren J, Amark P, Blennow G et al. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 809–13.
6. Labar D. Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizure* 2004; 13: 392–8.
7. Malow BA, Edwards J, Marzec M et al. Vagus nerve stimulation reduces daytime sleepiness in epilepsy patients. *Neurology* 2001; 57: 879–84.
8. Patwardhan RV, Stong B, Bebin EM et al. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *Neurosurgery* 2000; 47: 1353–7.
9. Nagarajan L, Walsh P, Gregory P et al. VNS therapy in clinical practice in children with refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 13–7.
10. Buoni S, Mariottini A, Pieri S et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children and young adults. *Brain Dev* 2004; 26: 158–63.
11. Frost M, Gates J, Helmers SL et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001; 42: 1148–52.
12. Karceski S. Vagus nerve stimulation and Lennox-Gastaut syndrome: a review of the literature and data from the VNS patient registry. *CNS Spectr* 2001; 6: 766–70.
13. Parker AP, Polkey CE, Binnie CD et al. Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics* 1999; 103: 778–82.
14. Ng M, Devinsky O. Vagus nerve stimulation for refractory idiopathic generalised epilepsy. *Seizure* 2004; 13: 176–8.
15. Annegers JF, Coan SP, Hauser WA et al. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 2000; 41: 549–53.