

**EPILEPSIAPOTILAIEN KOGNITIIVISEN SUORIUTUMISEN EROAVAISUUDET
ENNEN ERILAISIA STIMULAATIOHOITOJA**

Linda Laukkanen
Psykologian pro gradu -tutkielma
Yhteiskunta- ja kulttuuritieteiden yksikkö
Tampereen yliopisto
Toukokuu 2016

TAMPEREEN YLIOPISTO
Yhteiskunta- ja kulttuuritieteiden yksikkö

LAUKKANEN, LINDA: Epilepsiapotilaiden kognitiivisen suoriutumisen eroavaisuudet ennen erilaisia stimulaatiohoitoja
Pro gradu -tutkielma, 38 s., 2 liites.
Ohjaaja: Mervi Jehkonen
Psykologia
Toukokuu 2016

TIIVISTELMÄ

Epilepsiaa sairastaa noin 1 % suomalaisista. Heistä neljäsosalla ei saavuteta kohtauksettomuutta lääkehoidon avulla, jolloin kirurgisen hoidon ohella harkitaan vagushermostimulaatiohoitoa (VNS-hoito) tai syväaivostimulaatiohoitoa (DBS-hoito). VNS-hoidossa elektrodit asetetaan kirurgisesti vasemman vagushermon ympärille ja DBS-hoidossa elektrodit kohdennetaan aivojen syviin osiin, tässä tutkimuksessa talamuksen anterioriseen tumakkeeseen. Tutkimuksessa verrattiin VNS- tai DBS-hoitoihin ohjautuvien potilaiden kognitiivista suoriutumista keskenään ja tarkasteltiin stimulaatiohoitoihin ohjautuvien potilaiden kognitiivisen suoriutumisen eroja normaaliaineistoon verrattuna. Lisäksi tutkittiin eri hoitomuotoihin ohjautuvien potilasryhmien neurologisten ja demografisten taustatekijöiden eroavaisuuksia ja niiden yhteyttä kognitiivisen suoriutumiseen. Tutkimukseen osallistui 15 VNS-potilasta ja 19 DBS-potilasta, joille tehtiin neuropsykologinen tutkimus stimulaatiohoitoja edeltävästi.

Tutkittavien kognitiivisia toimintoja arvioitiin Controlled Oral Word Association -testillä, Rey Auditory Verbal Learning -testillä, Rey-Osterrieth Complex Figure -testillä, Stroopin testillä, Trail Making -testillä ja Wechsler Adult Intelligence Scale III -testin osioista samankaltaisuuksilla, numerosarjoilla ja kuutioilla. Neurologisista tekijöistä tarkasteltiin epilepsian alkamisikää ja kestoja, kohtausten määrää, status epilepticusten esiintymistä, taustalla olevien lääkekokeiluiden ja käytössä olevien lääkkeiden määrää ja epilepsian etiologista taustaa.

Suurimmalla osalla potilaista kognitiiviset toiminnot olivat normaaliaineistoon verrattuna heikompia kahdella tai kolmella kognitiivisen suoriutumisen osa-alueella. Yleisimmin olivat heikentyneet tarkkaavuus ja toiminnanohjaus (85.3 %) ja muistitoiminnot (73.5 %). Kielelliset toiminnot olivat heikentyneet puolella potilaista, ja visuaaliset toiminnot olivat parhaiten säilyneenä heikentyneet yli neljäsosalla potilaista. DBS-potilaat olivat VNS-potilaita heikompia tarkkaavuudessa ja toiminnanohjauksessa. Neurologiset muuttujat eivät selittäneet DBS- ja VNS-potilaiden välisiä eroja. Lääkekokeiluiden suuri määrä, epilepsian varhainen alkamisikä ja suuri kohtaustiheys olivat yhteydessä heikompiin visuaalisiin toimintoihin. Ensimmäisen tai toisen koulutusasteen suorittaneet olivat kolmannen koulutusasteen suorittaneita heikompia tarkkaavuudessa ja toiminnanohjauksessa ja kielellisissä toiminnoissa. Naiset olivat miehiä heikompia visuaalisissa toiminnoissa.

Tutkimus toi uutta tietoa stimulaatiohoitoihin ohjautuvien potilaiden kognitiivisesta suoriutumisesta. Jatkossa olisi kannattavaa tutkia VNS- ja DBS-leikkauksiin ohjautuvien potilaiden kognitiivisia toimintoja ennen ja jälkeen leikkauksen toteutettavana laajana pitkäaikaistutkimuksena.

Asiasanat: epilepsia, kognitiiviset toiminnot, syväaivostimulaatiohoito, vagushermostimulaatiohoito

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO	1
1.1 Epilepsioiden luokittelua.....	1
1.2 Vaikea epilepsia.....	4
1.3 Epilepsian hoito.....	4
1.4 Vagushermostimulaatiohoito (VNS-hoito).....	6
1.5 Syväaivostimulaatiohoito (DBS-hoito).....	7
1.6 Epilepsia ja kognitiivinen suoriutuminen	8
1.7 Stimulaatiohoitoon ohjautuvat potilaat	9
1.8 Tutkimuksen tarkoitus ja tutkimuskysymykset.....	10
2. TUTKIMUKSEN TOTEUTTAMINEN	12
2.1 Tutkimusaineisto.....	12
2.2 Tutkimusmenetelmät.....	13
2.2.1 <i>Neuropsykologiset tutkimusmenetelmät ja muuttujat</i>	13
2.2.2 <i>Neurologiset menetelmät ja taustatekijät</i>	16
2.3 Aineiston analysointi.....	16
3. TULOKSET	17
3.1 Kognitiivisen suoriutumisen summamuuttujat	17
3.2 Stimulaatiohoitoleikkauksiin ohjautuvien kognitiivinen suoriutuminen verrattuna normaaliaineistoon	18
3.3 Kognitiivinen suoriutuminen VNS-hoitoon ohjautuvien ja DBS-hoitoon ohjautuvien ryhmissä	19
3.4 Neurologisten taustatekijöiden yhteys kognitiiviseen suoriutumiseen	22
3.5 Iän, sukupuolen ja koulutustason yhteys kognitiiviseen suoriutumiseen	23
4. POHDINTA	23
4.1 Päätulokset	24
4.1.1 <i>Stimulaatiohoitoon ohjautuvien potilaiden kognitiiviset toiminnot ovat normaaliaineistoon verrattuna heikompia kaikilla tarkastelluilla osa-alueilla</i>	24
4.1.2 <i>DBS-potilailla tarkkaavuus ja toiminnanohjaus ovat heikompia kuin VNS-potilailla</i>	25
4.1.3 <i>Lääkekokeiluiden määrä, epilepsian varhainen alkamisikä ja kohtaustiheys ovat yhteydessä heikompiin visuaalisiin toimintoihin</i>	25
4.1.4 <i>Sukupuoli ja koulutustaso on yhteydessä kognitiivisiin toimintoihin</i>	27
4.2 Vahvuudet ja rajoitukset	27
4.3 Lopuksi.....	28
LÄHTEET	31
LIITTEET	39

1 JOHDANTO

Epilepsia on yksi yleisimmistä neurologisista sairauksista ja sitä sairastaa noin 1 % suomalaisista (Hiltunen & Kälviäinen, 2002). Epilepsia käsittää laajan joukon erilaisia oireyhtymiä sekä kohtausoireita ja koskettaa jokaista sairastunutta eri tavoin. Epilepsioiden hoidon tavoitteena on saavuttaa kohtauksettomuus ilman hoidosta aiheutuvia merkittäviä haittavaikutuksia (Brodie, 2005; Engel, 1998; Kwan & Sander, 2004). Ensisijainen hoitomuoto on kohtaustyyppin tai oireyhtymädiagnoosin mukainen pitkäaikainen lääkehoito (Shorvon, 2005). Suurimmalla osalla epilepsiapotilaista kohtaukset pysyvät hallinnassa lääkityksen avulla, mutta noin kolmasosalla sairaus on vaikeahoitoinen, jolloin kohtauksia ilmenee räätälöidystä lääkehoidosta huolimatta (Cockerell, Sander, Hart, Shorvon, & Johnson, 1995; Kwan & Brodie, 2000; Kwan & Sander, 2004; Mohanraj & Brodie, 2006). Suomessa vaikeaa epilepsiaa sairastaa noin neljäsosa kaikista epilepsiaa sairastavista eli 8 000–10 000 henkilöä (Hiltunen & Kälviäinen, 2002). Vaikeahoitoisella epilepsialla tarkoitetaan sitä, että potilaalla on lääkityksestä huolimatta kohtauksia tai muita oireita, jotka haittaavat hänen mahdollisuuksiaan viettää täysipainoista ja turvallista elämää (Hiltunen & Kälviäinen, 2002). Mikäli kohtauksia ei saada hallintaan yksittäisellä lääkkeellä tai useammalla lääkityksellä, tulee harkita kirurgista hoitoa tai stimulaatiohoitoa (Devinsky, 1999; Shorvon, 2005). On havaittu, että vaikeahoitoiset potilaat, joilla on kokeiltu kahta tai useampaa lääkettä heikoin hoitovastein, eivät todennäköisesti hyödy myöhemmistäkään lääkekokeiluista (Brodie, 2005; Haneef, Stern, Dewar, & Engel, 2010; Kwan & Brodie, 2000; Kwan & Sperling, 2009). Toistaiseksi on olemassa vähän tutkimusta siitä, millaiset potilaat ohjautuvat vagushermostimulaatiohoitoon (VNS; *vagus nerve stimulation*) tai syväaivostimulaatiohoitoon (DBS; *deep brain stimulation*). Tämä tutkimus on tiettävästi ensimmäinen, joka keskittyy kuvaamaan eri stimulaatiohoitoihin ohjautuvia potilaita.

1.1 Epilepsioiden luokittelua

Epilepsia on heterogeeninen keskushermostosairaus, jossa ilmenee toistuvia ilman välitöntä aiheuttajaa käynnistyviä epileptisiä kohtauksia (Blume ym., 2001). Kohtaukset aiheutuvat poikkeavasta, liiallisesta tai synkronisesta hermosolujen sähköisestä purkautumisesta laajuudeltaan vaihtelevalla aivoalueella (Blume ym., 2001; Engel, 1996; Fischer ym., 2005; Shorvon, 2005). Sairauden määrittely epilepsiaksi edellyttää ilman välitöntä aiheuttajaa ilmenneen kohtauksen sekä pitkäaikaisen kohtauksille altistavan aivoperäisen tekijän löytymisen tai vähintään kaksi ilman välitöntä aiheuttajaa ilmennyttä kohtausta (Commission of International League Against Epilepsy

(ILAE), 1989; Shorvon, 2005). Sairaudenkuvaan kuuluvat paitsi pitkäkestoinen alttius epileptisille kohtaauksille, myös yksilölliset neurologiset, kognitiiviset, psykologiset ja sosiaaliset toimintakyvyn muutokset (Berg, 2011). Epilepsia ei ole yksiselitteinen sairauskokonaisuus, vaan se käsittää joukon sairauksia, jotka heijastavat monista eri tekijöistä aiheutuvaa aivojen poikkeavaa toimintaa (Berg, 2011; Berg ym., 2010). Epilepsioita tunnetaan lukuisia tarkoin määritellyistä oireyhtymistä eri luokitusperiaattein kuvattuihin oirekokonaisuuksiin.

Epilepsioiden luokittelu on ollut niiden monimuotoisuudesta johtuen historiallisesti haastavaa, ja kirjallisuudessa puhutaan osittain päällekkäin oireyhtymistä ja epilepsioista. ILAE:n uuden syntyperäisen eli etiologisen luokituksen mukaan epilepsiat jaetaan geneettisestä syystä aiheutuviin, rakenteellisesta tai aineenvaihdunnallisesta häiriöstä aiheutuviin tai tuntemattomasta syystä aiheutuviin oireyhtymiin (Berg ym., 2010). Tuntemattomien syiden taustalla voivat olla tunnistamattomat geneettiset tai rakenteelliset syyt tai jokin kokonaan tunnistamaton häiriö. ILAE suosittaa huomioimaan epilepsiadiagnoosissa ja epilepsian kuvauksessa etiologian lisäksi kohtausoireet, kohtaustyyppit, epilepsiaoireyhtymät ja toimintakyvyn (Engel, 2001; Fisher ym., 2005). Berg ja Scheffer (2011) ehdottivat termiä elektrokliininen oireyhtymä erottelemaan tarkemmin tunnetut oireyhtymät vähemmän tunnetuista. Epilepsiaoireyhtymää määriteltessä voidaan todeta elektrokliininen oireyhtymä kun kohtaustyyppit, elektroenkefalografian löydökset (EEG; *elektroenkefalografia*) ja sairauden alkamisikä vastaavat luonteeltaan tunnettua oireyhtymää. Kun epilepsia ei täytä tietyn elektrokliinisen oireyhtymän tunnusmerkkejä, kliinistä kokonaisuutta kuvataan sairauden alkamisiän, kohtausoireiden ja kuvantamislöydösten perusteella. Lisäksi huomioidaan muun muassa elektrokliiniset tunnuspiirteet, geneettiset ja kehitykselliset osatekijät ja etiologia, kuten spesifit struktuuralliset tai metaboliset leesiot tai tilat (Berg ym., 2010; Berg & Scheffer, 2011; Engel, 2001). Epilepsiat luokitellaan moninaisin ja joustavin perustein oireyhtymiksi tai kliiniseksi kokonaisuuksiksi. Taulukossa 1 kuvaillaan epilepsian kliinisessä kokonaisuudessa huomioitavia tekijöitä.

Taulukko 1. Epilepsiaoireyhtymän määrittelyssä huomioitavat tekijät. Mukailtu epilepsian Käypä hoito -suosituksesta (Epilepsiat (aikuiset): Käypä hoito -suositus, 2014).

Kliininen kokonaisuus	Määrittelyssä huomioidaan
Kohtausoireet	Potilaan ja silminnäkijän yksityiskohtainen kuvaus kohtausenaikaisista oireista
Kohtaustyyppi tai -tyypit	Määritellään kohtauskuvauksen avulla. Vähintään määriteltävä onko paikallisalkuisia vai yleistyneitä kohtauksia vai molempia
Epilepsiaoireyhtymä	Oireyhtymädiagnoosi ei ole aina mahdollinen
Etiologia	Vähintään määriteltävä onko syy geneettinen, rakenteellinen, aineenvaihdunnallinen vai tuntematon
Toimintakyky	Vaikutukset fyysiseen, psyykkiseen ja sosiaaliseen toimintakykyyn

Kohtaustyyppit jaetaan purkauksellisen toiminnan alkupaikan mukaan kahteen pääluokkaan (Berg ym., 2010). Paikallisalkuisissa kohtauksissa poikkeava sähköinen toiminta alkaa paikallisesti toisesta aivopuoliskosta, toisin kuin yleistyvässä kohtauksessa, jossa purkaushäiriö alkaa samanaikaisesti molemmissa aivopuoliskoissa ja yleistyy nopeasti molempiin. Paikallisalkuisessa kohtauksessa kullakin kohtaustyyppillä on johdonmukainen alkupaikkansa, kun taas yleistyneissä kohtauksissa lokalisaatio ja lateralisaatio eivät ole pysyviä kohtauksesta toiseen (Berg ym., 2010; Blume ym., 2001; Engel, 2001). Yleistynyt kohtaus vaikuttaa tajunnantilaan ja ilmenee tajuttomuuskouristuskohtauksena tai poissaolokohtauksena. Kohtausoireet sekä paikallisalkuisissa että yleistyneissä kohtauksissa ilmenevät yllättäen ja ovat ohimeneviä sekä yleensä lyhytkestoisia. Niihin kuuluvat purkauksen voimakkuudesta, sijainnista ja leviämisalueesta riippuen esimerkiksi tajunnan osittainen tai täydellinen hämärtyminen, autonomisen hermoston oireet, kouristelu, muistikatkos, tahdosta riippumattomat motoriset oireet, automatismit, aistioireet ja erilaiset tunneilmiöt (Blume ym., 2001; Shorvon, 2005). Lisäksi osalla potilaista ilmenee subkliiniseksi kutsuttuja kohtauksia tai kohtausten välisiä poikkeavia sähköisiä toimintoja, jotka voivat vaikuttaa esimerkiksi kognitiiviseen toimintakykyyn (Farooque & Duckrow, 2014; Kasteleijn-Nolst Trenité, & Vermeiren, 2005). Status epilepticus tarkoittaa kohtauksia, joka ei rajoitu itsekseen puolen tunnin aikana tai tilannetta, jossa potilas saa useita kohtauksia peräkkäin toipumatta niistä välillä (Lowenstein, Bleck, & MacDonald, 1999; Shorvon, 2005).

1.2 Vaikea epilepsia

Pitkään jatkuneet kontrolloimattomat kohtaukset rajoittavat toimintakykyä, heikentävät elämänlaatua ja aiheuttavat kohonneen äkkikuoleman riskin (Brodie, 2005; Devinsky, 1999; Engel, 1998; French, 2007). Tietyt oireyhtymät ja tekijät, kuten varhainen alkamisikä ja suuri kohtaasmäärä ennustavat todennäköisemmin vaikean epilepsian kehittymistä (Berg ym., 2001; Devinsky, 1999; French; 2007; Kwan & Brodie, 2000; MacDonald ym., 2000). Vaikean epilepsian kehittymisen riskiryhmään kuuluvat sekä lapsi- että aikuispotilaat, joilla on korkea kohtaustiheys, rakenteellisia poikkeamia aivoissa, poikkeavat EEG-löydökset ja joilla epilepsia on alkanut nuorena (Berg ym., 2001; Brodie, 2005; Kwan & Sander, 2004). Geneettisissä oireyhtymissä useimmat potilaat hyötyvät lääkityksestä, ja kohtauskontrollin voidaan olettaa kehittyvän pian lääkityksen aloittamisen jälkeen (Berg & Scheffer, 2011; Engel, 1998). Rakenteellisesta, aineenvaihdunnallisesta tai tuntemattomasta syystä aiheutuvien epilepsiakohtausten esiintyvyys on havaittu korkeammaksi kuin geneettisissä oireyhtymissä (Berg ym., 2001; Brodie, 2005; Kwan & Brodie, 2000). Esiintyvyydeltään yleisimpiä vaikeita epilepsioita on temporaalilohkon epilepsia (Engel, 1998).

Vaikeahoitoisen epilepsian kontrolloimattomat kohtaukset aiheuttavat pitkällä aikavälillä paitsi terveydellisiä ongelmia myös psyykkisiä ja sosiaalisia vaikeuksia sekä taloudellisen rasitteen. Siksi uusien hoitojen kehittäminen on keskeistä tulevaisuudessa (Brodie, 2005; Devinsky, 1999). Kontrolloimattomat kohtaukset kuormittavat potilaan hyvinvointia, aiheuttavat sairaalahoitoa edellyttäviä ruumiillisia vammoja ja vaikeuttavat potilaan sosiaalista elämää ja harrastamista. Tapauskohtainen hoitovasteen ennustaminen on kliinisessä työssä vaikeaa eikä ole yksinkertaista määrittellä, milloin yhden lääkityksen hoito voidaan todeta tehottomaksi ja tulee siirtyä muihin hoitomuotoihin (Brodie, 2005; French, 2007; Trevathan & Gilliam, 2003). Uusia lääkkeitä kehitetään jatkuvasti ja niissä pyritään yhä parempaan hoitovasteeseen pienemmillä sivuvaikutuksilla. Pitkittynyttä tehotonta hoitoa tulisi kuitenkin välttää ja heikosti hoidosta hyötyvät potilaat tulisi saada nykyistä nopeammin esimerkiksi kirurgisen hoidontarpeen arviointiin (Brodie, 2005; Engel, 1998).

1.3 Epilepsian hoito

Epilepsian ensisijainen hoitomuoto on aina kohtaustyyppin tai oireyhtymädiagnoosin mukainen lääkehoito (Shorvon, 2005). Yleinen hoitopolku alkaa diagnoosin saamisesta alkavasta yhden lääkityksen hoidosta (Devinsky, 1999; Shorvon, 2005). Ideaalitulanteessa lääkityksellä saavutetaan täysi kohtausettomuus, mutta se voi myös osittain vähentää tai lievittää kohtauksia, ja joskus lääkityksen sivuvaikutukset ovat suuremmat kuin sen hyödyt. Lääkitystä vaihdetaan kertaalleen

ennen useamman lääkkeen yhtäaikauskokeilua. Mikäli usean lääkkeen avulla ei saavuteta oireettomuutta, ja kohtaukset haittaavat merkittävästi elämää, harkitaan kirurgista leikkausta tai stimulaatiohoitoa. Kirurginen leikkaus, jossa poistetaan tai eristetään aivoalueita, soveltuu paikallisalkuisen epilepsian hoitoon ja sillä on saatu hyviä tuloksia (Engel, 1998; Wiebe, Blume, Girvin, & Eliasziw, 2001). Kirurgista hoitoa on tyypillisesti pidetty viimeisenä hoitokeinona, ja hoitoonohjaus tapahtuu usein varsin myöhäisessä vaiheessa (Devinsky, 1999; Trevathan & Gilliam, 2003). Kirurginen hoito poissuljetaan vaihtoehtona, mikäli kohtausta alkaa usealta aivoalueelta tai kohtausten alkupaikka sisältää kriittisiä aivoalueita, joihin voi liittyä vakava riski kognitiivisen suoriutumisen kannalta. Yleisin kirurgisesti hoidettava alue on ohimolohko ja siihen kohdistuvien leikkausten on havaittu olevan tehokkaimpia kohtauksettomuuden saavuttamisessa (Devinsky, 1999; Engel, 1998; Trevathan & Gilliam, 2003). Vasemman ohimolohkon leikkauksiin sisältyy poikkeuksellisen korkea kielellisen muistin ja nimeämisen heikentymisen riski (Elger, Helmstaedter, & Kurthen 2004; Sherman ym., 2011). Kirurginen hoito voi olla tehokas tai ainoa keino kohtauksettomuuden saavuttamiseksi: temporaalilohkoepilepsiassa on tutkimuksissa havaittu 58–63 %:n leikatuihin potilaisiin saavuttaneen kohtauksettomuuden, siinä missä kohtauksettomuuden lääkityksen avulla on saavuttanut 8–12 % potilaisista (Helmstaedter, Kurthen, Lux, Reuber, & Elger, 2003; Wiebe ym., 2001).

Lääkehoidon ja kirurgisten leikkausten lisäksi epilepsian hoidossa käytetään ketogeenista dieettiä, VNS-hoitoa ja DBS-hoitoa. Ketogeenisessä dieetissä pyritään ravinnon korkeaan rasvasisältöön ja matalaan valkuaisaine- ja hiilihydraattisisältöön, mutta sen toimintamekanismi on yhä osittain tuntematon (Nordli, 2002; Villeneuve ym., 2009). VNS hyväksyttiin Euroopassa yleistyneen tai paikallisen lääkeresistentin epilepsian hoitomuodoksi vuonna 1994 (Beekwilder & Beems, 2010). Tampereen yliopistollisessa sairaalassa aloitettiin syväaivostimulaatio vaikeahoitoisen epilepsian hoidossa vuonna 2010 ensimmäisenä Euroopassa, ja kohdetumakkeena on ollut talamuksen anteriorinen tumake (J. Peltola, suullinen tiedonanto, 16. lokakuuta, 2014). VNS- tai DBS-hoitoa harkitaan potilailla, joilla resektiivinen kirurgia, eli kohtauspesäkkeen poisto tai sen yhteyksien katkaisu, ei ole auttanut, joille resektiivinen kirurgia ei sovellu tai jotka eivät suostu resektiiviseen kirurgiaan (Ben-Menachem, 2002; Boon ym., 2007). Stimulaatiohoitojen avulla pyritään vähentämään kohtausten määrää sekä lieventämään niitä ja siten vaikuttamaan myös kuolemanriskin pienemiseen sekä elämänlaadun paranemiseen. Vaikeaa epilepsiaa sairastavien potilaiden hoitovaihtoehtojen hyödyllisyyden arvioiminen on edelleen suuri haaste. Tulevaisuudessa tarvitaan lisää tutkimusta, jotta voidaan paremmin erotella ne vaikeaa epilepsiaa sairastavat potilaat, jotka hyötyvät lääkekokeilujen jatkamisesta, stimulaatiohoidoista tai resektiivisestä kirurgiasta (Gonen, Gandelman-Martón, Kipervasser, & Neufeld, 2015).

1.4 Vagushermostimulaatiohoito (VNS-hoito)

VNS-hoito on ensimmäinen hyväksytty sähköisen stimulaation hoitomenetelmä epilepsian hoidossa ja menetelmää on käytetty jo neljännesvuosisadan ajan (Beekwilder & Beems, 2010). VNS-hoitoa käytetään vaikeaa epilepsiaa sairastavilla potilailla, joilla ei saavuteta riittävää kohtauskontrollia lääkkeillä ja joita ei voida hoitaa kirurgisesti, tai joilla kirurginen hoito ei ole auttanut (Beekwilder & Beems, 2010; Ben-Menachem, 2002). Sydämen tahdistinta muistuttava stimulaattorilaite asetetaan rintakehään ihon alle ja sen kaapelin päässä olevat elektrodit tuottavat jaksoittaista sähkövirtaa vasempaan vagus- eli kiertäjähermoon (Beekwilder & Beems, 2010; Ben-Menachem, 2002). Vagushermon stimulointi mahdollistaa suoran vaikuttamisen subkortikaalisiin aivoalueisiin tekniikalla, joka sisältää vain vähän riskejä. Sähkövirta säädetään kullekin potilaalle taajuudeltaan ja signaalien lähetysväliltään sopivaksi. Potilas voi käynnistää ylimääräisen sähkövirran magneetin avulla, kun hän tuntee kohtauksen olevan tulossa. VNS-hoidon toimintamekanismi on yhä suurelta osin tuntematon ja sen nähdään johtuvan monesta tekijästä (Beekwilder & Beems, 2010; Ben-Menachem, 2002; Fraschini ym., 2014). Useissa tutkimuksissa on havaittu vagushermon stimuloinnin aktivoivan hermoverkostoja talamuksessa ja muissa limbisissä rakenteissa. Lisäksi noradrenaliinilla näyttää olevan keskeinen vaikutus VNS-hoidon kohtauksia estävässä toiminnassa.

VNS-hoito vaikuttaa tehokkaalta vaikeahoitoisimmilla potilailla, joilla lääkehoito tai kirurginen hoito ei ole auttanut, vaikka laitteen avulla saavutetaan harvoin täysi kohtauksettomuus (Beekwilder & Beems, 2010; Ben-Menachem, 2002). VNS-hoidon vaikutusta on tutkittu enemmän paikallisalkuisia kohtauksia saavilla ja niiden vähentämisessä sen tehokkuus vaikuttaa selvältä. On olemassa näyttöä siitä, että hoito auttaa vähentämään kohtauksia myös yleistyviä kohtauksia saavilla potilailla, joilla on lääkeresistentti epilepsia (Englot, Chang, & Auguste, 2011; Holmes, Silbergeld, Drouhard, Wilensky, & Ojemann, 2004). VNS-hoidon on havaittu vähentävän kohtauksia ja parantavan elämänlaatua sekä lapsilla että aikuisilla (Ben-Menachem, 2002; Buoni ym., 2004; Cukiert ym., 2013; Majoie, Berfelo, Aldenkamp, Renier, & Kessels, 2005). Lisäksi VNS-hoidon on havaittu vaikuttavan myönteisesti mielialaan, muistiin ja elämänlaatuun (Ben-Menachem, 2002). Hoidon hyöty ei ole välitön, vaan se kasvaa 18–24 kuukauden ajan hoidon aloittamisesta ja hyöty näkyy paitsi kohtausten vähenemisessä, myös niiden keston lyhentymisessä ja kohtauksesta toipumisen nopeutumisessa (Ben-Menachem, 2002). Laajassa 74 kliinistä tutkimusta käsittäneessä meta-analyysissä Englot ym. (2011) totesivat kohtausten vähentyneen tutkimuksissa keskimäärin 45 %:lla potilaista. Neljäsosalla potilaista hoito ei auttanut lainkaan. Vagushermostimulaatio aiheuttaa yksilöllisiä haittavaikutuksia, mutta se on yleisesti ottaen hyvin siedetty (Ben-Menachem, 2002). Tavallisimmat haittavaikutukset eli äänen käheys, yskiminen sekä kurkun ärsytys ja kipu, ovat

yleensä ohimeneviä ja hyvin siedettyjä ja ne ilmenevät lähinnä laitteen ollessa signaalien lähetysvaiheessa (Beekwilder & Beems, 2010). Laite ei aiheuta kognitiivisia sivuvaikutuksia ja on siksi hyvin siedetty myös niillä potilailla, jotka ovat herkkiä lääkitysten sivuvaikutuksille. Haittavaikutusten on havaittu olevan samankaltaisia lapsilla kuin aikuisilla (Buoni ym., 2004; Hoppe, Helmstaedter, Scherrmann, & Elger, 2001; Majoie ym., 2005). VNS-hoidon mahdollisuuksista on kiinnostuttu myös muiden sairauksien hoidossa vaikeasta masennuksesta, syömishäiriöstä ja kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä Alzheimerin tautiin ja MS-tautiin sen osoittauduttua toimivaksi epilepsian hoidossa (Beekwilder & Beems, 2010).

1.5 Syväaivostimulaatiohoito (DBS-hoito)

DBS-hoito on VNS-hoitoa vähemmän tutkittu hoitomuoto (Chambers & Bowen, 2013). Neurokirurgisessa leikkauksessa kohdetumakkeeseen viedään elektrodit, jotka yhdistetään johdoilla rintakehän alueelle ihon alle sijoitettavaan generaattoriin. DBS-hoidon on osoitettu vähentävän kohtauksia, lieventävän niiden vaikeusastetta ja parantavan elämänlaatua aikuisilla (Fisher ym., 2010; Kerrigan ym., 2004; Lee, Jang, & Shon, 2006; Lim ym., 2007). Syväaivostimulaation kohteista on tutkittu talamuksen anteriorista tumaketta, talamuksen sentromediaalista tumaketta, subtalaamista tumaketta ja hippokampusta (Andrade ym., 2006; Ooi, Styliaras, & Sharan, 2011; Tellez-Zenteno & Wiebe, 2011). DBS-hoito vaikuttaa toimivan parhaiten potilailla, joilla kohtaukset keskittyvät ohimolohkoon (Andrade ym., 2006; Ooi ym., 2011).

DBS-hoidon hyödyn kohtausten vähentämisessä on havaittu alkavan leikkauksessa tapahtuvan elektrodien asentamisen jälkeen ennen kuin generaattori käynnistetään, minkä on arveltu saattavan johtua leikkauksen aiheuttamasta paikallisesta mikroauriosta (Hodaie, Wennberg, Dostrovsky, & Lozano, 2002; Lim ym., 2007). Hoidon vaikutusmekanismi on yhä suurelta osin tuntematon ja sähkövirran optimaalisia voimakkuuksia ja asetuksia selvitetään yhä (Andrade ym., 2006; Tellez-Zenteno & Wiebe, 2011). Syväaivostimulaatiohoito on turvallinen ja hyvin siedetty, ja sen yleiset haittavaikutukset on todettu lieviksi ja vaikeat haittavaikutukset kohtuullisen harvinaisiksi (Fisher ym., 2010; Kerrigan ym., 2004; Ooi ym., 2011). Hoidon aiheuttamat suurimmat riskit ovat itse kirurgiseen toimenpiteeseen liittyviä, kuten aivoverenvuoto ja halvaantuminen (Hariz, 2002). Lisäksi laitteiston asentamisesta voi aiheutua tulehdus.

Huolimatta mekanismin epätäydellisestä tuntemuksesta, aivojen eri alueiden sähköinen stimulaatio herättää jatkuvasti laajenevaa kiinnostusta erilaisten neurologisten sairauksien hoidossa (Ooi ym., 2011). Talamuksen anteriorisen tumakkeen stimulointia on tutkittu runsaasti. Se on

anatomisesti sopiva kohde, sillä se on kooltaan pieni, mutta sillä on useita yhteyksiä limbisiin rakenteisiin ja aivokuorelle (Hodaie ym., 2002).

1.6 Epilepsia ja kognitiivinen suoriutuminen

Epilepsiapotilaiden kognitiivinen suoriutuminen on syiltään ja seurauksiltaan yhtä monimuotoista kuin oireyhtymä itse. Heikko kognitiivinen suoriutuminen liittyy usein varhaiseen epilepsian alkamisikäen ja sairauden pitkään keston, sillä nuorena alkavat kohtaukset häiritsevät kognitiivista kehitystä ja kognitiiviset muutokset usein etenevät vuosikymmenten aikana (Berg, 2011; Elger ym., 2004; Helmstaedter ym., 2003; Hermann ym., 2006; Hommet, Sauerwein, De Toffol, & Lassonde, 2006; Motamedi & Meador, 2003). Jokeit ja Ebner havaitsivat tutkimuksessaan (1999) vaikeaa temporaalilohkon epilepsiaa sairastavilla potilailla sairauden keston ja koulutustason keskeisimmiksi kognitiivista suoriutumista selittäviksi tekijöiksi. Epilepsian pitkä kesto heikensi kognitiivista suoriutumista, mutta korkea koulutustaso suojaasi pitkän keston heikentäviltä vaikutuksilta lykäten niitä myöhemmäksi. Lapsuudessa alkaneissa epilepsioissa varhaisen sairauden alkamisikäen on havaittu olevan heikentävästi yhteydessä myöhempään älykkyydosamäärään (Elger ym., 2004). Alle kouluikäisten epilepsiaa sairastavien lasten kognitiivisessa suoriutumisessa havaittiin laaja-alaisia vaikeuksia noin puolella lapsista, ja lapsilla, joilla kognitiivinen suoriutuminen oli ikäryhmän normaalivariaatioissa, havaittiin ryhmätilanteessa vaikeuksia kielellisissä toiminnoissa, lyhytkestoisessa kielellisessä muistissa ja tarkkaavuudessa (Rantanen, 2012). Epilepsia itsessään voi aiheuttaa kognitiivisia haittoja tai vaikeuttaa niitä, tällöin tärkeänä heikentävänä tekijänä ovat kontrolloimattomat kohtaukset (Hermann ym., 2006; Motamedi & Meador, 2003). Lisäksi potilaan kognitiiviseen suoriutumiseen voivat vaikuttaa sairauden neuropatologia, lääkkeiden laatu, määrä sekä käytön kesto, kohtaustyyppit ja niiden esiintymistiheys sekä epilepsian vaikeusaste, sukupuoli, psykiatristen sairauksien komorbiditeetti, psykososiaaliset vaikeudet ja aivovaurioiden laatu (Berg, 2011; Elger ym., 2004; Helmstaedter ym., 2003; Motamedi & Meador, 2003; Tracy ym., 2007). Elgerin ym. (2004) mukaan näistä etenkin sukupuolen ja psykiatrisen komorbiditeetin yhteyttä kognitioon on tutkittu riittämättömästi.

Lääkitys voi suojata kognitiivisilta oireilta estämällä kohtauksia, mutta se voi myös itsessään aiheuttaa sivuvaikutuksena kognitiivisen suoriutumisen heikentymistä (Loring, Marino, & Meador, 2007). Epilepsialääkkeiden tiedetään heikentävän esimerkiksi tarkkaavuutta ja psykomotorista nopeutta joko suoraan tai välillisesti väsymyksen kautta. Lääkkeet vähentävät hermosolujen normaalia eksitaatiota, minkä ajatellaan olevan niiden tiedonkäsittelytoimintoja heikentävän vaikutuksen syy (Loring ym., 2007). Suurten lääkeannoksien ja yhdistelmälääkkeiden käyttö lisäävät

tiedonkäsittelyn heikentymisen todennäköisyyttä. Väsymys voi haitata kognitiivista suoriutumista myös kohtauksista johtuvan heikentyneen unenlaadun takia. Lisäksi on tärkeää huomioida, etteivät objektiiviset testisuoritukset kerro kaikkea kognition vaikeuksien subjektiivisesta kokemuksesta. Eri lääkitysten vaikutusta kognitiiviseen suoriutumiseen ei ole tutkittu tarpeeksi ja tutkimuksissa on usein metodologisia ongelmia, jotka vaikeuttavat päätelmien tekemistä (Brunbech & Sabers, 2002).

Riippuen epilepsiaoireyhtymästä ja aivo-orgaanisten muutosten sijainnista, epilepsialla voi olla erilaisia yhteyksiä kognitioon. Yleisimmin epilepsiassa heikentyviä tiedonkäsittelyn osa-alueita vaikuttavat aiempien tutkimusten perusteella olevan tarkkaavuus ja muistitoiminnot (Prevey, Delaney, Cramer, Mattson, & Study, 1998; Pulliainen, 2000). Lisäksi epilepsian vaikutuksille ovat herkkiä oppiminen ja prosessointinopeus. Temporaalilohkon epilepsiassa on muita yhtenäisempi tai tunnetumpi kognitiivinen oirekuva ja siihen liittyvät usein etenevät muistivaikeudet (Elger ym., 2004; Helmstaedter ym., 2003). Muistin heikentymisen lisäksi temporaalilohkon epilepsiaa sairastavilla potilailla on havaittu heikentymistä etenkin psykomotorisessa nopeudessa ja toiminnanohjauksessa (Hermann ym., 2006; Oyegbile ym., 2004) sekä lisäksi kielellisissä toiminnoissa (Oyegbile ym., 2004). Useimmissa geneettisistä syistä johtuvissa epilepsioissa kognitio on ainoastaan lievästi heikentynyt (Elger ym., 2004). Rakenteellisista tai aineenvaihdunnallisista syistä aiheutuvat paikallisalkuiset kohtaukset aiheuttavat kyseisen alueen toimintoihin liittyviä oireita. Epilepsian kognitiivisiin oireisiin ei ole olemassa parannuskeinoa, joten sairauden hoidossa on keskeistä pyrkiä välttämään niiden kehittyminen (Motamedi & Meador, 2003).

1.7 Stimulaatiohoitoon ohjautuvat potilaat

VNS- tai DBS-hoitoon aikuisina ohjautuvilla potilailla on takanaan useita lääkekokeiluja sekä mahdollisesti edeltäviä leikkauksia (Ben-Menachem, 2002; Lim ym., 2007). Heistä useilla kognitiivinen suoriutuminen jää ikäryhmän keskitasoa heikommaksi ja useimmat potilaista saavat kohtauksia päivittäin tai viikoittain (Ben-Menachem, 2002; Buoni ym., 2004; Holmes ym., 2004; Lim ym., 2007). Rai ym. (2015) havaitsivat tutkimuksessaan vaikeaa epilepsiaa sairastavilla potilailla heikentymistä kaikilla tutkimillaan kognition osa-alueilla eli muistissa, kielellisissä toiminnoissa ja toiminnanohjauksessa. Holmesin ym. (2004) tutkimuksessa VNS-hoitoon päässeiden potilaiden keskimääräinen sairauden alkamisikä oli 7.5 vuotta ja epilepsian kesto ennen leikkausta vaihteli 6–49 vuoden välillä. Kaikilla potilailla oli havaittavissa jonkinasteista kognitiivista heikentymää. Potilaat olivat kokeilleet keskimäärin 7.5 epilepsialääkettä ilman hyvää hoitovastetta. Hodaien ym. (2002) tutkimuksessa potilaiden ikä DBS-hoidon alussa vaihteli 18–45 vuoden välillä ja epilepsia oli

kestänyt leikkausta edeltävästi 8–44 vuotta. Hoitoa edeltävästi potilaat saivat kohtauksia 10.5–125 kuukaudessa.

Vaikeaa epilepsiaa sairastavat muodostavat laajan ja määrällisesti suuren potilasryhmän, joista osa ohjautuu stimulaatiohoitoon. Stimulaatiohoitojen vaikutusta kognitiiviseen suoriutumiseen tutkitaan jatkuvasti. On oletettavaa, että stimulaatiohoitojen yleistyessä epilepsiapotilailla myös niiden mahdollinen vaikutus kognitiiviseen suoriutumiseen nousee yhä keskeisemmäksi tutkimuskysymykseksi. Toistaiseksi stimulaatiohoitojen vaikutusta kognitioon on epilepsiapotilailla tutkittu melko vähän ja pääasiassa pienillä aineistoilla. Jotta stimulaatiohoitoleikkausten vaikutusta kognitiiviseen suoriutumiseen on mahdollista tutkia, tulee potilasaineisto tuntea hyvin. Tämä tutkimus on tiettävästi ensimmäinen, joka keskittyy stimulaatiohoitoon ohjautuvien potilaiden kognitiivisen suoriutumisen tutkimiseen ja sen vertailuun sekä VNS- ja DBS-potilaiden välillä että normaaliaineistoon verrattuna. Tutkimuksen ensisijainen tarkoitus on kuvailla stimulaatiohoitoon ohjautuvia potilaita. Lisäksi tämän tutkimuksen tarkoituksena on kartoittaa, mitkä tekijät on tärkeää huomioida stimulaatiohoitojen ja kognitiivisen suoriutumisen välisiä yhteyksiä selvittävässä tutkimuksissa aikuisilla epilepsiapotilailla.

1.8 Tutkimuksen tarkoitus ja tutkimuskysymykset

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan VNS-hoitoon ja DBS-hoitoon ohjautuvien potilasryhmien tunnuspiirteitä. Sähköstimulaatiohoitoihin ohjautuvien kognitiivista suoriutumista verrataan normaaliaineistoon. Lisäksi ryhmiä verrataan keskenään sekä kognitiivisen suoriutumisen että epilepsiaan liittyvien taustatekijöiden osalta. Epilepsiaan vaikuttavien taustatekijöiden osalta tarkastellaan sairauden alkamisikää ja kestoa, ajankohtaisesti käytössä olevien sekä aiemmin kokeiltujen lääkkeiden määrää, kohtaustiheyttä, sairauden etiologiaa (geneettinen, rakenteellinen, aineenvaihdunnallinen tai tuntematon), status epilepticusten esiintymistä ja kohtausten alkupaikkaa aivoissa. Demografisista tekijöistä tarkastellaan ikää, sukupuolta ja koulutustasoa (ensimmäisen tai toisen asteen koulutus ja kolmannen asteen koulutus). Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli vastata seuraaviin kysymyksiin:

1. Poikkeavatko sähköstimulaatiohoitoihin ohjautuvat epilepsiapotilaat kognitiiviselta suoriutumiseltaan normaaliaineistosta?

Potilaiden kognitiivisen suoriutumisen oletetaan jäävän ikäryhmän keskitasoa heikommaksi, sillä stimulaatiohoitoihin ohjautuvat vaikeaa epilepsiaa sairastavat potilaat ja vaikean epilepsian tiedetään

olevan yhteydessä ikäryhmän keskitasoa heikompaan kognitiiviseen suoriutumiseen (Berg, 2011; Hermann ym., 2006; Holmes ym., 2004; Motamedi & Meador, 2003).

2. Onko sähköstimulaatiohoitoin ohjautuvilla epilepsiapotilailla heikentymistä tietyillä tiedonkäsittelytoimintojen osa-alueilla?

Aiempien tutkimusten perusteella voidaan olettaa, että tiedonkäsittelyn osa-alueista vaikeimmin heikentyneitä ovat tarkkaavuus ja muistitoiminnot (Prevey ym., 1998; Pulliainen, 2000). Lisäksi oletetaan oppimisessa ilmenevän heikentymistä. Stimulaatiohoitoin ohjautuvien potilaiden kognitiivisen suoritusprofiilin tunteminen on keskeistä tulevien tutkimusten kognitiivisen testipatteriston suunnittelussa.

3. Poikkeavatko VNS- ja DBS-hoitoin ohjautuvat epilepsiapotilaat toisistaan kognitiiviselta suoriutumiseltaan?

Voidaan olettaa, että kognitiivinen suoriutuminen on heikompaa DBS-hoitoin ohjautuvilla kuin VNS-hoitoin ohjautuvilla, sillä VNS-hoito on näistä hoidoista yleisempi ja sitä on jo kokeiltu joillain DBS-hoitoin ohjautuvilla tuloksetta (Morrell, 2011).

4. Ovatko neurologiset ja demografiset tekijät yhteydessä VNS- tai DBS-hoitoin ohjautuvien epilepsiapotilaiden kognitiiviseen suoriutumiseen?

Taustatekijöistä tarkastellaan sairauden alkamisikää ja kestoja, ajankohtaisesti käytössä olevien sekä aiemmin kokeiltujen lääkkeiden määrää, kohtaustiheyttä, sairauden etiologiaa, status epilepticusten esiintymistä, kohtausten alkupaikkaa aivoissa, ikää, sukupuolta ja koulutustasoa. Oletetaan, että pitkään epilepsiaa sairastaneiden potilaiden ja niiden, joilla epilepsia on alkanut nuorena, kognitiivinen suoriutuminen on heikompaa verrattuna potilaisiin, joilla epilepsia on alkanut vanhemmalla iällä tai kestänyt vähemmän aikaa (Elger ym., 2004; Hermann ym., 2006). Lisäksi oletetaan, että geneettisestä syystä johtuvaa epilepsiaa sairastavilla potilailla kognitiivinen suoriutuminen on parempaa kuin rakenteellisesta, aineenvaihdunnallisesta tai tuntemattomasta syystä johtuvaa epilepsiaa sairastavilla (Berg ym., 2001; Brodie, 2005; Kwan & Brodie, 2000).

2. TUTKIMUKSEN TOTEUTTAMINEN

Tämä tutkimus toteutettiin Tampereen yliopiston ja Tampereen yliopistollisen sairaalan yhteisenä tutkimusprojektina, jossa selvitettiin VNS-hoitoon ja DBS-hoitoon ohjautuvien potilasryhmien tunnuspiirteitä. Tutkimus on saanut tutkimusluvan Tampereen yliopistollisen sairaalan eettiseltä toimikunnalta. Kaikki potilaat saivat normaalin hoitokäytännön mukaisen hoidon sairaalassaoloaikanaan.

2.1 Tutkimusaineisto

Tutkimusaineisto koostuu 34 koehenkilöstä, jotka tutkittiin Tampereen yliopistollisen sairaalan neurologian poliklinikalla vuosina 2011–2015 ennen vagusherma- tai syväaivostimulaattorin asentamista. Tutkimusprojektiin hyväksyttiin 18–65-vuotiaat epilepsiaa sairastavat potilaat, jotka ohjautuivat VNS- tai DBS-leikkaukseen. Tutkimukseen osallistuville suoritettiin VNS- tai DBS-hoitojen protokollan mukaisesti neuropsykologinen ja psykiatrinen hoidon soveltavuuden arvio leikkauspäätöstä edeltävästi. Kaikille potilaille suoritettiin stimulaattorin asentamista edeltävästi neurologinen tutkimus sekä aivojen kuvantamistutkimukset, jotka kuuluvat normaaliin hoitokäytäntöön. Tutkimuksen poissulkukriteerinä oli älyllinen kehitysvammaisuus.

Tutkimukseen osallistui 14 naista ja 20 miestä. Iän mediaani oli 33 vuotta ja vaihteluväli 22–59 vuotta. Tutkittavista 15 ohjautui VNS-hoitoon ja 19 DBS-hoitoon. Potilaat jaettiin koulutusasteen mukaan kahteen luokkaan, ensimmäisen tai toisen asteen koulutuksen suorittaneisiin ja kolmannen asteen koulutuksen suorittaneisiin. Taulukossa 2 kuvataan tutkittavien taustatiedot hoitomuodon mukaan jaettuna.

Taulukko 2. Tutkittavien demografiset ja neurologiset taustatiedot ja taustatietojen tilastollinen vertailu hoitomuodon mukaan.

Taustatekijät	VNS (n = 15)	DBS (n = 19)	X^2	Mann-Whitney U	p-arvo
Mies/Nainen	7/8	13/6	1.64		.201
Ikä: Md (vaihteluväli)	36 (23–59)	31 (22–56)		112.50	.302
Koulutus: (peruskoulu tai 2.aste/3.aste)	11/4	18/1	2.84		.092
Töissä tai opiskelee/ työkyvytön tai työtön	6/9	4/15	0.71		.400
Epilepsian kesto: Md (vaihteluväli)	21 (4–40)	14 (3–43)		152.50	.732
Epilepsian alkamisikä Md (vaihteluväli)	16 (5–38)	14 (1–35)		104.5	.190
Statuksia kyllä/ei	6/9	7/12	0.04		.851
Lääkitysten määrä	3 (1–4)	3 (1–4)		99.50	.137
Lääkityskokeiluiden määrä	6 (4–15)	7 (2–11)		169.50	.186
Alkuperä (geneettinen / rakenteellinen tai aineenvaihdunnallinen/ tuntematon)	1/6/8	0/15/4	5.80		.055
Kohtaustiheys (päivittäin/viikoittain)	6/9	10/9	0.54		.464
Stimulaatiohoidon syy: a/b/c	11/3/1	19/0/0	5.74		.132

VNS = vagushermostimulaatiohoito, DBS = syväaivostimulaatiohoito, Md = mediaani, a = resektiivinen kirurgia ei sovi hoitomuodoksi, b = resektiivinen kirurgia ei auta riittävästi, c = kieltäytyy resektiivisestä kirurgiasta.

2.2 Tutkimusmenetelmät

2.2.1 Neuropsykologiset tutkimusmenetelmät ja muuttujat

Tutkimuksen lääketieteelliset tiedot kerättiin Tampereen yliopistollisen sairaalan sairauskertomuksista ja tietokannoista. Potilaille suoritettiin normaalin hoitokäytännön mukaisesti neurologinen, psykiatrinen ja neuropsykologinen tutkimus. Neuropsykologinen tutkimus suoritettiin osana VNS- ja DBS-hoitojen protokollaa stimulaatiohoitoleikkausta edeltävästi ja sen kesto oli 2–3 tuntia.

Neuropsykologisessa tutkimuksessa tutkittaville tehtiin strukturoitu haastattelu, jossa selvitettiin heidän taustatietojaan. Kognitiivisen suoriutumisen osalta tarkasteltavia osa-alueita olivat sanasujuvuus (fonologinen ja kategorinen), kielelliset päättelysuoriutuminen ja

käsitteenmuodostaminen, visuokonstruktiivinen päättelysuoriutuminen, visuaalinen hahmottaminen, kielelliset ja visuaaliset muistitoiminnot, tahdonalainen tarkkaavuus ja visuomotorinen nopeus.

Tutkittavien kognitiivista suoriutumista arvioitiin käyttämällä standardoituja neuropsykologisia tutkimusmenetelmiä: Wechsler Adult Intelligence Scale III -testin osioista samankaltaisuudet, numerosarjat etuperin, numerosarjat takaperin ja kuutiot (WAIS-III; Wechsler, 1997, 2005), Rey Auditory Verbal Learning -testi (RAVLT; Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012), Trail Making -testi (TMT; Army Individual Test Battery, 1944), Stroop-testi (Golden, 1978; Stroop, 1935), Rey-Osterrieth Complex Figure -testi (ROCFT; Osterrieth, 1944; Rey, 1941) ja Controlled Oral Word Association -testi (COWAT; Benton & Hamsher, 1976).

Samankaltaisuudet -tehtävä mittaa kykyä muodostaa käsitteitä ja miellelyhtymiä sekä abstraktia ja loogista ajattelua (WAIS-III; Wechsler, 1997, 2005). Tehtävässä tutkija lukee kaksi sanaa ja tutkittavan tulee selittää mainittujen sanojen samankaltaisuus. Tehtävästä voi saada 0–33 pistettä ja tehtävä keskeytetään mikäli tutkittava antaa nollan pisteen vastauksen neljä kertaa peräkkäin.

Numerosarjat etuperin -tehtävä mittaa tutkittavan välitöntä auditiivista työmuistia (WAIS-III; Wechsler, 1997, 2005). Tutkija luettelee numerosarjoja, jotka tutkittava toistaa samassa järjestyksessä. Oikein muistetusta numerosarjasta tutkittava saa yhden pisteen ja virheellisesti muistetusta nolla pistettä. Numerosarjat alkavat kahden numeron mittaisista ja pitenevät kahden numerosarjan välein yhdellä numerolla. Tehtävä keskeytetään, jos tutkittava ei muista kumpaakaan kahdesta yhtä pitkää sarjasta. Tutkittava voi saada tehtävästä yhteensä 0–16 pistettä.

Numerosarjat takaperin -tehtävä mittaa tutkittavan välitöntä auditiivista mieleen palauttamista (WAIS-III; Wechsler, Wechsler, 2005). Tutkija luettelee numerosarjoja, jotka tutkittavan tulee toistaa takaperin. Oikein muistetusta numerosarjasta tutkittava saa yhden pisteen ja virheellisesti muistetusta nolla pistettä. Numerosarjat alkavat kahden numeron mittaisista ja pitenevät kahden numerosarjan välein yhdellä numerolla. Tehtävä keskeytetään, jos tutkittava ei muista kumpaakaan kahdesta yhtä pitkää sarjasta. Tutkittava voi saada tehtävästä 0–14 pistettä. Numerosarjat etuperin ja takaperin osioista lasketaan myös yhteispistemäärä (0–30).

Kuutiot -tehtävä mittaa visuokonstruktiivista päättelysuoriutumista (WAIS-III; Wechsler, 1997, 2005). Tutkittavan tulee koota kaksivärisistä kuutioista mallin tai kuvan mukainen kuvio. Tehtävän alun osioihin käytetään neljää kuutiota ja lopun osioihin yhdeksää kuutiota. Alun osioiden aikaraja on 60 sekuntia ja se pitenee 120 sekuntiin. Alun osioiden jälkeen kuvioiden kokoamisesta saa pisteitä suoritusajan mukaan (osion aikarajan sisällä). Tehtävä keskeytetään kolmen pisteettömän suorituksen jälkeen ja siitä voi saada 0–68 pistettä.

Rey Auditory Verbal Learning -testi mittaa verbaalista muistia ja oppimista (RAVLT; Lezak ym., 2012). Tutkija lukee 15 sanan listan viisi kertaa ja tutkittavan tulee kunkin kerran jälkeen luetella muistamansa sanat. Tämän jälkeen tutkija lukee häiriölistan ja tutkittavan tulee toistaa sen sanat. Seuraavaksi tutkittavan tulee luetella uudelleen ensimmäisen listan sanat. Puolen tunnin viiveen jälkeen tutkittavan tulee jälleen luetella muistamansa sanat ensimmäisestä listasta. Tämän jälkeen tutkittavan tulee etsiä ja ympyröidä ensimmäisen listan sanat muitakin sanoja sisältävältä A4-paperiarkilta. Pisteitä saa kustakin osiosta 0–15 ja viiden ensimmäisen palautuksen pisteet lasketaan yhteen kokonaispisteiksi, joista saa 0–75 pistettä. Kokonaispisteiden lisäksi huomioidaan erikseen ensimmäisen toiston, viidennen toiston, oppimisen, unohtamisen, interferenssin, viivästetyn muistamisen ja tunnistamisen pistemäärät. Tehtävän pisteytyksessä käytetään ikään perustuvia Mitrushinan, Boonen, Razanin ja D'Elia (2005) normeja.

Trail-Making -testin A-osa mittaa yleistä tarkkaavuutta, visuumotorista etsintää ja nopeutta (Poutiainen, Kalska, Laasonen, Närhi, & Räsänen, 2010). Testin B-osa mittaa edellä mainittujen lisäksi etenkin toimintamallin joustavaa vaihtamista ja useamman asian samanaikaista käsittelemistä. Testi on kynä-paperitehtävä, jonka A-osassa tutkittavan tulee yhdistää numerot (1–25) toisiinsa suuruusjärjestyksessä ja mahdollisimman nopeasti (TMT; Army Individual Test Battery, 1944). B-osassa tutkittavan tulee yhdistää toisiinsa vuorotellen numero (1–13) ja kirjain (A–L). Suorituksista mitataan aika ja ajallinen suoriutuminen normitetaan käyttämällä ikään perustuvia Mitrushinan ym. (2005) normeja.

Stroopin testi mittaa toiminnanohjausta, valikoivaa tarkkaavuutta ja inhibitiokykyä (Golden, 1978; Stroop, 1935). Testin ensimmäisessä osiossa tutkittavan tulee lukea mahdollisimman nopeasti 45 sekunnin ajan värisanoja hänen eteensä asetetulta A4-paperiarkilta. Toisessa osiossa tutkittavan tulee nimetä mahdollisimman nopeasti se väri, jolla kukin merkkijono on painettu. Kolmannessa osiossa tutkittavan tulee inhiboida kirjoitetun sanan lukeminen ja nimetä painomusteen väri. Kunkin osion osalta oikein sanottujen vastausten määrä on kyseenomaisesta osiosta saatu pistemäärä. Suoriutuminen pisteytetään käyttämällä ikään perustuvia Mitrushinan ym. (2005) normeja.

Rey-Osterrieth Complex Figure -testi mittaa visuospatiaalista hahmottamiskykyä ja lyhyt- ja pitkäkestoista visuospatiaalista muistia (ROCFT; Osterrieth, 1944; Rey, 1941). Testin ensimmäisessä osiossa tutkittavan tulee kopioida hänen eteensä asetettu monimutkainen kuvio. Toisessa osiossa tutkittavan eteen asetetaan tyhjä A4-paperiarkki, ja häntä pyydetään ilman mallikuviota piirtämään muistinvaraisesti sama kuvio. Kolmannessa osiossa tutkittavaa pyydetään puolen tunnin viiveen jälkeen jälleen muistinvaraisesti piirtämään sama kuvio. Suoriutumisessa tarkastellaan suoritusaikaa ja pistemäärää. Jokaisessa osiossa pisteitä voi saada 0–36 ja suoriutuminen pisteytetään käyttämällä ikään perustuvia Mitrushinan ym. (2005) normeja.

COWAT -testi mittaa kategorista ja fonologista sanasujuvuutta ja toimintamallin joustavaa vaihtamista. (Benton & Hamsher, 1976). Testin suomenkielisessä versiossa tehtävänä on tuottaa P-, A- ja S-kirjaimilla alkavia sanoja sekä millä tahansa kirjaimella alkavia eläinten nimiä kussakin sanaryhmässä minuutin ajan. Kussakin osiossa pisteet lasketaan osion ohjeiden mukaisten sanojen määrästä ja kolmen eri alkukirjaimen osioista lasketaan yhteispistemäärä. Alkukirjainosioiden ja eläinosion suoriutuminen pisteytetään käyttämällä ikään perustuvia Mitrushinan ym. (2005) normeja.

2.2.2 Neurologiset menetelmät ja taustatekijät

Potilaille tehtiin neurologinen tutkimus sekä EEG- ja positroniemissiotomografia-tutkimus (PET; *positroniemissiotomografia*). Sähköisestä potilastietojärjestelmästä kerättiin retrospektiivisesti tiedot epilepsian alkamisajasta ja kestosta vuosina, kohtausten määrästä (päivittäin vai viikoittain) sekä siitä, onko heillä ollut status epilepticuksia. Potilastietojärjestelmästä kerättiin myös tiedot epilepsialääkekokeiluiden määrästä ja siitä, kuinka monta epilepsialäkettä on tutkimushetkellä käytössä. Tutkittavien sairaudet jaettiin etiologialtaan geneettisestä syystä aiheutuviin, rakenteellisesta tai aineenvaihdunnallisesta häiriöstä aiheutuviin tai tuntemattomasta syystä aiheutuviin. Lisäksi kerättiin tiedot aiemmista leikkauksista mukaan lukien DBS-potilaille aiemmin suoritettut VNS-leikkaukset ja tieto siitä, onko laite myöhemmin kytketty pois päältä tai poistettu. Kuvantamislöydöksistä ja kohtausten alkupaikasta kerättiin tiedot aivolohkon ja aivopuoliskon tarkkuudella.

2.3 Aineiston analysointi

Aineisto analysoitiin epäparametrisillä menetelmillä pienen aineistokoon ja jakaumien vinouden vuoksi. Tilastolliset tarkastelut tehtiin SPSS 23.0 -ohjelmalla. Kriittisenä merkitsevyytasona käytettiin $p < .05$. Kognitiivista suoriutumista tutkittiin yksittäisten tehtäväsuoriutumisten lisäksi muodostamalla kognitiivisten toimintojen eri osa-alueita mittaavia summamuuttujia, joiden reliabiliteettia tarkasteltiin Cronbachin alfa -kertoimien avulla. Eroja eri hoitoihin ohjautuvien välillä tutkittiin jatkuvien muuttujien osalta Mann-Whitneyn U-testillä ja kategoristen muuttujien osalta X^2 riippumattomuustestillä. Neurologisten ja demografisten taustatietojen yhteyttä kognitiiviseen suoriutumiseen tutkittiin jatkuvien muuttujien osalta Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimella ja kategoristen muuttujien osalta Mann-Whitneyn U-testillä ja Kruskal-Wallis -testillä.

WAIS-III:n samankaltaisuustehtävä, numerosarjatehtävä ja kuutiotehtävä pisteytettiin noudattaen käsikirjan ohjeita. Niiden osalta z-pistemäärät laskettiin käsikirjassa (2005) ilmoitettujen keskiarvojen ja keskihajontojen mukaan. Muiden kognitiivisten toimintojen arviointimenetelmien, eli RAVLT:n, TMT A:n ja B:n, Stroop:n, ROCFT:n ja COWAT:n pisteytyksessä käytettiin yleisesti käytössä olevia pisteytysohjeita. Niiden osalta osalta z-pistemäärät laskettiin ikään perustuvissa Mitrushinan ym. (2005) normeissa ilmoitettujen keskiarvojen ja keskihajontojen mukaan. Muuttujina kaikista kognitiivisen suoriutumisen arviointimenetelmistä käytettiin z-arvoja. Z-arvon odotusarvo on 0 ja keskihajonta 1, mikä tarkoittaa, että noin 68 % havainnoista asettuu välille -1–1. Katkaisupisteeksi normaalin ja heikentyneen välillä määriteltiin $z > -1$ normaalijakauman hajontojen mukaan. Lieväksi heikentymiseksi määriteltiin $-2 < z \leq -1$, keskivaikeaksi heikentymiseksi $-3 < z \leq -2$ ja vaikea-asteiseksi heikentymiseksi $z \leq -3$.

Puuttuvia arvoja ei korvattu ryhmien keskiarvoilla, koska ne olisivat vääristäneet tuloksia, ja näin ollen puuttuvat arvot jätettiin aineistoon sellaisenaan. Puuttuvat arvot eivät olleet järjestelmällisiä ja ne aiheutuivat tutkimustilanteesta johtuvista syistä.

Kognitiivisessa suoriutumisessa tarkasteltiin erikseen neljää osa-aluetta: kielellisiä toimintoja, visuaalisia toimintoja, tarkkaavuutta ja toiminnanohjausta ja muistia. Katkaisurajana normaalin ja heikentyneen suoriutumisen välillä käytetään kunkin kognitiivisen suoriutumisen osa-alueen kohdalla suoriutumista alle ikäryhmän normaalivariaation vähintään kahdessa kyseisen osa-alueen tehtävistä. Potilailla, joilla oli puuttuvia arvoja osa-alueisiin sisältyvissä tehtävissä, tarkasteltiin koko kognitiivisen suoriutumisen profiilia osa-alueen normaalin tai heikentyneen suoriutumisen määrittämiseksi ja osalla käytettiin katkaisurajana suoriutumista alle ikäryhmän normaalivariaation vähintään yhdessä kyseisen osa-alueen tehtävistä.

3. TULOKSET

3.1 Kognitiivisen suoriutumisen summamuuttujat

Kognitiivisen suoriutumisen osa-alueiden summamuuttujat laskettiin kaikkien arviointimenetelmien osalta tehtävistä lasketuista z-arvoista. Kognitiivisen suoriutumisen summamuuttujiin sisältyvät tehtävät esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3. Neuropsykologiset arviointimenetelmät kognitiivisen suoriutumisen osa-alueittain

Tiedonkäsittelyn osa-alue	Arviointimenetelmät	Reliabiliteetti α
Kielelliset toiminnot	COWAT eläinfluenssi	0.79
Visuaaliset toiminnot	WAIS-III samankaltaisuudet	0.55
	WAIS-III kuutiot	
Tarkkaavuus ja toiminnanohjaus	ROCFT kopiointi	0.51
	Stroop	
	TMT-B	
Muisti	COWAT sanafluenssi	0.58
	ROCFT välitön palautus	
	RAVLT interferenssi, tunnistus, oppiminen viiveellinen palauttaminen	

α = Cronbachin alfa -kerroin. COWAT = Controlled Oral Word Association -testi, WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence Scale III -testi, ROCFT = Rey-Osterrieth Complex Figure -testi, TMT-B = Trail-Making -testin B-osa, RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning -testi.

3.2 Stimulaatiohoitoleikkauksiin ohjautuvien kognitiivinen suoriutuminen verrattuna normaaliaineistoon

VNS- tai DBS-hoitoon ohjautuvien kognitiivista suoriutumista verrattiin normitettujen tehtävien osalta normaaliaineistoon tehtävätasolla. Tehtävätasoinen tarkastelu on esitetty taulukossa 4. Stimulaatiohoitoon ohjautuvien suoriutuminen oli normaaliaineistoon verrattuna heikentynyt yleisimmin COWAT:n sanafluenssissa (75 %) ja eläinfluenssissa (80.6 %) ja TMT:n B-osiossa (81.8 %), joissa vähintään kolmella neljästä stimulaatiohoitoon ohjautuvasta suoriutuminen oli ikäryhmän keskitasoa heikompaa. Vaikea-asteinen heikentyminen oli yleisintä TMT:n A- (47.1 %) ja B-osioissa (57.6 %).

Lisäksi stimulaatioleikkauksiin ohjautuvien suoriutumista tarkasteltiin kognition eri osa-alueilla. Heikentyneet osa-alueet esitetään potilaskohtaisesti liitteessä B. Potilaista kolmella (8.8 %), ei ollut heikentymistä yhdelläkään osa-alueella, neljällä (11.8 %) oli heikentymistä yhdellä osa-alueella, 11:llä (32.4 %) oli heikentymistä kahdella osa-alueella, kymmenellä (29.4 %) oli heikentymistä kolmella osa-alueella ja kuudella (17.6 %) oli heikentymistä neljällä osa-alueella. Yleisimmin olivat heikentyneet tarkkaavuus ja toiminnanohjaus (85.3 %) ja muistitoiminnot

(73.5 %). Kielelliset toiminnot (50 %) olivat heikentyneet puolella potilaista, kun puolestaan visuaaliset toiminnot (26.5 %) olivat parhaiten säilyneet.

Taulukko 4. VNS- ja DBS-potilaiden kognitiivinen suoriutuminen tehtävittäin z-pisteinä normaaliaineistoon verrattuna. Taulukossa on esitetty potilaiden määrä (prosenttiosuudet suluisissa) ($n = 34$).

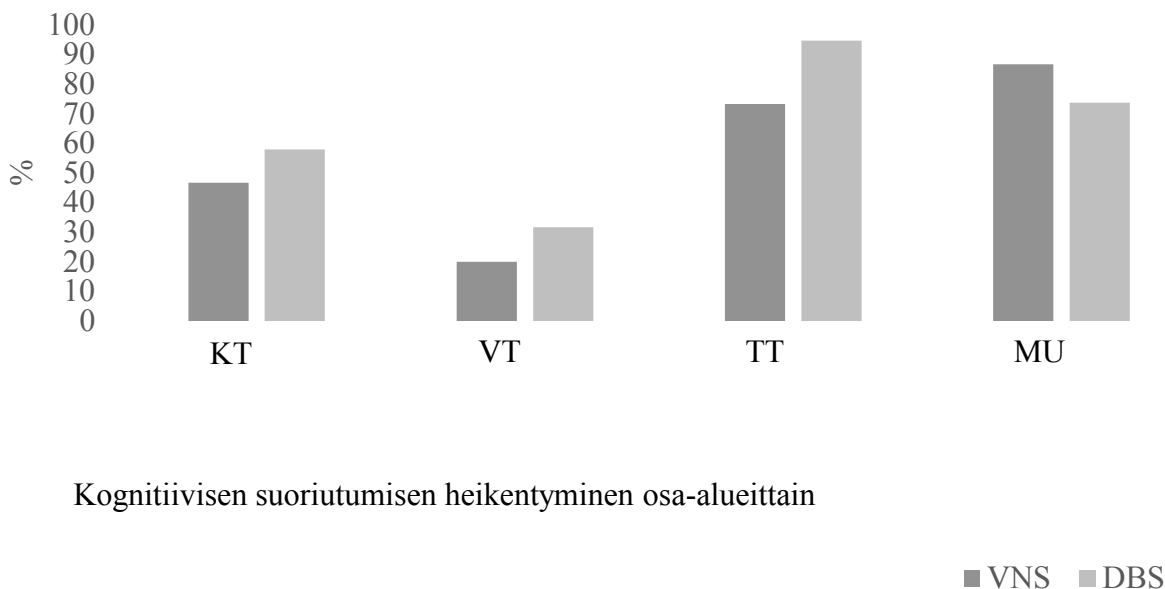
Tehtävä	Ei heikentymistä ($z > -1$)	Lievä heikentyminen ($-2 < z \leq -1$)	Keskivaikea heikentyminen ($-3 < z \leq -2$)	Vaikea heikentyminen ($z \leq -3$)
ROCFT: kopiointi n (%) ¹	19 (57.6)	7 (21.2)	6 (18.2)	1 (3.0)
ROCFT: välitön n (%) ²	11 (35.5)	10 (32.2)	6 (19.4)	4 (12.9)
RAVLT n (%) ³	15 (46.9)	11 (34.4)	5 (15.6)	1 (3.1)
NS n (%) ¹	19 (57.6)	8 (24.2)	6 (18.2)	0 (-)
SK n (%) ³	18 (56.3)	10 (31.3)	4 (12.5)	0 (-)
KU n (%) ³	23 (71.9)	6 (18.8)	3 (9.4)	0 (-)
Eläinfluenssi n (%) ²	7 (22.6)	10 (32.3)	6 (19.4)	8 (25.8)
Sanafluenssi n (%) ³	8 (25)	11 (34.4)	8 (25)	5 (15.6)
TMT A n (%)	13 (38.2)	3 (8.8)	2 (5.9)	16 (47.1)
TMT B n (%) ¹	6 (18.2)	4 (12.1)	4 (12.1)	19 (57.6)
Stroop n (%) ⁴	10 (37)	6 (22.2)	5 (18.5)	6 (22.2)

ROCFT = Rey-Osterrieth Complex Figure -testi, RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning -testi, NS = Wechsler Adult Intelligence Scale III -testin (WAIS-III) numerosarjat, SK = WAIS-III:n samankaltaisuudet, KU = WAIS-III:n kuutiot, TMT-A = Trail-Making -testin A-osa, TMT-B = Trail-Making -testin B-osa. Katkaisupisteeksi normaalin ja heikentyneen välillä määriteltiin z-pistemäärä -1. ¹ = yksi puuttuva arvo, $n = 33$. ² = kolme puuttuvaa arvoa, $n = 31$. ³ = kaksi puuttuvaa arvoa, $n = 32$. ⁴ = seitsemän puuttuvaa arvoa, $n = 27$.

3.3 Kognitiivinen suoriutuminen VNS-hoitoon ohjautuvien ja DBS-hoitoon ohjautuvien ryhmissä

VNS- tai DBS-hoitoon ohjautuvien kognitiivista suoriutumista verrattiin toisiinsa tehtävätasolla ja kognitiivisen suoriutumisen eri osa-alueilla. DBS-hoitoon ohjautuvien suoriutuminen oli merkittävästi VNS-hoitoon ohjautuvien suoriutumista heikompaa tarkkaavuudessa ja

toiminnanohjauksessa ($U = 76.00$; $p < .12$). Ryhmien välillä ei havaittu merkitsevää eroa kielellisissä toiminnoissa ($U = 71.50$; $p = .93$), visuaalisissa toiminnoissa ($U = 81.50$; $p = .13$), tai muistissa ($U = 70.00$; $p = .73$). Potilaiden suoriutumisen heikentymistä VNS- ja DBS-ryhmiin jaettuna kognition eri osa-alueilla on havainnollistettu kuviossa 1.



Kognitiivisen suoriutumisen heikentyminen osa-alueittain

■ VNS ■ DBS

Kuvio 1. Potilaiden kognitiivisen suoriutumisen heikentyminen osa-alueittain, kun katkaisurajana normaalin ja heikentyneen suoriutumisen välillä on käytetty suoriutumista alle ikäryhmän normaalivariaation vähintään kahdessa kunkin osa-alueen tehtävistä. VNS = vagushermostimulaatiohoito, DBS = syväaivostimulaatiohoito. KT = kielelliset toiminnot, VT = visuaaliset toiminnot, TT = tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, MU = Muisti.

Liitteessä A esitetään VNS- ja DBS-potilaiden tehtävätasoinen suoriutuminen sen heikentymisen astetta kuvaaviin luokkiin jaettuna. VNS-potilaat suoriutuivat keskimäärin 4,9 tehtävässä alle ikäryhmän normaalivariaation ja DBS-potilaat suoriutuivat keskimäärin 6,7 tehtävässä alle ikäryhmän normaalivariaation. Tehtävätasoinen tarkastelu VNS- ja DBS-potilaiden suoriutumisesta esitetään taulukossa 5. DBS-potilaat olivat VNS-potilaita hitaampia ROCFT:n kopioinnissa ja suoriutuivat sen välittömässä palautuksessa VNS-potilaita heikommin. Lisäksi DBS-potilaat suoriutuivat heikommin numerosarjojen eteenpäin -osassa ja Stroop-tehtävän kolmannessa osassa.

Taulukko 5. VNS- ja DBS-potilaiden kognitiivinen suoriutuminen sekä tilastolliset vertailut.

Testitehtävä	VNS (<i>n</i> = 15) Md (vaihteluväli)	DBS (<i>n</i> = 19) Md (vaihteluväli)	Mann-Whitney U	<i>p</i> -arvo
ROCFT Kopioinnin aika	186 (101–591)	375 (152–1246) ¹	207.50	.007**
ROCFT Kopiointi ²	0.00 (-4.13–0.84)	-1.28 (-2.87–0.90) ¹	109.50	.361
ROCFT Välitön palautus ²	-0.67 (-2.76–1.06) ³	-1.83 (-4.30–0.29) ⁴	60.00	.019*
RAVLT Sarja 1 ²	-0.63 (-1.80–2.87)	-0.79 (-3.00–0.14) ⁴	87.50	.132
RAVLT Sarja 5 ²	-0.83 (-2.90–1.24)	-1.13 (-3.25–0.15) ⁴	116.50	.682
RAVLT interferenssi ²	-1.50 (-3.90–0.93)	-1.16 (-3.11–0.07) ⁵	109.00	.902
RAVLT tunnistus ²	-0.75 (-3.57–0.59)	-0.29 (-2.65–9) ⁶	135.00	.316
RAVLT oppiminen	4 (0–7)	6 (1–8) ⁷	153.00	.350
RAVLT unohdus	3 (-1–9)	3 (-1–8) ⁵	114.00	.967
RAVLT viivästetty	7 (4–15)	7 (1–12) ⁷	107.50	.626
RAVLT kokonaispisteet ²	1 (-2.7–1.6)	-1.19 (-3.32– -0.13) ⁴	93.00	.202
Numerosarjat eteenpäin	5 (3–7)	4 (3–6) ¹	75.50	.030*
Numerosarjat taaksepäin	4 (2–5)	3 (2–5) ¹	84.00	.067
Numerosarjat ²	-0.67 (-2.33–0.67)	-1.5 (-2.67–0.67) ¹	85.50	.073
Samankaltaisuudet ²	-0.33 (-2.67–1)	-0.67 (-2.33–0.67) ⁴	112.00	.576
Kuutiot ²	-0.33 (-2.33–1.67)	-1.00 (-2.33–1.00) ⁴	84.00	.105
Eläinfluenssi ²	-1.54 (-3.12–0.91) ³	-2.48 (-4.10– -0.59) ⁴	70.50	.053
Sanafluenssi ²	-1.51 (-3.41–2.17)	-1.85 (-3.80– -0.46) ⁴	108.00	.478
TMT A ²	-0.80 (-12.02–1.10)	-3.53 (-26.10–0.40)	90.00	.071
TMT B ²	-2.80 (-10.30–1.19)	-4.77 (-30.30–0.35) ¹	83.00	.062
Stroop väri sanasta ²	0.06 (-3.30–1.44) ⁸	-2.22 (-4.80–0.42) ⁹	42.00	.017*

VNS = vagushermostimulaatiohoito, DBS = syväaivostimulaatiohoito, Md = mediaani, ROCFT = Rey-Osterrieth Complex Figure -testi, RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning -testi, TMT-A = Trail-Making -testin A-osa, TMT-B = Trail-Making -testin B-osa. ** *p* < .01, * *p* < .05.

² = tehtävän z-pistemäärä.

¹ = yksi puuttuva arvo, *n* = 18.

³ = yksi puuttuva arvo, *n* = 14.

⁴ = kaksi puuttuvaa arvoa, *n* = 17.

⁵ = neljä puuttuvaa arvoa, *n* = 15.

⁶ = kuusi puuttuvaa arvoa, *n* = 13.

⁷ = kolme puuttuvaa arvoa, *n* = 16.

⁸ = kaksi puuttuvaa arvoa, *n* = 13.

⁹ = viisi puuttuvaa arvoa, *n* = 14.

3.4 Neurologisten taustatekijöiden yhteys kognitiiviseen suoriutumiseen

Kohtaustiheyden, sairauden alkamisiän ja keston, kokeiltujen lääkkeiden määrän, nykyisten lääkkeiden määrän, epilepsian etiologian (geneettinen, rakenteellinen tai aineenvaihdunnallinen tai tuntematon), kohtausten alkamispaikan ja status epilepticusten esiintymisen yhteyttä kognitiiviseen suoriutumiseen tutkittiin kognitiivisen suoriutumisen eri osa-alueilla.

Potilailla, jotka saivat päivittäin kohtauksia, oli viikoittain kohtauksia saavia potilaita heikommat visuaaliset toiminnot. Niin ikään kokeiltujen lääkkeiden suurella määrällä ja epilepsian varhaisella alkamisiällä havaittiin yhteys heikompiin visuaalisiin toimintoihin. Muiden neurologisten taustatekijöiden ja kognitiivisen suoriutumisen osa-alueiden välillä ei havaittu merkitseviä yhteyksiä. Taulukossa 6 esitetään neurologisten taustatekijöiden yhteys kognitiivisen suoriutumisen osa-alueisiin.

Taulukko 6. Epilepsian neurologisten taustatekijöiden yhteys kognitiivisen suoriutumisen osa-alueisiin ($n = 34$).

Taustatekijät	Kielelliset toiminnot	Visuaaliset toiminnot	Muisti	Tarkkaavuus ja toiminnanohjaus
Kohtaustiheys	$U = 90.00;$ $p = .465$	$U = 181.50;$ $p = .012^*$	$U = 58.00;$ $p = .367$	$U = 133.00;$ $p = .957$
Status epilepticus	$U = 117.00;$ $p = .475$	$U = 151.50;$ $p = .130$	$U = 107.00;$ $p = .080$	$U = 161.00;$ $p = .265$
Sairauden kesto	$r_s = -.131;$ $p = .491$	$r_s = -.107;$ $p = .568$	$r_s = .178;$ $p = .394$	$r_s = .147;$ $p = .416$
Sairauden alkamisikä	$r_s = .350;$ $p = .058$	$r_s = .371;$ $p = .040^*$	$r_s = -.119;$ $p = .572$	$r_s = .137;$ $p = .447$
Kokeillut lääkkeet	$r_s = -.284$ $p = .135$	$r_s = -.371$ $p = .044^*$	$r_s = -.315$ $p = .134$	$r_s = -.176$ $p = .336$
Nykyiset lääkkeet	$r_s = .027;$ $p = .889$	$r_s = -.141;$ $p = .451$	$r_s = .192;$ $p = .358$	$r_s = -.180;$ $p = .315$
Epilepsian etiologia	$H = 2.807;$ $p = .246$	$H = 1.668;$ $p = .430$	$H = 1.445;$ $p = .486$	$H = 2.168;$ $p = .338$

* = $p < .05$. U = Mann-Whitney U-testi, r_s = Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin, H = Kruskal-Wallis, p = p -arvo.

Kohtauksen alkupaikan yhteyttä kognitiiviseen suoriutumiseen kuvataan liitteessä B. Suurimmalla osalla (59 %) tutkimuksen potilaista kohtaukset alkoivat ainoastaan tai myös ohimolohkoista.

3.5 Iän, sukupuolen ja koulutustason yhteys kognitiiviseen suoriutumiseen

Korkean koulutuksen havaittiin olevan positiivisesti yhteydessä tarkkaavuuteen ja toiminnanohjaukseen sekä kielellisiin toimintoihin. Naisten havaittiin suoriutuvan miehiä heikommin visuaalisissa toiminnoissa. Iällä ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä tutkittuihin kognitiivisiin osa-alueisiin. Iän, sukupuolen ja koulutustason yhteyksiä kognitiiviseen suoriutumiseen tarkastellaan taulukossa 7.

Taulukko 7. Demografisten taustatekijöiden yhteys kognitiivisen suoriutumisen osa-alueisiin ($n = 34$).

Demografinen tekijä	Kielelliset toiminnot	Visuaaliset toiminnot	Muisti	Tarkkaavuus ja toiminnanohjaus
Sukupuoli	$U = 90.00;$ $p = .472$	$U = 181.50;$ $p = .023^*$	$U = 58.00;$ $p = .373$	$U = 133.00;$ $p = .962$
Ikä	$r_s = .139;$ $p = .462$	$r_s = .308;$ $p = .492$	$r_s = .134;$ $p = .523$	$r_s = .299;$ $p = .091$
Koulutus	$U = 104.00;$ $p = .009^{**}$	$U = 78.00;$ $p = .123$	$U = 57.00;$ $p = .210$	$U = 120.00;$ $p = .004^{**}$

* = $p < .05$, ** = $p < .01$. U = Mann-Whitney U-testi, r_s = Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin, p = p -arvo.

4. POHDINTA

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää VNS- tai DBS-hoitoon ohjautuvien potilaiden kognitiivista suoriutumista. Tutkimus suoritettiin jakamalla VNS- tai DBS-hoitoihin ohjautuvat tutkittavat kahteen ryhmään hoitomuodon perusteella. Kognitiivista suoriutumista tutkittiin ennen stimulaatiohoidon aloittamista ja sitä tarkasteltiin kognitiivisen suoriutumisen eri osa-alueilla ja tehtävätasolla. Tutkimuksessa selvitettiin ensinnäkin, miten sähköstimulaatiohoitoihin ohjautuvat potilaat poikkeavat kognitiiviselta suoriutumiseltaan normaaliaineistosta. Toiseksi haluttiin tarkastella, onko stimulaatiohoitoihin ohjautuvilla heikentymistä kognitiivisessä suoriutumisessa tietyillä kognition

osa-alueilla. Kolmanneksi tutkittiin VNS- ja DBS-hoitoihin ohjautuvien välisiä eroja kognitiivisessa suoriutumisessa. Neljänneksi selvitettiin taustamuuttujien yhteyttä kognitiiviseen suoriutumiseen.

4.1 Päätulokset

4.1.1 Stimulaatiohoitoon ohjautuvien potilaiden kognitiiviset toiminnot ovat normaaliaineistoon verrattuna heikompia kaikilla tarkastelluilla osa-alueilla

Verrattaessa potilaiden kognitiivista suoriutumista normaaliaineistoon, potilaiden suoriutuminen jäi oletetusti ikäryhmän keskitasoa heikommaksi. Yli 90 %:lla tutkimuksen potilaista kognitiivinen suoriutuminen oli ikäryhmän keskitasoa heikompaa ainakin yhdellä osa-alueella. Kolmen potilaan suoriutuminen oli ikäryhmän keskitasoa kaikilla kognition osa-alueilla ja he kaikki kuuluivat VNS-potilaiden ryhmään. Suurimmalla osalla tutkimuksen potilaista kognitiivinen suoriutuminen oli ikäryhmän keskitasoa heikompaa kahdella tai kolmella kognition osa-alueella. Tulokset ovat oletusten mukaiset, sillä epilepsian tiedetään heikentävän kognitiivista suoriutumista, mikä korostuu vaikeaa epilepsiaa sairastavilla potilailla (Hermann ym., 2006; Motamedi & Meador, 2003). Aiempien tutkimusten perusteella tiedetään, että stimulaatiohoitoihin ohjautuvilla potilailla kognitiivinen suoriutuminen jää yleisesti ikätasoa heikommaksi (Ben-Menachem, 2002; Holmes ym., 2004). Tutkimuksen potilailla kognitiivisessa suoriutumisessa on enemmän vaihtelua verrattuna Holmesin ym. (2004) tutkimukseen, missä kaikilla vaikeaa epilepsiaa sairastavilla VNS-hoitoon ohjautuvilla potilailla havaittiin jonkinasteista kognitiivista heikentymistä. Vaihtelu voi selittyä sillä, että tämän tutkimuksen potilasaineistossa on molemmissa hoitoryhmissä enemmän vaihtelua epilepsian oireyhtymien kirjossa. Stimulaatiohoitoihin ohjautuvat epilepsiapotilaat muodostavat sekä oireyhtymiltään että tämänkin tutkimuksen tulosten perusteella kognitiiviselta suoriutumiseltaan heterogeenisen joukon.

Tutkimuksen tehtävissä ikäryhmän keskitasoa heikommin suoriutui tehtävästä riippuen 28–82 % potilaista. Tehtävätasolla tarkasteltuna suoriutuminen on sekä tyypillisimmin että vaikeasteisimmin heikentynyt tehtävissä, jotka edellyttävät yleistä tarkkaavuutta ja toiminnanohjausta, nopeutta, toiminnan joustavaa vaihtamista, sanasujuvuutta ja asioiden samanaikaista käsittelyä. Kognition osa-alueista yleisimmin olivat heikentyneet tarkkaavuus ja toiminnanohjaus (85.3 %) ja muistitoiminnot (73.5 %). Kielelliset toiminnot olivat heikentyneet puolella potilaista ja visuaaliset toiminnot olivat epilepsiapotilailla parhaiten säilyneet, mutta nekin olivat heikentyneet yli neljäsosalla potilaista. Tulokset ovat yhdensuuntaisia aiempien tutkimusten kanssa, joissa tarkkaavuuden ja muistin on havaittu heikentyvän erityisen herkästi epilepsiaa sairastavilla potilailla,

ja kognition heikentyvän usein laaja-alaisesti (Prevey ym., 1998; Pulliainen, 2000). Aiempi tutkimustieto osoittaa samankaltaisia tuloksia kielellisten toimintojen osalta. Rai ym. (2015) havaitsivat vaikeaa epilepsiaa sairastavien potilaiden kielellisten toimintojen heikentyneen noin puolella potilaista. Myös oppimisessa oletettiin ilmenevän heikentymistä aiempien tutkimusten mukaisesti (Prevey ym., 1998; Pulliainen, 2000). Oletuksen vastaisesti oppimista mittaava RAVLT-tehtävä ei kuulunut tutkimuksessa yleisimmin heikentyneiden tehtävien joukkoon, vaan lähes puolet potilaista suoriutui siinä ikäryhmän keskitasoisesti.

4.1.2 DBS-potilailla tarkkaavuus ja toiminnanohjaus ovat heikompia kuin VNS-potilailla

Oletusten mukaisesti DBS-potilaiden kognitiivisessa suoriutumisessa oli havaittavissa enemmän heikentymistä kuin VNS-potilailla. Tämä selittynee DBS-potilaiden pidemmällä hoitopolulla, jonka vuoksi heidän oletetaan altistuneen enemmän kognitiivisen suoriutumisen heikentymiseen johtaville riskitekijöille. DBS-potilaiden heikompi suoriutuminen tuli esiin tarkkaavuudessa ja toiminnanohjauksessa. Lisäksi DBS-potilaat suoriutuivat VNS-potilaita heikommin yksittäisissä tehtävissä, jotka vaativat visuospatiaalista hahmottamista, lyhytkestoista visuospatiaalista muistia, lyhytkestoista auditiivista muistia, toiminnanohjausta, valikoivaa tarkkaavuutta, inhibitiokykyä ja yleistä nopeutta. Koska aiempaa VNS- ja DBS-potilaiden kognitiivista suoriutumista vertailevaa tutkimusta ei tiettävästi ole tehty, tässä tutkimuksessa ei tehty oletuksia siitä, millä tavoin DBS-potilaiden kognitiivinen suoriutuminen poikkeaisi VNS-potilaiden suoriutumisesta. Tulokset osoittavat DBS-potilaiden suoritusprofiilin olevan yleisesti ottaen samankaltainen VNS-potilaiden profiilin kanssa ja DBS-potilailla ilmenevän lähinnä aste-eroja niiden kognitiivisen suoriutumisen osa-alueiden heikentymisessä, jotka myös VNS-potilailla ovat heikentyneet. Pidemmän hoitopolun myötä DBS-potilaiden kognitiivisen suoriutumisen heikentyminen on näin ollen voimakkaampaa verrattuna VNS-potilaisiin ja heikentyminen vastaa molempien potilasryhmien osalta laadullisesti vaikeaan epilepsiaan tutkitusti liitettyä kognitiivista suoriutumista.

4.1.3 Lääkekokeiluiden määrä, epilepsian varhainen alkamisikä ja kohtaustiheys ovat yhteydessä heikompiin visuaalisiin toimintoihin

Aiempien lääkekokeilujen suuren määrän, epilepsian varhaisen alkamisikä ja tiheän kohtaustiheyden havaittiin olevan yhteydessä heikompiin visuaalisiin toimintoihin. Ottaen huomioon tutkimuksen pienen aineistokoon ja muuttujien suuren määrän, näiden yksittäisten yhteyksien merkittävyyteen on

suhtauduttava varoen. Tulos kohtaustiheyden yhteydestä visuaaliseen suoriutumiseen on kuitenkin linjassa Hermannin ym. (2006) tutkimuksessaan havaitseman suuremman kohtaustiheyden ja visuospatiaalisen hahmottamisen heikentymisen yhteyden kanssa. Kuten aiemman tutkimustiedon perusteella oletettiin (Berg, 2011; Elger ym., 2004; Helmstaedter ym., 2003), epilepsian varhaisella alkamisiällä ilmeni yhteys kognitiivisen suoriutumisen heikentymiseen. Lääkitys voi aiheuttaa kognitiivisen suoriutumisen heikentymistä, etenkin kun käytetään suuria lääkeannoksia tai yhdistelmälääkkeitä (Loring, Marino, & Meador, 2007). Tutkimuksen potilailla taustalla useita lääkekokeiluita ja yhdistelmälääkkeitä, mikä mahdollisesti selittää havaittua yhteyttä lääkekokeiluiden määrän ja visuaalisten toimintojen heikentymisen välillä. Tutkimuksessa ei tehty oletuksia siitä, mihin kognitiivisiin toimintoihin taustatekijöillä olisi yhteys. Yhteyden ilmeneminen nimenomaan visuaalisiin toimintoihin nostaa esiin mahdollisena jatkotutkimuksen kysymyksenä sen, ovatko visuaaliset toiminnot erityisen herkkiä neurologisten tekijöiden vaikutuksille.

Oletusten vastaisesti epilepsian kestolla tai alkuperällä ei tässä tutkimuksessa havaittu yhteyttä kognitiiviseen suoriutumiseen. Aiemman tutkimustiedon mukaan pitkään epilepsiaa sairastaneilla on suurempi riski kognitiivisen suoriutumisen heikentymiseen verrattuna potilaisiin, joilla epilepsia on kestänyt vähemmän aikaa (Elger ym., 2004; Hermann, ym., 2006). Geneettisestä syystä johtuvaa epilepsiaa sairastavilla potilailla kognitiivinen suoriutuminen on parempaa kuin rakenteellisesta, aineenvaihdunnallisesta tai tuntemattomasta syystä johtuvaa epilepsiaa sairastavilla (Berg ym., 2001; Brodie, 2005; Kwan & Brodie, 2000). On selvää, että kyseisessä aineistossa potilaiden kognitiivisen suoriutumisen taustalla vaikuttaa neurologisten tekijöiden monimuotoinen yhteisvaikutus. Näin ollen neurologisten taustamuuttujien välisissä yhteyksissä kognitiiviseen suoriutumiseen ei välttämättä pienessä aineistossa esiinny riittävää yhdenmukaisuutta, jotta erot ryhmien välillä nousisivat merkitsevinä esiin yksittäisten muuttujien kohdalla tutkimuksessa käytetyillä epäparametrisilla menetelmillä. Lisäksi tutkimuksessa tarkasteltiin vain osaa kognitiiviseen suoriutumiseen vaikuttavista tekijöistä, ja on mahdollista, että tutkimuksen kognitiivisen suoriutumisen eroja selittävät esimerkiksi aiemmat leikkaukset, aivovaurioiden laatu, psykososiaaliset vaikeudet, mielialaoireet tai -lääkitykset tai heikentynyt elämänlaatu, joita ei tässä tutkimuksessa tarkasteltu. DBS- ja VNS-potilaiden välillä ei oletusten vastaisesti havaittu merkitseviä eroja neurologisten muuttujien osalta, mitkä olisivat voineet selittää DBS-potilaiden VNS-potilaita heikompaa suoriutumista kognitiivisissa tehtävissä.

4.1.4 Sukupuoli ja koulutustaso on yhteydessä kognitiivisiin toimintoihin

Naisten havaittiin suoriutuvan miehiä heikommin visuaalisella osa-alueella. Yleisesti voidaan todeta, että sukupuolen ja kognitiivisen suoriutumisen välistä yhteyttä ei ole tutkittu tarpeeksi (Elger ym., 2004), joten tutkimusta tarvitaan lisää. Iällä ei havaittu merkitsevää yhteyttä kognitiiviseen suoriutumiseen.

Korkean koulutuksen havaittiin olevan positiivisesti yhteydessä tarkkaavuuteen sekä toiminnanohjaukseen ja kielellisiin toimintoihin. Korkean koulutustason tiedetään suojelevan pitkäkestoisen vaikean epilepsian kognitiivista suoriutumista heikentäviltä vaikutuksilta (Jokeit & Ebner, 1999). On mahdollista, että korkeammin koulutetuilla on enemmän kognitiivista kapasiteettia, joka on voinut suojata heikentymiseltä. Kognitiivisesti paremmin suoriutuvat saattavat myös ohjautua tai hakeutua kognitiivisesti heikommin suoriutuvia useammin korkeakoulutuksen piiriin. Tässä aineistossa onkin huomioitava heikon kognitiivisen suoriutumisen kouluttautumismahdollisuuksille aiheuttamat rajoitteet ja niiden ohjaava vaikutus.

4.2 Vahvuudet ja rajoitukset

Tämän tutkimuksen vahvuutena voidaan pitää ennen kaikkea sen ainutlaatuisuutta epilepsian stimulaatiohoitoihin ohjautuvien potilasryhmien kuvailussa ja VNS- sekä DBS-potilasryhmien vertailevassa asetelmassa. Lisäksi ansiona voidaan nähdä tutkimuksen tarjoama pohjatyö jatkotutkimukselle. Tämä tutkimus on jo poikittaisasetelmana tutkimuskysymyksiltään laaja ja pitkittäisasetelmana vastaava tutkimus tarjoaisi erinomaiset mahdollisuudet kyseisten hoitomuotojen vaikutusten tarkastelulle. Ennen kaikkea tämä tutkimus on laajuudeltaan varteenotettava antamaan suuntaviivoja tulevaisuuden tutkimuksille ja tarjoaa pohjan sen pohdinnalle, mitkä keskeiset muuttujat tulisi tulevaisuuden pitkittäistutkimusta suunniteltaessa huomioida.

Poikittaistutkimuksena tämä tutkimus tarjoaa laajaa kuvailevaa tietoa verrattain uusiin hoitomuotoihin, VNS- ja DBS-hoitoon, ohjautuvien potilaiden koko kognitiivisesta profiilista. Tutkimuksen suurimpana rajoituksena on, ettei se tarjoa mahdollisuutta tutkia hoitomuotojen vaikutusta kognitiiviseen suoriutumiseen, mikä mahdollistuisi pitkittäisasetelmalla. Tutkimukseen liittyy myös sellaisia rajoituksia, jotka on huomioitava tulosten yleistettävyydessä. Tärkein näistä on tutkimuksen pieni aineistokoko, mistä johtuen tutkimuksen potilaat eivät välttämättä edusta tyypillisintä otosta stimulaatiohoitoihin ohjautuvista potilaista. Toisaalta epilepsian yhteyttä kognitiiviseen suoriutumiseen tarkastelevissa tutkimuksissa aineisto rajataan usein tiettyihin

oireyhtymiin, kun taas tämän aineiston etuna voidaan nähdä sen yleistettävyyden yli oireyhtymärajojen.

Analysoinnissa käytettiin epäparametrisia testimenetelmiä tutkimuksen pienestä aineistokoosta johtuen. Epäparametriset testimenetelmät eivät tunnista ryhmien välisiä eroja yhtä herkästi kuin parametriset testit, mutta siitä huolimatta tutkimuksessa löytyi tilastollisesti merkitseviä eroja VNS- ja DBS-potilaiden välisessä vertailussa. Näin saatiin tärkeää tietoa stimulaatiohoitoihin ohjautuvien potilaiden kognitiivisesta suoriutumisesta. Kognitiivista suoriutumista tutkittiin yleisesti kliinisessä työssä käytettävillä standardoiduilla neuropsykologisilla menetelmillä, minkä ansiosta tutkittavien suoriutuminen voitiin suhteuttaa laajaan normiaineistoon ja tuloksia voidaan helpommin soveltaa käytännön työhön.

Epilepsia on kirjava ja moniulotteinen sairauskokonaisuus, mistä johtuen tutkittaessa epilepsian vaikutuksia kognitiiviseen suoriutumiseen tulee huomioida suuri määrä muuttujia, joista osa jouduttiin rajaamaan pois tästä tutkimuksesta. Tutkimuksesta jätettiin pois hyvinvointia tutkiva itsearviointikyselylomake sekä psykiatrin arvio. Tulevissa tutkimuksissa myös itsearviointimenetelmien käyttäminen sekä kognitiivisten oireiden että elämänlaadun osalta antaisi tärkeää tietoa siitä, kuinka haittaavina potilaat itse kokevat oireensa. Psykiatrin arviointi olisi olennaista sisällyttää tutkimuksen, sillä epilepsiapotilailla tiedetään olevan kohonnut riski psykiatriin sairauksiin (Berg, 2011), jotka voivat osaltaan vaikuttaa paitsi kognitiiviseen suoriutumiseen myös epilepsian aiheuttaminen moninaisten oireiden haittaavuuden arvioon. Kuvantamislöydösten tai kohtausten alkupaikan ja kognitiivisen suoriutumisen välisen yhteyden tutkiminen osoittautui aivo-orgaanisten muutosten monimuotoisuus huomioon ottaen tutkimuksen pienellä aineistokoolla epärealistiseksi, koska otoskoot olisivat jääneet niin pieniksi, ettei tilastollisia analyysejä olisi voitu luotettavasti tehdä. Tutkimuksessa ei myöskään huomioitu viimeisimmän status epilepticuksen ajankohtaa niillä potilailla, joilla status epilepticuksia esiintyy. Paljon vaikeita kohtauksia saavassa potilasryhmässä pitkittyneiden kohtausten ajankohdat olisi kuitenkin tulevissa tutkimuksissa mielekästä raportoida etenkin, mikäli ne edeltävät läheisesti neuropsykologisen tutkimuksen ajankohtaa.

4.3 Lopuksi

Epilepsiaa sairastaa 1 % suomalaisista, ja heistä neljäsosalla ei saavuteta kohtauksettomuutta lääkityksen avulla (Hiltunen & Kälviäinen, 2002). Kohtaukset heikentävät epilepsiaa sairastavan elämänlaatua sekä turvallisuutta, ja epilepsian hoidossa pyritään ensisijaisesti saavuttamaan kohtauksettomuus ilman hoidosta aiheutuvia merkittäviä haittavaikutuksia (Kwan & Sander, 2004). Kun kohtauskontrollia ei saavuteta lääkityksen avulla, tulee harkita kirurgista tai stimulaatiohoitoa

(Devinsky, 1999). Kirurginen hoito ei sovellu osalle potilaista, osalla se ei tehoa ja osa ei sitä halua. Stimulaatiohoito on monella potilaalla viimeinen hoitovaihtoehto. Stimulaatiohoitojen vaikutuksesta kognitiiviseen suoriutumiseen ilmestyy jatkuvasti uusia tutkimuksia, ja kasvava tieto on erittäin tärkeässä roolissa hoitoon ohjaamisen suosittelun ja hoitomenetelmien kehittämisen kannalta. Tämä tutkimus on tiettävästi ensimmäinen, jossa keskitytään stimulaatiohoitoihin ohjautuvien potilaiden kognitiivisen suoriutumisen tutkimiseen ja vertailuun sekä DBS- ja VNS-potilaiden välillä että epilepsiapotilaiden ja normaaliaineiston välillä. Vaikeaa epilepsiaa sairastavien kognitiivista suoriutumista on tutkittu laajalti ja tutkittavan potilasryhmän rajaaminen stimulaatiohoitoihin ohjautuviin potilaisiin tarjoaa uudenlaisen lähestymistavan myös tulevien stimulaatiohoitojen kognitiivisia vaikutuksia selvittävien tutkimusten suunnitteluun.

Tämä suhteellisen pienellä aineistolla ja laajoilla tutkimuskysymyksillä toteutettu poikittaistutkimus nostaa esiin tärkeitä tulevaisuuden tutkimuskysymyksiä, sekä samalla mahdollisia ongelmakohtia. Epilepsiaan sairauskokonaisuutena sisältyy keskenään hyvin erilaisia oireyhtymiä ja sairauskuvia. Lisäksi se vaikuttaa potilaaseen laajasti yksilöllisten neurologisten, kognitiivisten, psykologisten ja sosiaalisten toimintakyvyn muutosten kautta, jotka kaikki ovat huomionarvoisia tutkimusasetelmassa. Epilepsiaan liittyvissä tutkimuksissa etenkin aineiston poissulkukriteerit tulee pohtia huolellisesti jo etukäteen, sillä runsaiden poisjättöjen ennakointi edellyttää alun perin huomattavan laajan aineistokeruun suunnittelua. Tämän tutkimuksen perusteella tarkoin harkittavia poissulkukriteereitä ovat muun muassa kehitysvamma, aivovamma, aiemmat leikkaukset, psykiatriset sairaudet ja psyykenlääkitysten käyttö. Esimerkiksi aivovammat, jotka epileptikoilla usein johtuvat kontrolloimattomien kohtausten aiheuttamasta kaatumisriskistä, ja aiemmat leikkaukset ovat vaikeaa epilepsiaa sairastavilla yleisiä. Haaste on siinä, että vaikeaa epilepsiaa sairastavalla kognitiiviseen suoriutumiseen mahdollisesti vaikuttavien tekijöiden määrä on ylipäätään hyvin suuri.

Lisäksi suunniteltaessa stimulaatiohoitojen vaikutuksia kognitiiviseen suoriutumiseen koskevan tutkimuksen toteuttamista olisi tärkeää pohtia sellaisten kognitiivisten testien käyttöä, jotka olisivat mahdollisimman herkkiä ja toisaalta monipuolisia mittaamaan epilepsiaan yleisimmin liitettyjä kognitiivisen suoriutumisen heikentymiä. Yleisesti heikentyviä tiedonkäsittelyn osa-alueita tiedetään olevan etenkin tarkkaavuus ja muistitoiminnot sekä lisäksi oppiminen ja prosessointinopeus (Prevey ym., 1998; Pulliainen, 2000). Myös tässä tutkimuksessa kognitiivisen profiilin havaittiin olevan epätasainen ja tarkkaavuuden, toiminnanohjauksen ja muistin muita toimintoja heikompia. Kielelliset toiminnot olivat visuaalisia toimintoja voimakkaammin heikentyneet. DBS-potilaiden VNS-potilaita heikompi kognitiivinen suoriutuminen tuli esiin tarkkaavuudessa ja toiminnanohjauksessa. Näiden tiedonkäsittelyn osa-alueiden tutkimiseen on käytössä osittain melko

vakiintuneet testimenetelmät, joita tässäkin tutkimuksessa käytettiin. Stimulaatiohoitojen vaikutusta epilepsiapotilaiden kognitiiviseen suoriutumiseen tutkitaan enenevässä määrin hoitojen yleistymisen myötä. Uusien hoitomuotojen vaikutuksia arvioidessa on mitä keskeisintä rakentaa aineistoltaan ja menetelmiltään harkittuja ja mahdollisuuksien mukaan laajoja tutkimusasetelmia. Tämä tutkimus tarjoaa tiettävästi ensimmäisenä VNS- ja DBS-hoitoihin ohjautuvia potilaita vertailevana tutkimuksena tästä syystä olennaista tietoa aihepiiriin tutkimusasetelmien suunnitteluun.

LÄHTEET

- Andrade, D. M., Zumsteg, D., Hamani, C., Hodaie, M., Sarkissian, S., Lozano, A. M., & Wennberg, R. A. (2006). Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology*, *66*(10), 1571–1573.
- Army Individual Test Battery (1944). *Manual of directions and scoring*. Washington, D. C.: War Department, Adjutant General's Office.
- Beekwilder, J. P., & Beems, T. (2010). Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *27*(2), 130–138.
- Ben-Menachem, E. (2002). Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *The Lancet Neurology*, *1*(8), 477–482.
- Benton, A. L., & Hamsher, K. S. (1976). *Multilingual aphasia examination*. Iowa City: University of Iowa.
- Berg, A. T. (2011). Epilepsy, cognition, and behavior: the clinical picture. *Epilepsia*, *52*, 7–12.
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., Van Emde Boas, W., ... Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, *51*(4), 676–685.
- Berg, A. T., & Scheffer, I. E. (2011). New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*, *52*(6), 1058–1062.
- Berg, A. T., Shinnar, S., Levy, S. R., Testa, F. M., Smith-Rapaport, S., & Beckerman, B. (2001). Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology*, *56*(11), 1445–1452.

- Blume, W. T., Lüders, H. O., Mizrahi, E., Tassinari, C., van Emde Boas, W., & Engel, J. (2001). Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, *42*(9), 1212–1218.
- Boon, P., Vonck, K., De Herdt, V., Van Dycke, A., Goethals, M., Goossens, L., ... Van Roost, D. (2007). Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *48*(8), 1551–1560.
- Brodie, M. J. (2005). Diagnosing and predicting refractory epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, *112*(181), 36–39.
- Brunbech, L., & Sabers, A. (2002). Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy. *Drugs*, *62*(4), 593–604.
- Buoni, S., Mariottini, A., Pieri, S., Zalaffi, A., Farnetani, M. A., Strambi, M., ... Fois, A. (2004). Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children and young adults. *Brain and Development*, *26*(3), 158–163.
- Chambers, A., & Bowen, J. M. (2013). Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series*, *13*(18), 1–37.
- Cockerell, O. C., Sander, J. W., Hart, Y. M., Shorvon, S. D., & Johnson, A. L. (1995). Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *The Lancet*, *346*(8968), 140–144.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, *30*(4), 389–399.
- Cukiert, A., Cukiert, C. M., Burattini, J. A., Lima, A. M., Forster, C. R., Baise, C., & Argenton-Baldochi, M. (2013). A prospective long-term study on the outcome after vagus nerve stimulation at maximally tolerated current intensity in a cohort of children with refractory secondary generalized epilepsy. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, *16*(6), 551–556.

- Devinsky, O. (1999). Patients with refractory seizures. *New England Journal of Medicine*, 340(20), 1565–1570.
- Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, 3(11), 663–672.
- Engel, J. (1996). Excitation and inhibition in epilepsy. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 23(3), 167–174.
- Engel, J. (1998). Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: A case for early surgical intervention. *Neurology*, 51(5), 1243–1244.
- Engel, J. (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(6), 796–803.
- Englot, D. J., Chang, E. F., & Auguste, K. I. (2011). Efficacy of vagus nerve stimulation for epilepsy by patient age, epilepsy duration, and seizure type. *Neurosurgery Clinics of North America*, 22(4), 443–448.
- Epilepsiat (aikuiset) (verkkoversio). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (viitattu 21.1.2014). Saatavissa: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50072>
- Farooque, P., & Duckrow, R. (2014). Subclinical seizures during intracranial EEG recording: Are they clinically significant? *Epilepsy Research*, 108(10), 1790–1796.
- Fisher, R. S., Boas, W. V., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470–472.

- Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T., Gross, R., ... Graves, N. (2010). Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, *51*(5), 899–908.
- Fraschini, M., Demuru, M., Puligheddu, M., Floridia, S., Polizzi, L., Maleci, A., ... & Marrosu, F. (2014). The re-organization of functional brain networks in pharmaco-resistant epileptic patients who respond to VNS. *Neuroscience letters*, *580*, 153–157.
- French, J. A. (2007). Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*, *48*(1), 3–7.
- Golden, C. J. (1978). *Stroop color and word test*. Chicago, IL: Stoeting.
- Gonen, O. M., Gandelman-Marton, R., Kipervasser, S., & Neufeld, M. Y. (2015). The prognosis of refractory epilepsy patients rejected from epilepsy surgery. *Acta Neurologica Scandinavica*, *131*(1), 58–62.
- Haneef, Z., Stern, J., Dewar, S., & Engel, J. (2010). Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations: A retrospective study. *Neurology*, *75*(8), 699–704.
- Hariz, M. I. (2002). Complications of deep brain stimulation surgery. *Movement Disorders*, *17*(3), 162–166.
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M., & Elger, C. E. (2003). Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, *54*(4), 425–432.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Dow, C., Jones, J., Rutecki, P., Bhattacharya, A., & Bell, B. (2006). Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, *60*(1), 80–87.
- Hiltunen, K., & Kälviäinen R. (2002). *Vaikeat epilepsiat: tutkimus vaikeita epilepsioita sairastavista sekä heidän hoito-, tuki- ja palvelutilanteestaan Suomessa*. Helsinki: Epilepsialiitto.

- Hodaie, M., Wennberg, R. A., Dostrovsky, J. O., & Lozano, A. M. (2002). Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia*, *43*(6), 603–608.
- Holmes, M. D., Silbergeld, D. L., Drouhard, D., Wilensky, A. J., & Ojemann, L. M. (2004). Effect of vagus nerve stimulation on adults with pharmacoresistant generalized epilepsy syndromes. *Seizure*, *13*(5), 340–345.
- Hommet, C., Sauerwein, H. C., De Toffol, B., & Lassonde, M. (2006). Idiopathic epileptic syndromes and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *30*(1), 85–96.
- Hoppe, C., Helmstaedter, C., Scherrmann, J., & Elger, C. E. (2001). No evidence for cognitive side effects after 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. *Epilepsy & Behavior*, *2*(4), 351–356.
- Jokeit, H., & Ebner, A. (1999). Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *67*(1), 44–50.
- Kasteleijn-Nolst Trenité, D. G., & Vermeiren, R. (2005). The impact of subclinical epileptiform discharges on complex tasks and cognition: relevance for aircrew and air traffic controllers. *Epilepsy & Behavior*, *6*(1), 31–34.
- Kerrigan, J. F., Litt, B., Fisher, R. S., Cranstoun, S., French, J. A., Blum, D. E., ... Graves, N. (2004). Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia*, *45*(4), 346–354.
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*, *342*(5), 314–319.
- Kwan, P., & Sander, J. W. (2004). The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*(10), 1376–1381.
- Kwan, P., & Sperling, M. R. (2009). Refractory seizures: try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? *Epilepsia*, *50*(8), 57–62.

- Lee, K. J., Jang, K. S., & Shon, Y. M. (2006). Chronic deep brain stimulation of subthalamic and anterior thalamic nuclei for controlling refractory partial epilepsy. Teoksessa: Chang, J. W., Katayama, Y., & Yamamoto, T. (toim.), *Advances in Functional and Reparative Neurosurgery* (s. 87–91). Wien: Springer-Verlag.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment*, 5. painos. New York: Oxford University Press.
- Lim, S. N., Lee, S. T., Tsai, Y. T., Chen, I. A., Tu, P. H., Chen, J. L., ... Wu, T. (2007). Electrical Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Intractable Epilepsy: A Long-term Follow-up Study. *Epilepsia*, *48*(2), 342–347.
- Loring, D. W., Marino, S., & Meador, K. J. (2007). Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychology Review*, *17*(4), 413–425.
- Lowenstein, D. H., Bleck, T., & Macdonald, R. L. (1999). It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*, *40*(1), 120–122.
- MacDonald, B. K., Johnson, A. L., Goodridge, D. M., Cockerell, O. C., Sander, J. W., & Shorvon, S. D. (2000). Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Annals of Neurology*, *48*(6), 833–841.
- Majoie, H. J. M., Berfelo, M. W., Aldenkamp, A. P., Renier, W. O., & Kessels, A. G. (2005). Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure*, *14*(1), 10–18.
- Mitrushina, M., Boone, K. B., Razani, J., & D'Elia, L. F. (2005). *Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment*, 2. painos. New York: Oxford University Press.
- Mohanraj, R., & Brodie, M. J. (2006). Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *European Journal of Neurology*, *13*(3), 277–282.
- Morrell, M. J. (2011). Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*, *77*(13), 1295–1304.

- Motamedi, G., & Meador, K. (2003). Epilepsy and cognition. *Epilepsy & Behavior*, 4, 25–38.
- Nordli, D. (2002). The ketogenic diet: Uses and abuses. *Neurology*, 58(12), 21–24.
- Ooi, Y. C., Styliaras, J. C., & Sharan, A. (2011). Thalamic stimulation for epilepsy. *Neurosurgery Clinics of North America*, 22(4), 457–464.
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie*, 30, 206–356.
- Oyegbile, T. O., Dow, C., Jones, J., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., & Hermann, B. P. (2004). The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 62(10), 1736–1742.
- Poutiainen, E., Kalska, H., Laasonen, M., Närhi, V. & Räsänen, P. (2010). *Trail Making -testi. Käsikirja*. Helsinki: Psykologien Kustannus.
- Prevey, M. L., Delaney, R. C., Cramer, J. A., Mattson, R. H., & Study, V. E. C. (1998). Complex partial and secondarily generalized seizure patients: cognitive functioning prior to treatment with antiepileptic medication. *Epilepsy Research*, 30(1), 1–9.
- Pulliainen, V. (2000). *Epilepsia ja kognitio: Vastadiagnosoitujen epilepsiapotilaiden kognitiivinen suoriutuminen ennen lääkitystä sekä kuusi ja 24 kuukautta lääkityksen aloittamisesta*. Väitöskirja. Helsinki: Helsingin yliopisto.
- Rai, V. K., Shukla, G., Afsar, M., Poornima, S., Pandey, R. M., Rai, N., ... Behari, M. (2015). Memory, executive function and language function are similarly impaired in both temporal and extra temporal refractory epilepsy - A prospective study. *Epilepsy Research*, 109, 72–80.
- Rantanen, K. (2012). *Neurocognitive functioning and social competence in preschool children with epilepsy*. Tampere: Tampere University Press, Acta Universitatis Tamperensis 1763.

- Rey, A. (1941). The psychological examination in cases of traumatic encephalopathy. Problems. *Archives de Psychologie*, 28, 215–285.
- Sherman, E., Wiebe, S., Fay-McClymont, T. B., Tellez-Zenteno, J., Metcalfe, A., Hernandez-Ronquillo, L., ... Jetté, N. (2011). Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. *Epilepsia*, 52(5), 857–869.
- Shorvon, S. D. (2005). *Handbook of epilepsy treatment*, 2. painos. Oxford, UK: Blackwell Publishing.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643–662.
- Tellez-Zenteno, J. F., & Wiebe, S. (2011). Hippocampal stimulation in the treatment of epilepsy. *Neurosurgery Clinics of North America*, 22(4), 465–475.
- Tracy, J. I., Lippincott, C., Mahmood, T., Waldron, B., Kanauss, K., Glosser, D., & Sperling, M. R. (2007). Are depression and cognitive performance related in temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*, 48(12), 2327–2335.
- Trevathan, E., & Gilliam, F. (2003). Lost years: delayed referral for surgically treatable epilepsy. *Neurology*, 61(4), 432–433.
- Villeneuve, N., Pinton, F., Bahi-Buisson, N., Dulac, O., Chiron, C., & Nabbout, R. (2009). The ketogenic diet improves recently worsened focal epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51(4), 276–281.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale*, 3. painos. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2005). *WAIS-III. Käsikirja*. Helsinki: Psykologien Kustannus.
- Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., & Eliasziw, M. (2001). A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 345(5), 311–318.

LIITTEET

LIITE A: Kognitiivisen suoriutumisen heikentymisen aste tehtävätasolla z-pistemäärinä. Taulukossa on esitelty potilaiden määrä (prosenttiosuudet suluissa) (VNS: $n = 15$, DBS: $n = 19$).

Tehtävä	Ei heikentymistä ($z > -1$)	Lievä heikentyminen ($-2 < z \leq -1$)	Keskivaikea heikentyminen ($-3 < z \leq -2$)	Vaikea heikentyminen ($z \leq -3$)
ROCFT: kopio				
VNS	10 (66,7)	3 (22)	1 (6,7)	1 (6,7)
DBS ¹	9 (50)	4 (22,2)	5 (27,8)	-
ROCFT: välitön				
VNS ²	8 (57,1)	3 (21,4)	3 (21,4)	0 (-)
DBS ³	3 (17,6)	7 (41,2)	3 (17,6)	4 (23,5)
RAVLT				
VNS	8 (53,3)	4 (26,7)	3 (20)	0 (-)
DBS ³	7 (41,2)	7 (41,2)	2 (11,8)	1 (5,9)
Numerosarjat				
VNS	11 (73,3)	3 (20)	1 (6,7)	0 (-)
DBS ¹	8 (44,4)	5 (27,8)	5 (27,8)	0 (-)
Samankaltaisuudet				
VNS	8 (53,3)	5 (33,3)	2 (13,3)	0 (-)
DBS ³	10 (58,8)	5 (29,4)	2 (11,8)	0 (-)
Kuutiot				
VNS	12 (80)	1 (6,7)	2 (13,3)	0 (-)
DBS ³	11 (64,7)	5 (29,4)	1 (5,9)	0 (-)
Eläinfluenssi				
VNS ²	5 (35,7)	4 (28,6)	3 (21,4)	2 (14,3)
DBS ³	2 (11,8)	6 (35,3)	3 (17,6)	6 (35,3)
Sanafluenssi				
VNS	5 (33,3)	4 (26,7)	5 (33,3)	1 (6,7)
DBS ³	3 (17,6)	7 (41,2)	3 (17,6)	4 (23,5)
TMT A				
VNS	8 (53,3)	2 (13,3)	1 (6,7)	4 (26,7)
DBS	5 (26,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	12 (63,2)
TMT B				
VNS	5 (33,3)	2 (13,3)	2 (13,3)	6 (40)
DBS ¹	1 (5,6)	2 (11,1)	2 (11,1)	13 (72,2)
Stroop				
VNS ²	9 (69,2)	1 (7,7)	1 (7,7)	2 (15,4)
DBS	1 (7,1)	5 (35,7)	4 (28,6)	4 (28,6)

ROCFT = Rey-Osterrieth Complex Figure -testi, VNS = vagushermostimulaatiohoito, DBS = syväaivostimulaatiohoito, RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning -testi, TMT-A = Trail Making -testin A-osa, TMT-B = Trail Making -testin B-osa. ¹ = yksi puuttuva arvo, $n = 18$. ² = yksi puuttuva arvo, $n = 14$. ³ = kaksi puuttuvaa arvoa, $n = 17$. ⁴ = viisi puuttuvaa arvoa, $n = 14$.

LIITE B: Kognitiivisen suoriutumisen heikentyminen ja kohtauksen alkupaikka ($n = 34$).

Potilaan tunnisteen	Heikentyneet kognition osa-alueet	Kohtauksen alkamisalue: aivopuolisko ja aivolohko
VNS 1	kielellinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	oikea ja vasen ohimolohko
VNS 2	visuaalinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	oikea otsalohko
VNS 3	-	vasen ohimolohko
VNS 4	-	oikea ja vasen ohimolohko
VNS 5	tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	oikea ja vasen ohimolohko
VNS 6	-	oikea otsalohko
VNS 7	kielellinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	oikea ohimolohko
VNS 8	kielellinen, visuaalinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	oikea otsalohko
VNS 9	tarkkaavuus ja toiminnanohjaus	oikea ja vasen ohimolohko
VNS 10	tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	oikea ohimolohko
VNS 11	kielellinen, visuaalinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	oikealta lateraalisesti
VNS 12	kielellinen, visuaalinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	vasen takaraivolohko
VNS 13	kielellinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	vasen ohimo- ja otsalohko
VNS 14	muisti	oikea ohimolohko
VNS 15	kielellinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	oikea ohimo- ja otsalohko
DBS 1	kielellinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	oikea ohimolohko
DBS 2	kielellinen, visuaalinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	oikea ja vasen otsalohko
DBS 3	tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	oikea ja vasen ohimolohko
DBS 4	tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	vasen ohimolohko
DBS 5	kielellinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus	otsa- tai ohimolohko
DBS 6	kielellinen	vasen otsalohko
DBS 7	kielellinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	ohimolohko ¹
DBS 8	tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	päälaenlohko ¹
DBS 9	tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	takaraivolohko ¹
DBS 10	visuaalinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	ohimolohko ¹
DBS 11	visuaalinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus	oikea otsalohko
DBS 12	kielellinen, visuaalinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	oikea otsalohko
DBS 13	tarkkaavuus ja toiminnanohjaus	oikea otsalohko
DBS 14	kielellinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus	oikea ohimolohko
DBS 15	tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	takaraivolohko ¹
DBS 16	kielellinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	päälaenlohko ¹
DBS 17	kielellinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	oikea ohimo - ja otsalohko
DBS 18	tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	vasen ohimo- ja otsalohko
DBS 19	kielellinen, visuaalinen, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus, muisti	oikea ohimo- ja takaraivolohko

VNS = vagushermostimulaatiohoito, DBS = syväaivostimulaatiohoito. ¹= kohtaus saattaa alkaa toisesta tai molemmista aivopuoliskoista. Katkaisurajana normaalin ja heikentyneen suoriutumisen välillä käytetään jokaisella kognitiivisen suoriutumisen osa-alueella suoriutumista alle ikäryhmän normaalivariaation vähintään kahdessa kunkin osa-alueen tehtävistä.