

Reina Roivainen

Vagushermon stimulaation monet mahdollisuudet

Kiertäjä- eli vagushermon stimulaatio (VNS) on ollut käytössä vaikean epilepsian liittänoishoitona 25 vuoden ajan. Hyväksytyt käyttöaiheet laajenivat aluksi vaikean masennuksen hoitoon ja kajoamattoman VNS-hoitomuodon kehittämisen myötä sarjoittaisen päänsäryn sekä migreenikohtausten hoitoon. VNS:ää käytetään nykyisin yli 100 000 vaikeaa epilepsiaa sairastavan potilaan hoidossa. Käyttö muihin aiheisiin on toistaiseksi jäänyt melko vähäiseksi sekä teknisten haasteiden että osin vaikutuksen ja näytönasteen heikkouden takia. VNS on toistaiseksi otettu käyttöön sellaisten sairauksien hoidossa, joiden hoitovaste oletettavasti perustuu keskushermostovaikutuksiin. Vagushermo välittää kuitenkin myös tulehdusreaktiota hillitseviä signaaleja keskushermostosta kohde-eliimiin. Hyvin erilaisista syistä aiheutuvien sairauksien VNS-hoitoa tutkitaan aktiivisesti, sillä hoidolla on useita mahdollisia vaikutustapoja.

Keskushermoston sähköstimulaatiolla ja autonomisen hermoston manipulaatiolla on molemmilla pitkä historia erilaisten sairausoireiden hoitoyrityksissä (1,2). Viime vuosisadan alussa myös Suomessa käytettiin kaulan sympaattisen hermoradan katkaisua vaikeaa epilepsiaa sairastavien hoitona (2). Tästä hoitomuodosta on lähes kaikkien käyttöaiheiden osalta luovuttu, mutta sata vuotta myöhemmin käyttöön on yleistynyt parasympaattisen vastavaikuttajan eli vagushermon stimulaatio (VNS) (1). VNS:ssä ärsyke kohdistetaan perifeeriseen autonomiseen hermoon ja vaikutukset aivoihin ja muihin kohde-eliimiin saavutetaan välillisesti (1).

Vagus- eli kiertäjähermo

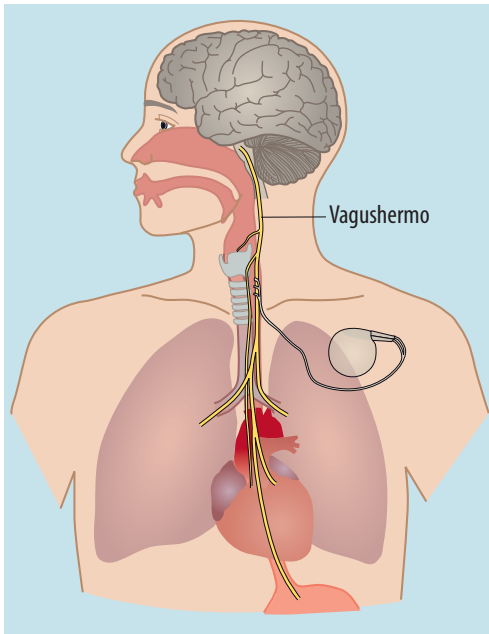
Vagushermo on autonomisen hermoston osa, joka vastaa kurkunpään lihaksiston hermotuksesta sekä välittää sydämen, keuhkojen, suoliston, munuaisten, maksan, haiman ja pernan parasympaattista säätelyä (3). Valtaosa eli noin 80 % vagushermon säikeistä on afferentteja eli ne kuljettavat viestiä havaituista ärsykkeistä kohde-elimistä keskushermostoon, mukana on myös tuntoaärsyketietoa muun muassa korvakuorikon alueelta (1,3). Vagushermon affe-

rentit säikeet synapsoivat aivorungossa pääosin tractus solitarius -tumakkeessa sekä aktivoivat edelleen locus caeruleus- ja dorsalis raphe -tumakkeet, joista yhteydet jatkuvat etuaivoihin ja limbiseen järjestelmään (3).

Vagushermoa tarvitaan peruselintoiminto- ja tasapainottavassa säätelyssä, joka toteutuu paljolti tietämättämme (3–5). Esimerkiksi sydämen, aortankaaren ja keuhkovaltimoiden paine- ja mekanoreseptoreiden rekisteröimä tieto verenkierron paineesta ja tilavuudesta kulkeutuu vagushermon kautta aivorunkoon, josta se välitetään säätelämään sympaattisen ja parasympaattisen hermoston aktiivisuutta (4,5). Tämä on tärkeää nopeassa verenpaineen säätelyssä, muun muassa eri tunne- ja fyysisten ärsyketekijöiden lisäämän sympaattisen aktiivisuuden puskuroinnissa (5). Vagushermon laajat yhteydet ovat virittäneet monia ajatuksia sen osallistumisesta eri sairauksien patofysiologiaan esimerkiksi suoliston mikrobiomin keskushermostoyhteyksien välittäjänä (6).

Stimulaation toteutus

Kajoavassa eli kirurgisessa VNS:ssä asennetaan potilaan kaulan alueella kulkevaan vagushermoon yleisanestesian turvin elektrodit, joihin



KUVA 1. Vagushermo ja kirurgisen vagushermostimulaattorin sijainti epilepsian ja masennuksen hoidossa (8).

toistuvat sähköimpulssit kulkevat ihonalaisten kaapelien välityksellä rintakehälle asennettavasta pulssigeneraattorista (KUVA 1) (7,8). Virran voimakkuutta lisätään ulkoisen säätölaitteen avulla noin kolmen kuukauden aikana vähitellen 1–2 milliampeeriin (mA) (7). Vagusstimulaattori voidaan säätää tunnistamaan monien epilepsia-kohtausten varhainen piirre – sydämen sykkeen kiihtyminen – ja antamaan tällöin ylimääräinen, tavanomaista voimakkaampi stimulaatio (9).

VNS:n tyypilliset haittavaikutukset seuraavat kohde-elinten ärsytyksestä muun muassa pahoinvointina sekä äänen käheytyksenä ja yskänärsytyksenä, uniapnean kehittyminen on mahdollista (7,8). Sydänvaikutuksia vältetään käyttämällä vasenta vagushermaa (4,7). Asennukseen liittyvät varhaiset komplikaatiot, esimerkiksi infektiot tai äänihuulihalvaus, ovat harvinaisia (7). Magneettikuvaus edellyttää vagusstimulaattorin sammuttamista, eikä magneettikuvaus ole kaikilla kuvauslaitteilla tai rintakehän alueella mahdollinen (7). Pulssigeneraattorin vaihto on tarpeen keskimäärin viiden vuoden välein.

Hoidon helpottamiseksi on kehitetty kajoamattomia VNS-muotoja, kuten korva-VNS ja kaula-VNS (tvNS, nVNS) (10,11). Näissä hyödynnetään vagushermon afferenttien säikeiden saavutettavuutta korvakuorikon ja kaulan rajatuilla ihoalueilla. Vastaavuutta kajoavan VNS-hoidon kanssa on pyritty osoittamaan prekliinisten tutkimusten lisäksi muun muassa somatosensorisin herätevästein ja toiminnallisella kuvantamisella (10–13). Toistaiseksi kirurgisella ja kajoamattomalla VNS:llä on eri käyttöaiheet.

Käyttöaiheet

Vaikea epilepsia. Kaula-VNS:n käytöstä epilepsian hoidossa on vain alustavia tutkimuksia (11). Kirurgisen VNS:n teho vaikeaa paikallista epilepsiaa sairastavien aikuispotilaiden hoidossa osoitettiin satunnaistetuissa tutkimuksissa, joissa lumeverrokkihoitona käytettiin lievää stimulaatiota (14). Hoitostimulaatiota saaneiden potilaiden epilepsia-kohtausten määrä vähintään puolittui kolmen kuukauden seurannassa noin kaksi kertaa useammin kuin lumestimulaatiota saaneiden potilaiden.

Menetelmän käyttöönoton jälkeen on julkaistu myös pitkäaikaisia, osin tavanomaisella hoidolla kontrolloituja havainnoivia tutkimuksia, joiden perusteella VNS-hoidon teho paranee pitkäaikaiskäytössä (15–18). Kahden vuoden seurannassa epilepsia-kohtaukset vähintään puolittuvat noin 60 %:lla potilaista, mutta kohtauksettomuuden saavuttaa alle 10 % (16). Avoimet seurannat todennäköisesti yliarvioivat hyötyä. Rekisteriseurannan aikana toteutuu myös lääkehoidon muutoksia, ja seurannan kattavuus on vaihdellut 15 %:sta 90 %:iin (16,17).

VNS:n käyttöaiheet ovat epilepsian osalta laajentuneet yli neljävuotiaiden lasten sekä yleistyneen epilepsiatyyppin hoitoon (15,18). Kohtausten alkaminen yli 12-vuotiaana, alle 18 vuoden ikä hoidon alkaessa, kohtaustyypeistä tajuttomuuskouristuskohtaukset sekä etiologioista tuberoosiskleroosi ja aivovamma ovat josain määrin korreloineet hyvään VNS-vasteeseen (15,17,18). Erityisen tapaturma-alttiiden atonisten ja toonisten kohtaustyyppien hoidossa VNS on kallosotomian eli aivokurkiaisien

halkaisun vaihtoehto (19). Lisäksi VNS on yksi kokeellisista superrefraktorisen eli yleisanestesiahoitoon vastaamattoman status epilepticuksen hoitomahdollisuuksista (20).

VNS:n hoitosuositus tehdään Suomessa epilepsiaan erikoistuneessa keskuksessa osana vaikean epilepsian moniammatillista hoitoarviota. Epilepsia-kohtausten alkamisaluetta ja luonnetta varmennetaan video-EEG:llä, ja epilepsian etiologiaa pyritään täsmentämään. Kohtauksettomuuteen tähtäävän resektiivisen eli aivokudosta poistavan kirurgian mahdollisuus arvioidaan yleensä ensisijaisena hoitomuotona (15,18). VNS-asennuksia tehdään kaikissa yliopistosairaaloissa, ja laitteita säädetään myös keskussairaaloissa.

Epilepsian neuromodulaatiohoidoista VNS:n vaihtoehtona on Suomessa käytettävissä aivojen syvästimulaatio (DBS) talamuksen anteriorisen tumakkeen alueelle (21,22). VNS:ää suoraan neuromodulaatiohoitoihin vertailevia tutkimuksia ei ole tehty, mutta hoitojen pitkäaikaisvaste on vaikuttanut samankaltaiselta (22,23). Yksilöllisenä valintakriteerinä ovat hoitomuotojen haittavaikutukset. Vuosina 2017–2019 Suomessa tehtiin 38–66 uutta VNS-asennusta ja vastaavasti 5–8 DBS-asennusta vuosittain (Vaikean epilepsian koordinaatiotyöryhmä).

Vaikeahoitoinen masennus. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) hyväksyi vuonna 2005 VNS:n lääkehoitoon vastaamattoman masennuksen liitännäishoidoksi (12). Tuolloin käytettävissä oli vain yksi satunnaisesti lumestimulaatiolla kontrolloitu tutkimus, jossa Hamiltonin depressioasteikon oirepisteiden puolittumisena näkyneen vasteen saavutti keskimäärin 15 % kymmenen viikon ajan VNS-hoitoa saaneista potilaista (23). Lumestimulaatiolla hoidetuista vasteen sai 10 %, eikä ero ollut tilastollisesti merkitsevä, joskin tällainen saavutettiin toissijaisella mittarilla (23). Myöhemmin tehdyssä kolmen erivahvuisen (0,25–1,5 mA) stimulaation vertailussakaan ei todettu merkitsevää eroa (12,23).

Kirurgisen VNS-hoidon pitkäaikainen lumestimulaatiolla kontrolloitu tutkimus on vaikeaa toteuttaa. Hyväksynnän jälkeen VNS:ää masennuksen liitännäishoitona arvioivissa tutkimuksissa verrokkina on pääosin toiminut

tavanomainen eli lääke- ja psykoterapiahoito (23). Näissä tutkimuksissa ja kontrolloimattomissa havainnoivissa rekisteriseurantatutkimuksissa VNS-hoidon vasteen on raportoitu parantuvan niin, että kahdessa vuodessa keskimäärin yli puolet potilaista on saavuttanut hoitovasteen (12,23).

Masennuksen korva-VNS-hoidosta on suppeita alustavia selvityksiä, joista osassa sen mahdollista vaikutustapaa on arvioitu akupunktion kaltaiseksi (12,13). Masennuksen Käypä hoito -suosituksessa kirurginen VNS on arvioitu kokeelliseksi hoidoksi, koska sen tehosta ei ole vakuuttavaa näyttöä (24). Tutkimusnäyttö masennuksen liitännäishoidossa on puoltanut ensisijaisesti muita neurostimulaatiomenetelmiä, kuten sähköhoitoa ja transkraniaalista magneettistimulaatiota (24).

Vaikea lihavuus. Syömisestä säätelevä vagushermon välittämä tieto suoliston venytyksestä sekä happamuuden ja suolistopeptidien muutoksista vaikuttaa kylläisyyden tunteeseen, ja VNS:ää on tutkittu myös lihavuusleikkausten vaihtoehtona (25). Kirurginen VNS eri elektrodijainnein on edistänyt koe-eläinten painonhallintaa, mutta potilaiden hoito ei ole toiminut yhtä hyvin (25–27). Alustavia kliinisiä tutkimuksia on tehty myös kajoamattoman VNS:n käytöstä hyödyntämällä dermatomi (T6) -stimulaatiota (27).

Lihavuuden hoitoon on Yhdysvalloissa hyväksytty VNS:n muoto, jossa suuritaajuuksisella (5 kHz) stimulaatiolla aiheutetaan vagushermostumisen katkos (25). Elektrodit asennetaan ruokatorvi-mahalaukkurajan (gastroesofageaalinen junktio) tasolle sekä anterioriseen että posterioriseen vagushermostoon, ja ”vagusblokadia” ylläpidetään 12–15 tuntia päivässä (25). Rasvainen ruokavalio lisää vagushermostovälitteisesti oreksinogeenisten peptidien erittymistä, jonka vasteen hillintä voi selittää vagusblokadivaikutusta.

Vaikeasti lihaviin (painoindeksi 35–45 kg/m²) potilaiden, joilla on vähintään yksi liitännäissairaus, paino väheni aktiivistimulaatio-ryhmässä keskimäärin 8,5 % enemmän kuin lumestimulaatio-ryhmässä (26,27). Aktiivihoidotoryhmässä keskimäärin 52 % ja verrokkiryhmässä 32 % saavutti yli 20 %:n painon vähenem-

KUVA 2. Migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn tutkimuksissa käytettyjä kajoamattoman kaula-VNS:n hoitosarjoja (10,28). Kohtausten hoidossa potilas ensioireet havaittuaan aloittaa stimulaation käsikäyttöisellä laitteella ja suuntaa stimulaation kaulan etuosaan kaulavaltimon seutuun. Lumestimulaationa on käytetty taaemmas kaulalle kylkiluunkannattajalihaksen (m. scalenus) alueelle kohdistettua stimulaatiota.

Jaksoittaisen sarjoittaisen päänsäryn estohoito

- Stimulaatio 2 x 2 minuuttia 3 minuutin välein aamulla ja illalla
- Lisästimulaation käyttö kohtauksen yhteydessä

Sarjoittaisen päänsäryn tai migreenin kohtaushoito

- Stimulaatio kivun puolelle 2–6 x 2 minuuttia tai molemmin puolin 2 x 2 minuuttia
- Tarvittaessa toisto 15 minuutin kuluttua ja edelleen tunnin kuluttua

misen, joka myös säilyi hoitoryhmässä verrokiryhmää paremmin 18 kuukauden avoimen seurannan aikana (26,27).

Sarjoittainen päänsärky ja migreeni. Kaula-VNS on Yhdysvalloissa hyväksytty myös sarjoittaisen päänsäryn ja migreenin kohtausten hoitoon sekä sarjoittaisen päänsäryn estohoitoon (10,28). Edeltävissä tutkimuksissa migreenikohtauksen alussa annettu kaula-VNS-hoito keskimäärin kaksinkertaisti kivuttomien potilaiden määrän lumestimulaatioon verrattuna 30 ja 60 minuutin kuluessa (KUVA 2) (10,29). Ero lumestimulaation tehoon ei ollut tilastollisesti merkitsevä enää kahden tunnin kuluttua. Hoito vähensi hieman myös kohtauslääkkeen käyttöä ja lisäsi hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden määrää.

Jaksoittaisen sarjoittaisen päänsäryn VNS-kohtaushoitoa saaneista kivuttomia on ollut 15 minuutin kuluessa 2–4-kertainen määrä potilaita verrattuna lumestimulaatiota saaneisiin (10,28). Kivuttomuuden yli puolessa kohtauksista on samoin saavuttanut suurempi määrä aktiivistimulaatioryhmässä olleista potilaista. Estohoidossa sarjoittaisen päänsäryn kohtausmäärä väheni keskimäärin neljällä kohtauksella viikossa verrattuna tavanomaiseen estohoitoon (10,28).

Kaula-VNS-hoitoon on tutkimuksissa liittynyt hyvin vähän haittavaikutuksia (10). Hyväksyntään johtaneet tutkimukset toteutettiin huolellisesti, mutta niitä on vähän ja seurantaajat ovat toistaiseksi olleet lyhyitä (28). Tutkimusasetelmien erojen takia on ollut vaikeaa vertailla eri neuromodulaatiohoitojen vasteita primaaristen päänsärkyjen hoidossa (28).

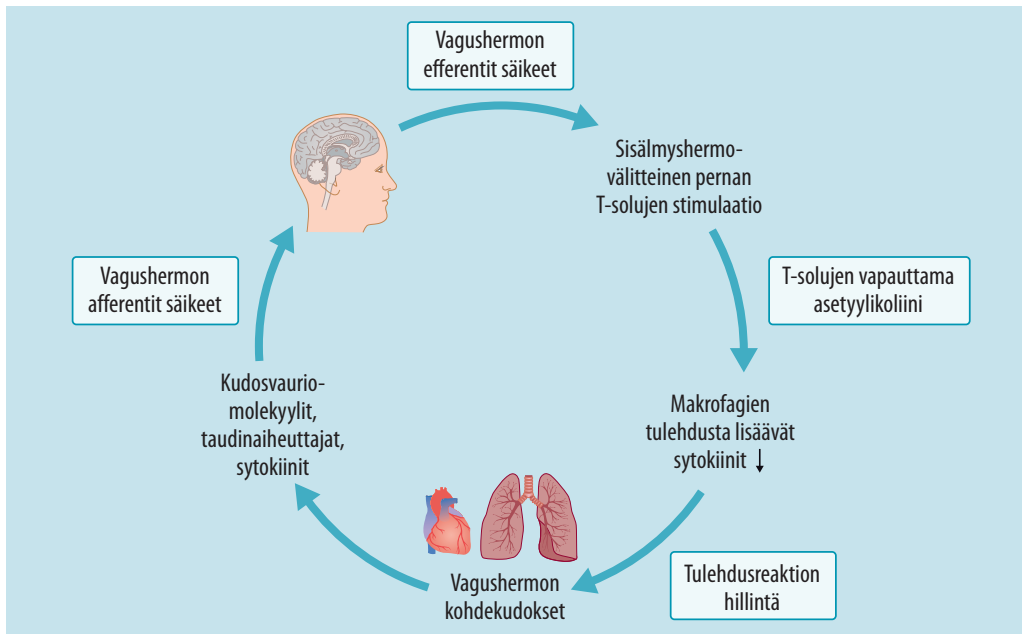
Vaikutusmekanismit

Hermostovaikutukset. VNS:n vaikutukset voivat välittyä eri sairauksien yhteydessä osin eri mekanismein. Epilepsiakohtausten vähentämisessä merkitystä voi olla välittömällä hermoverkostojen hypersynkronoituvan toiminnan estolla, josta näyttö jää epilepsiapotilaiden osalta kuitenkin tapauselostustasoisiksi (20). Hiitaammat plastiset ja välittäjäainejärjestelmien tasapainon muutokset oletetaan keskeisiksi epilepsiassa ja masennuksessa (1,12,20). Vagushermon afferenttien säikeiden synapsointi tractus solitarius -tumakkeessa johtaa edelleen dorsalis raphe- ja locus caeruleus -tumakkeiden aktivaatioon sekä näiden tuottamien noradrenaliini- ja serotoniinipitoisuuksien ja vaikutuksen lisääntymiseen (1,12).

Aivojen kuorikerroksen eri alueilta lähtevissä epilepsiakohtauksissa aktivoituu toisijaisesti usein sama kohtausverkosto limbisessä järjestelmässä (30). Verkoston vastaanottama noradrenerginen hermotus välittää antiepileptisiä vaikutuksia (1,12,30). Eläinmalleissa locus caeruleuksen vauriolla tai hippokampuksen alfa-2-reseptorin salpauksella voidaan estää VNS:n antiepileptistä vaikutusta (20).

Status epilepticuksen VNS-hoitokokeilut ovat osin perustuneet GABAergiseen vaikutukseen (20). Prekliinisissä tutkimuksissa VNS suojaasi aivovammaan liittyvältä kortikaalisten GABA-solujen kadolta, ja hyvän VNS-vasteen saaneilla epilepsiapotilailla todettiin GABA-A-reseptoritiheyden normalisoitumista (20).

Migreeni- ja sarjoittaisen päänsäryn kohtausten estossa VNS-vaikutus perustunee ainakin



KUVA 3. Kolinerginen tulehdusta lievittävä hermorata (CAP) (31–33). Vagushermon afferentit säikeet ärtyvät tulehdusvälittäjäaineiden vaikutuksesta kohde-elimissä. Aivorungon vagustumakkeiden yhteyksien kytkenä aktivoituvat vagushermon efferentit säikeet. Tämä johtaa sympaattisen sisälmyshermon (splanchnikus) välittämänä pernan kolinergisten T-solujen beeta-adrenergiseen stimulaatioon ja edelleen asetyylikoliinin vapautumiseen. Nikotiiniireseptorialatyypin ($\alpha 7nAChR$) stimulaatio kohdesoluissa, kuten makrofageissa, vähentää tulehdusta lisäävien sytokiinin vapautumista.

↓ = vähenevät

trigeminaalisen kipuhermoston vaimentamiseen (10,30). Kroonisessa migreenissä käynnistyy kuitenkin todennäköisesti useita kipumekanismeja, eikä VNS:n teho ole ollut tällöin osoitettavissa (10,29).

Tulehdusreaktion hillintä. Autonominen hermosto muokkaa myös elimistön tulehdusvasteita (31). Vagushermo välittää keskushermoston tulehdusreaktiota hillitsevää vaikutusta kohde-eliimiin kolinergisen tulehdusta lievittävän hermoradan (CAP) osana (KUVA 3) (31,32). CAP-toimintaa on tutkittu koe-eläinmalleissa, joissa endotoksiinilla aiheutetaan systeeminen tulehdusellinen vaste – TNF-alfa-pitoisuuden suureneminen ja hypotonia (31,32). VNS lievittää tätä tulehdusreaktiota useilla mittareilla arvioituna (32).

Ihmisten vagusaktiivisuuden mittaamisessa käytetään sydämen sykkeen vaihtelua (33). Sykkeen vaihtelun ja tulehdusmerkkiaineiden, kuten herkän CRP:n, välillä on kuvattu käänteinen yhteys muun muassa nivelreuma- ja aivovammapotilailla sekä sydän- ja verisuonitau-

tiriskitekijöiden seurantatutkimuksessa (33). Sykkeen vaihteluun mittarina liittyy kuitenkin virhelähteitä, kuten käytössä oleva lääkehoito ja sympaattisen hermoston aktiivisuuden muutokset (33). Muiden elinten vastaanottama vagushermotuksen määräkään ei korreloi sydämen hermotustiheyteen (3). VNS-hoitoa käyttävien epilepsiapotilaiden sykevaihtelussa tai verenpaineessa ei pitkäaikaisseurannassa ole kuvattu merkittäviä muutoksia (4).

Kirurgista VNS-hoitoa saavien epilepsiapotilaiden plasman sytokiinipitoisuuksissa tai monosyyttien endotoksiinistimulaatiovasteissa ei ole todettu merkittäviä muutoksia 3–7 kuukauden VNS-hoidon jälkeen (32). Monet mitatut sytokiinipitoisuudet olivat alkutilanteessa pienet, vaikka tiheisiin epilepsiakohtauksiin voi liittyä toissijaisia tulehdusmuutoksia (30,32).

Tulehdusreaktion aikaisia mittauksia on tehty hyvin vähän. Sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen yhteydessä on vagaalista epikardiaalista plexusta stimuloiden mitattu pienentyneitä tulehdusta lisäävien sytokiinin pitoisuuksia

Ydinasiat

- ▶ Vagushermon stimulaatiota (VNS) käytetään Suomessa vaikean epilepsian lääkehoitoa tukevana liitännäishoitona.
- ▶ VNS on myös sarjoittaisen päänsäryn, migreenikohtausten ja vaikean masennuksen hyväksytty hoitomuoto.
- ▶ VNS:n vaikutus perustuu sekä keskushermostovaikutuksiin että tulehdustekijöiden säätelyyn.
- ▶ VNS:ää toivotaan voitavan käyttää hyvin monenlaisten sairauksien hoitoon.

(33). Migreenikohtauksen aikana useiden tulehdusta lisäävien (IL-1-beeta, TNF-alfa) sekä tulehdusta lievittävien sytokiinien (esimerkiksi IL-10) pitoisuudet ovat suurentuneet kohtauksen jälkeiseen tilanteeseen verrattuna (10). Terveiden henkilöiden kaula-VNS:ään on kuvattu liittyvän suotuisia sytokiinipitoisuuksien muutoksia lumestimulaatioon verrattuna, mutta migreenin yhteydessä vastaavia mittauksia ei ole tehty (10).

Käyttöaiheet laajenevat?

Tulehdusreaktion hillitseminen VNS:llä voisi teoriassa auttaa hallitsemaan hyvin monenlaisissa sairauksissa käynnistyvää toissijaista tulehdusvauriota (31,32). Siksi alustavia kliinisiä selvityksiä VNS:n käytöstä on tehty kivun, fibromyalgian, tinnituksen ja ahdistuksen ohella muun muassa Alzheimerin taudin, Parkinsonin taudin, aivovamman ja sydäninfarktin oireiden lievittämisessä (33–40). VNS voi teoriassa toimia myös primaarietiologialtaan immuunivälitteisten sairauksien hoidossa (33,35).

CAP-toimintaa välittäviä alfa7-nikotiinireseptoreita ilmenee myös nivelnesteessä ja -kudoksessa (35). Kirurginen VNS-hoito on suppeassa tutkimuksessa pienentänyt nivelreumapotilaiden plasman TNF-alfa-, IL-1-beeta- ja IL-6-pitoisuuksia, mikä korreloi myös vähäisempiin niveloireisiin (35). Myös tulehdussellisten suolistosairauksien osalta on tehty kliinisiä pilottitutkimuksia (36).

Eläinmalleissa VNS suojaa munuaista iskeemiseltä vauriolta ja vähentää munuaisen tulehdusmuutoksia aivokuoleman yhteydessä (33,37). Hoidon kajoavuuden takia ei toistaiseksi ole saatu kliinisiä tutkimustuloksia munuaisen akuutin iskeemisen vaurion VNS-hoidosta (33,37).

Sydänsairauksien hoidossa VNS:n mahdollinen vaste liitetään sekä välittömiin hermostovaikutuksiin että tulehdustekijöihin (4,38–40). Vagushermon efferentin toiminnan häiriö on ilmeisesti tärkeä tunneperäisten stressivaikutusten välittymisessä muun muassa takotsubokardiomyopatian eli ruokkasydämen yhteydessä (5). Vagushermon aktiivisuus hidastaa sydämen sykettä ja vähentää hapenkulutusta, mikä on johtanut sydämen vajaatoimintaa ja eteisvärinää koskeviin kontrolloituihin korva-VNS-tutkimuksiin (4,39,40).

VNS-hoidolla on saavutettu suotuisia muutoksia useissa ateroskleroosieläinmalleissa (33). Rotan iskemia-reperfuusiomallissa VNS on pienentänyt sydäninfarktin kokoa (40). Korva-VNS vähensi useita infarkti- ja reperfuusiovaurion merkkiaineita pallolajennuksen yhteydessä, mutta löydöstä varmentavia kliinisiä lisätutkimuksia ei ole toistaiseksi julkaistu (40).

Lopuksi

Havainnot epilepsiapotilaille aiheutuneista suotuisista sivuvaikutuksista käynnistivät VNS-tutkimuksen usean muun sairauden hoidossa (15,25). Mielenkiintoa VNS-tutkimukseen on lisännyt mahdollisuus teoriassa saavuttaa monissa sairauksissa käynnistyviä yhteisiä säätely- ja vauriomekanismeja (31–33). Näiden käyttöaiheiden osalta on vielä matkaa kliinisiin käyttösovelluksiin. ■

REINA ROIVAINEN, dosentti, neurologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HUS, Neurokeskus, neurologian klinikka, Epilepsia Helsinki

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET
Reina Roivainen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Eisai, UCB, Orion, Sandoz, Epilepsialiitto), hankkeet (Vaikean epilepsian kansallinen koordinaatiotyöryhmä)

KIRJALLISUUTTA

- George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology* 2010;35:301–16.
- Winter GJ. Lisiä epilepsian operatiiviseen hoitoon. Kaulasympaticus-resektionista essentiellii epilepsiassa. *Duodecim* 1902; 18:1–24.
- Thompson N, Mastitskaya S, Holder D. Avoiding off-target effects in electrical stimulation of the cervical vagus nerve: neuroanatomical tracing techniques to study fascicular anatomy of the vagus nerve. *J Neurosci Methods* 2019; 325:108325.
- Garamendi-Ruiz I, Gómez-Esteban JC. Cardiovascular autonomic effects of vagus nerve stimulation. *Clin Auton Res* 2019; 29:183–94.
- Norcliffe-Kaufmann L. The vagus and glossopharyngeal nerves in two autonomic disorders. *J Clin Neurophysiol* 2019;36:443–51.
- Breit S, Kupferberg A, Rogler J, Hasler G. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. *Front Psychiatry* 2018;9:44.
- Giordano F, Zicca A, Barba C, ym. Vagus nerve stimulation: surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia* 2017;58:85–90.
- Joutsa J, Suomela M, Jutila L, ym. Vagusstimulaattorin aiheuttama unenai-kainen hengityshäiriö. *Duodecim* 2015; 131:1811–5.
- Kulju T, Haapasalo J, Verner R, ym. Frequency of automatic stimulations in responsive vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neuromodulation* 2020;23:852–8.
- Lendvai IS, Maier A, Scheele D, ym. Spotlight on cervical vagus nerve stimulation for the treatment of primary headache disorders: a review. *J Pain Res* 2018;11:1613–25.
- Ellrich J. Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2019;36:437–42.
- Carreno FR, Frazer A. Vagal nerve stimulation for treatment resistant depression. *Neurotherapeutics* 2017;14:716–27.
- Liu C-H, Yang M-H, Zhang G-Z, ym. Neural networks and the anti-inflammatory effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in depression. *J Neuroinflammation* 2020;17:54.
- Panebianco M, Rigby A, Weston J, ym. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev*, julkaistu verkossa 3.4.2015. DOI:10.1002/14651858.CD002896.pub2
- González HFJ, Yengo-Khan A, Englot DJ. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurg Clin N Am* 2019;30:219–30.
- Kawai K, Tanaka T, Baba H. Outcome of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: the first three years of a prospective Japanese registry. *Epileptic Disord* 2018;19:327–38.
- Englot DG, Rolston JD, Wang DD, ym. Efficacy of vagus nerve stimulation in posttraumatic versus nontraumatic epilepsy. *J Neurosurg* 2012;117:970–7.
- Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, ym. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurology* 2013;81:1453–9.
- Rosenfeld WE, Roberts DW. Tonic and atonic seizures: what's next – VNS or callosotomy? *Epilepsia* 2009;50:25–30.
- Djibué-Adjei M, Brigo F, Yamamoto T, ym. Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus – a systematic review. *Brain Stimulation* 2019;12:1101–10.
- Wong S, Mani R, Danish S. Comparison and selection of current implantable anti-epileptic devices. *Neurotherapeutics* 2019;16:369–80.
- Kulju T, Haapasalo J, Lehtimäki K, ym. Similarities between the response to ANT-DBS and prior VNS in refractory epilepsy. *Brain Behav*, julkaistu verkossa 8.5.2018. DOI:10.1002/brb3.983.
- Bottomley JM, LeReun C, Diamantopoulos A, ym. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy in patients with treatment resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Compr Psychiatry* 2019; 98:152156.
- Depressio. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 [päivitetty 15.3.2022]. www.kaypahoito.fi.
- de Lartigue G. Role of the vagus nerve in the development and treatment of diet-related obesity. *J Physiol* 2016;594:5791–815.
- Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, ym. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *Neuroimage Clin* 2015;8:1–31.
- Pleger B. Invasive and noninvasive stimulation for the obese human brain. *Front Neurosci* 2018;12:884.
- Reuter U, McClureC, Liebler E, Pozo-Rosich P. Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2019;90:796–804.
- May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol* 2016;8:455–64.
- Klein P, Dingleline R, Aronica E, ym. Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults. Does it translate? *Epilepsia* 2018;59:37–66.
- Reardon C, Murray K, Lomax AE. Neuro-immune communication in health and disease. *Physiol Rev* 2018;98:2287–316.
- Kox M, Pickkers P. Modulation of the Innate Immune response through the vagus nerve. *Nephron* 2015;131:79–84.
- Johnson RL, Wilson CG. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *J Inflammation Res* 2018; 11:203–13.
- Ylikoski J, Lehtimäki J, Pirvola U, ym. Non-invasive vagus nerve stimulation reduces sympathetic preponderance in patients with tinnitus. *Acta Otolaryngol* 2017;137:236–31.
- Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, ym. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:8284–9.
- Eberhardson M, Levine YA, Tarnawski, ym. The brain-gut axis, inflammatory bowel disease and bioelectronic medicine. *Int Immunol* 2021;33:349–56.
- Hilderan M, Bruchfeld A. The cholinergic anti-inflammatory pathway in chronic kidney disease- review and vagus nerve stimulation clinical pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1840–52.
- Carandina A, Dias Rodrigues G, Di Francesco P, ym. Effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on cardiovascular autonomic control in health and disease. *Auton Neurosci* 2021; 236:102893.
- Stavrakis S, Elkholy K, Morris L, ym. Neuromodulation of inflammation to treat heart failure with preserved ejection fraction: a pilot randomized clinical trial. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023582.
- Hausenloy DJ, Bötter HE, Ferdinandy P, ym. Cardiac innervation in acute myocardial ischaemia reperfusion injury and cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2019; 115:1167–77.