

Status epilepticuksen hoito

Ilkka Parviainen

Status epilepticus on neurologinen hätätilanne, joka vaatii nopeaa ja tehokasta hoitoa. Ensihoidon jälkeen on selvitettävä status epilepticuksen etiologia ja pyrittävä laukaisevan syyn hoitamiseen, mikäli mahdollista. Yleisimpiä status epilepticukseen johtavia syitä ovat epilepsialääkityksen laiminlyönti, alkoholi- ja lääkeaineintoksikaatiot, keskushermostotulehdukset, aivovammat, aivoverenkiertohäiriöt ja systeemiset verenkiertohäiriöt sekä metaboliset häiriöt. Etiologia on tärkein ennusteeseen vaikuttava tekijä, mutta myös kohtauksen kesto vaikuttaa ennusteeseen (1). Hoidon tavoitteena on statuksen loppuminen, uusimisen ehkäisy, altistavien tekijöiden korjaaminen ja statuksen komplikaatioiden hoito. Statukseen liittyvä kuolleisuus aikuisiässä on jopa 30 %, mutta sinänsä itse status epilepticuksesta aiheutuva kuolleisuus on alle 10% (2).

Mikä on status epilepticus?

Klassinen status epilepticuksen määritelmä käsittää jatkuvat tai toistuvat 30 minuuttia kestävät kouristukset, joiden välillä tajunta ei palautunut (3). Tämän määritelmän perusteena on ollut se, että 30 minuuttia kestävät epileptiset kouristelut ovat aiheuttaneet eläinkokeissa aivojen vaurioitumista, varsinkin limbisissä rakenteissa. Kouristusten alussa lisääntynyt aivojen verenvirtaus kompensoi purkausten aiheuttaman aivojen hapenkulutuksen lisääntymisen. Kouristusten jatkuessa noin 30 minuutin kuluttua aivojen autoregulaatio häiriintyy, aivojen verenvirtaus vähenee, ja kallonsisäinen paine nousee. Aivojen perfuusiopaine pienenee ja lopulta syntyy epäsuhta aivojen hapentarjonnan ja -kulutuksen välille (4). Lisäksi systeemiset tekijät, esim. hypertermia,

hypoksia ja hypotensio, edesauttavat aivojen vaurioitumista. Nykyisen käsityksen mukaan statuksena pidetään yhtä tai useampaa kouristusta, joiden kesto on yli 5 minuuttia ja joiden välillä tajunta ei palaudu (5). Perusteena tälle on pidetty sitä, että tyypillisen yleistyneen kouristuskohtauksen kesto harvoin ylittää 5 minuuttia ja toisaalta yli 5 minuuttia kestävä kouristuskohtauksen kesto saattaa vaihdella minuuteista useisiin tunteihin (5). Näin ollen yli 5 minuuttia kestävä kouristuskohtausta on ryhdyttävä hoitamaan status epilepticuksena eikä hoitoa ole syytä lykätä myöhemmäksi.

Diagnostiikka

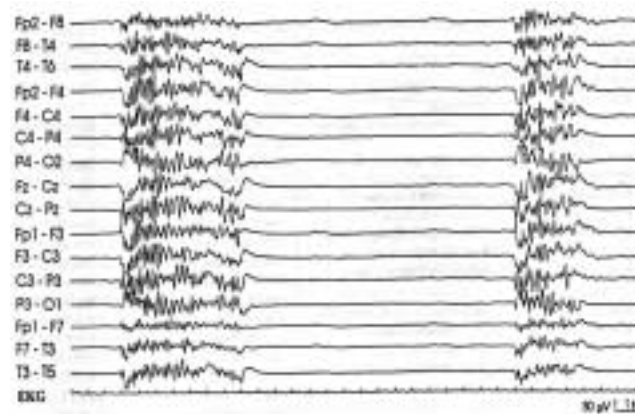
Anamneesilla pyritään selvittämään aiemmat kouristukset, lääkitykset, muut sairaudet, alkoholin käyttö ja kouristelua edeltävät tapahtumat ja oireet. Konvulsiiviselle epileptiselle statukselle on tyypillistä tajunnan menetys, toonis-klooniset kouristukset, kielen pureminen ja virtsainkontinenssi. Kohtauksen pitkittyessä statuksen jatkumisesta huolimatta näkyvä kouristelu saattaa väimeta ja lakata kokonaan, jolloin diagnoosiin pääsy voi vaikeutua. Statuksen kliinisen laukeamisen jälkeen 154 potilaan aineistossa todettiin 48 % potilaista yhä epileptistä aktiviteettia EEG:ssä vuorokauden seurannassa ja 14% potilaista todettiin nonkonvulsiivinen status kliinisen konvulsiivisen statuksen lauettua (6). Näin ollen potilaalle, jolla on tai on ollut pitkittyneitä tai toistuvia kouristuksia eikä tajunnantaso ole palautunut normaaliksi, on tehtävä EEG status epilepticuksen poissulkemiseksi. Myös partiaalinen epileptinen status voi olla monimuotoinen ja diagnoosin varmistamiseksi tarvitaan EEG tutkimus.

Kouristelun syyn selvittämiseksi perustutkimuksina otetaan EKG, veren glukoosi, pieni verenkuva, CRP, elektrolyytit, maksa-arvot, verikaasut. Mikäli potilaalla on epilepsialääkitys, määritetään lääkeainepitoisuudet. Keskushermosto-infektiota epäiltäessä otetaan veriviljelyt ja aivo-selkäydinnesteestä solut, proteiinit, glukoosi, bakteeriväriä ja -viljely. Ainakin potilaille, joilla ei ole aiempaa epilepsiaa, on syytä tehdä neuroradiologisenä tutkimuksena joko pään tietokonekerroskuvaus tai magneettitutkimus statusuksen syyn selvittämiseksi.

Status epilepticuksen ensilinjan hoito

Status epilepticuksen lääkehoidosta on julkaistu yksi laaja satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa 570 potilasta satunnaistettiin 4 eri hoitoryhmään: diatsepaamin ja fenytoiinin yhdistelmä, loratsepaami, fenobarbitaali ja fenytoiini (7). Tutkimuksessa potilaat oli jaettu statusuksen kliinisen kuvan mukaan kahteen ryhmään siten, että toisen ryhmän potilailla oli toistuvia kouristuksia, joiden välillä tajunta ei täydellisesti palautunut (status 1) ja toisen ryhmän potilailla oli ainoastaan vähäisiä motorisia kouristuksia, mutta he olivat jatkuvasti tajuttomia (status 2). Alkuhoito oli tehokas 55%:lla potilaista status 1 tyyppissä, mutta hoito tehoi ainoastaan 15%:lla status 2 tyyppissä. Status 1 tyyppissä loratsepaamille hyvä vaste tuli 67%:lla, fenobarbitaalille 63%:lla, diatsepaamin ja fenytoiinin yhdistelmälle 60%:lla ja pelkälle fenytoiinille 51%:lla. Parivertailussa loratsepaami oli tilastollisesti merkittävästi tehokkaampi kuin pelkkä fenytoiini. Sen sijaan status 2 tyyppissä eroja lääkkeiden välillä ei ollut. Hoitoa vaativaa hypotensiota esiintyi 25-34%:lla potilaista status 1 tyyppissä ja 48-59%:lla status 2 tyyppissä. Hypoventilaatiota esiintyi 10-16%:lla potilaista status 1 tyyppissä ja 3-15%:lla potilaista status 2 tyyppissä. Lääkeryhmien välillä ei ollut eroja sivuvaikutuksissa. 30 vrk:n kuolleisuus oli 27% status 1 tyyppissä ja 65% status 2 tyyppissä, mutta kuolleisuudessa ei ollut eroja eri lääkerihmien välillä.

Suomessa ensilinjan hoidoksi useimmissa sairaaloissa on muotoutunut diatsepaamin ja fosfenytoiinin yhdistelmä. Diatsepaamilla pyritään lopettamaan kouristukset, annos on n. 0,2 mg/kg nopeudella 2 mg/min laskimoon tai suonihteyden puuttuessa aluksi rektiolina. Vaikutus alkaa 1-3 minuutissa ja kestää 15-30 minuuttia. Diatsepaamin haittoja ovat hengitystä lamaava

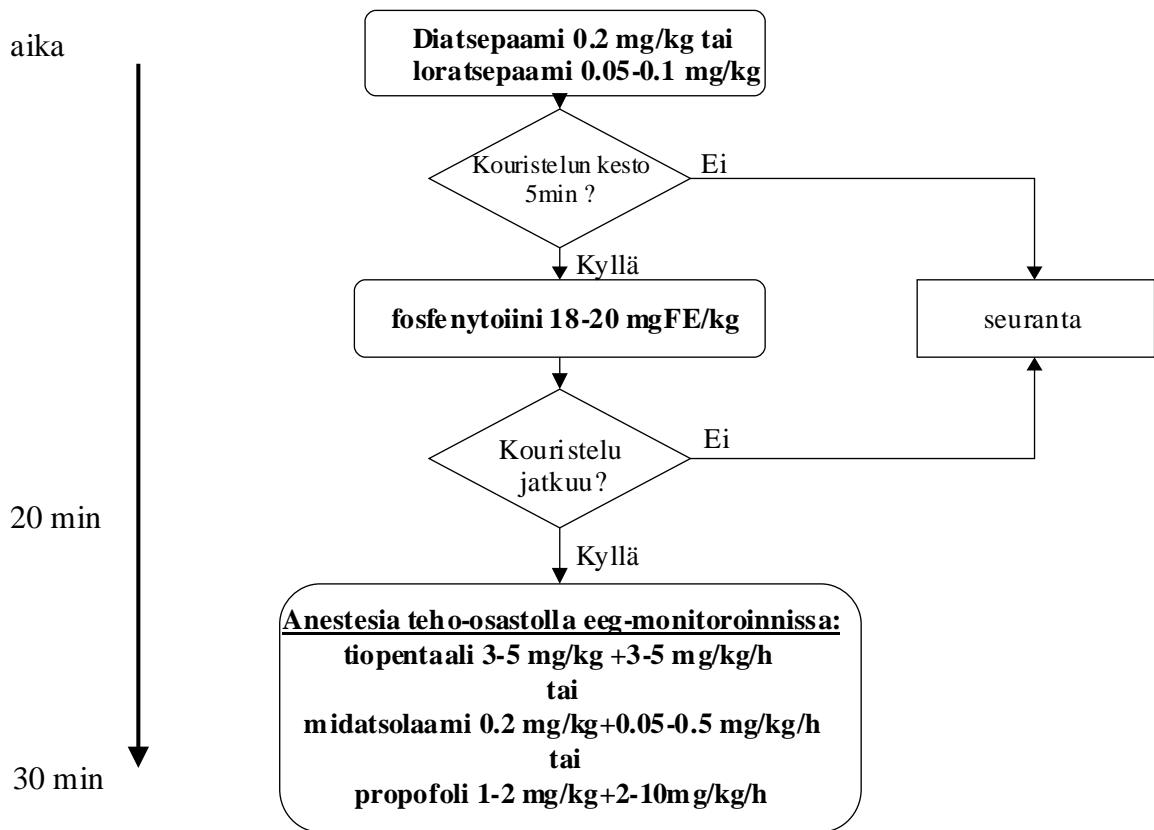


Kuva 1. Purskevaimennuskäyrä EEG:ssä.

vaikutus ja lääkeainepitoisuuden nopea aleneminen aivoissa. Vaihtoehto diatsepaamille on loratsepaami annoksella 0.05-0.1 mg/kg. Loratsepaamin vaikutus alkaa lähes yhtä nopeasti kuin diatsepaamin, mutta tehokkaat pitoisuudet aivoissa pysyvät huomattavasti kauemmin, 4-14 tuntia. Loratsepaamin käyttöä Suomessa on rajoittanut sen saatavuus. Samanaikaisesti aloitetaan kyllästysannos fosfenytoiinia 18 mg FE/kg laskimonsisäisesti potilaille, joilla ei ole käytössä fenytoiinia. Jos potilaalla on ennestään peroraalinen fenytoiinilääkitys, kyllästysannosta ei anneta, vaan lisäannos (yleensä 125-250-(375) mg laskimoon), jonka avulla pitoisuus pyritään saamaan hoitoalueen ylärajoille. Fenytoiinin jatkoannokset arvioidaan tällöin vasteen, käytettävissä olevien komplianssitietojen ja pitoisuusmääritysten perusteella. Fosfenytoiinimäärät ilmoitetaan fenytoiiniekvivalenteina (FE) milligrammoina eli määrät ovat samoja kuin fenytoiinia käytettäessä. Infuusionopeus on enintään 150 mgFE/min verenpainetta seuraten. Fosfenytoiini muuttuu elimistössä fenytoiiniksi n. 15 minuutissa, minkä jälkeen vaikutus alkaa 10-30 minuutissa ja kestää 12-24 tuntia. Fenytoiiniyliherkille potilaille voidaan käyttää valproaattia.

Status epilepticuksen anestesia

Noin 20%:lla potilaista status epilepticus ei laukea pysyvästi diatsepaami-fosfenytoiini-yhdistelmällä. Epäselvissä tilanteissa statusuksen loppuminen tulisi aina varmentaa EEG-rekisteröinnillä, sillä statusuksen pitkittyessä motoriset oireet saattavat loppua tai lieventyä, vaikka aivojen purkaustoiminta jatkuu poikkeavana. Jos status epilepticus ei laukea alkuhoidosta huolimatta n. 20 min kuluessa, on potilas siirrettävä teho-osastolle ja aloitettava yleisanestesia mahdollisimman nope-



Kuva 2. Status epileptituksen lääkehoito.

asti. Teho-osastolla hoito tapahtuu yhteistyössä tehohoitolääkärin ja neurologin kesken. Yleisanestesia edellyttää hengityslaittehoitoa, invasiivista verenpaineen mittausta ja jatkuvaa EEG rekisteröintiä. Anestesian tavoitteena on lopettaa kliiniset kouristukset ja sähköinen aktiviteetti, siten että EEG:ssä pyritään purskevaimennuskäyrään (kuva 1).

Satunnaistettuja vertailevia tutkimuksia hoitoresistentin status epilepticuksen yleisanestesiassa käytettävien lääkkeiden tehosta ei toistaiseksi ole. Useimmat tutkimukset ovat pienillä aineistoilla tehtyjä retrospektiivisiä selvityksiä. Yleisin lienee edelleenkin barbituraatti-anestesia, joskin midatsolaami ja propofoli ovat myös tulleet käyttöön hoitoresistentin status epilepticuksen hoidossa. Barbituraateista on käytetty pentobarbitaalia, fenobarbitaalia ja tiopentaalia. Suomessa ja muualla Euroopassa käytetyin barbituraatti on tiopentaali. EEG-monitoroinnin toteuttaminen vaihtelee sairaaloittain ja aika EEG-monitoroinnin aloittamiseen voi vaihdella suurestikin. Käytännössä ennen EEG-monitorointia tiopentaalia annostellaan boluksina siten, että kliiniset kouristukset pysyvät poissa. Suositeltu aloitusannos on 100-

250 mg bolus, minkä jälkeen annetaan 50 mg lisäboluksia, kunnes purskevaimennuskäyrä on saavutettu. Tämän jälkeen siirrytään jatkuvaan infuusion alkuannoksella 3-5 mg/kg/tunti. Infuusionopeutta säädetään siten, että pyritään pienimpään annokseen, jolla purskevaimennuskäyrä säilyy EEG:ssä. Hoitoa jatketaan vähintään 12 tuntia siitä kun purskevaimennus saavutettiin. Mikäli kliiniset kouristukset tai EEG:ssä epileptinen aktiviteetti uusiutuvat hoidon jälkeen, toistetaan anestesia ja pyritään 24 tunnin purskevaimennukseen. Tiopentaalilla on negatiivinen inotrooppinen ja vasodilatoiva vaikutus, minkä vuoksi hypotensio on tavallinen sivuvaikutus suurilla annoksilla (9). Tämän vuoksi potilaat tarvitsevat lisänesteytystä ja osalle potilaista joudutaan aloittamaan joko inotrooppi tai vasopressori. Lisäksi suurilla annoksilla tiopentaali kumuloituu (10) ja herääminen suuriannoksisesta hoidosta voi kestää useista vuorokausista yli viikkoon. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää midatsolaamia tai propofolia. Midatsolaamin alkuannos on 0.2 mg/kg, minkä jälkeen jatketaan infuusionopeudella 0.05-0.6 mg/kg/t. Propofolin alkuannos 2 mg/kg, tarvittaessa annetaan lisäboluksia, ja jatkoinfuusion

annos 1-10 mg/kg/t vasteen mukaan. Sekä midatsolaami- että propofoli-infuusio lopetetaan vähitellen 6-12 tunnin kuluessa mahdollisen rebound-ilmiön vuoksi. Jo anestesiavaiheessa neurologi suunnittelee potilaan muun antiepileptisen hoidon ja teho-osastolla seurataan alkuun tarvittaessa tiheästi antiepileptien lääkeainepitoisuuksia.

Tiopentaali on tehokas lääke status epilepticuksen hoidossa, mutta keskeinen ongelma on tiopentaalin kumuloituminen ja siitä aiheutuva pitkä hengityslaittehoito ja pitkittynyt herääminen. Lisäksi barbituraatit saattavat heikentää fagosytoosia, inhiboida kemotaksista, heikentää valkosolujen liikkuvuutta luuytimessä ja heikentää mukosiliaarista puhdistumista keuhkoissa altistaen näin infektiokomplikaatioille (11-14). Midatsolaamin ja propofolin käyttökokemukset ovat selvästi vähäisemmät kuin tiopentaalin. Prospektiivisiä sokkoutettuja tutkimuksia lääkkeiden tehosta ja turvallisuudesta tarvittaisiin, koska lyhytvaikutteisempien anestesia-aineiden avulla hengityslaittehoito ja tehohoidon kesto pystyttäisiin todennäköisesti lyhentämään merkittävästi.

Yhteenveto

Status epilepticus on hätätilanne, mikä vaatii nopeaa ja aggressiivista hoitoa. Mikäli status ei laukea diatsepaamin ja fosfentoinin kombinaatiolla 20 minuutissa, on potilas siirrettävä teho-osastolle ja aloitettava anestesia EEG-monitoroinnissa tavoitteena kliinisten kouristusten loppuminen ja 12 tunnin purskevaimennus EEG:ssä. Anestesia edellyttää hengityslaittehoitoa ja invasiivisen verenpaineen seurannan. Tavallisimmin anestesian toteuttamiseen käytetään tiopentaalia, mikä suurilla annoksilla altistaa hypotensiolle. Tiopentaali on tehokas lääke status epilepticuksen hoidossa, mutta keskeinen ongelma suurilla annoksilla on tiopentaalin kumuloituminen, mikä vuoksi herääminen anestesiasta kestää useita vuorokausista jopa yli viikkoon. Lyhytvaikutteiset anestesia-aineet olisivat tarpeen statuksen hoidossa, mutta käyttökokemukset midatso-

laamista ja propofolista ovat selvästi vähäisemmät. Valitettavasti hyviä prospektiivisiä vertailevia tutkimuksia eri anestesia-aineiden välillä ei ole.

Kirjallisuusviitteet

1. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994;35:27-34.
2. Hauser WA. Status epilepticus: epidemiological considerations. *Neurology* 1990;40(S2):9-13.
3. Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *Journal of the American Medical Association* 1993;270:854-859.
4. Treiman DM, Walton NY, Wickboldt C, ym. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Research* 1990;5:49-60.
5. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:120-122.
6. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, ym. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998;39:833-840.
7. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, ym. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;339:792-798.
8. Shorvon S. The management of status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70 (suppl II):ii22-ii27.
9. Epstein B, Li TH. Hemodynamic changes during thiopental anesthesia in humans: cardiac output, stroke volume, total peripheral resistance and intrathoracic blood volume. *J Clin Invest* 1955;34:500-510.
10. Pharmacokinetics of thiopental enantiomers during and following prolonged high-dose therapy. *Anesthesiology* 1999;91:1693-1702.
11. Moudgril GC. Effects of premedications, intravenous anaesthetic agents and local anaesthetic agents on phagocytosis in vitro. *Can Anaes Soc J* 1981;28:597-602.
12. Krumholz W, Abdulle O, Knecht J, Hempelmann G. Effects of i.v. anaesthetic agents on the chemotaxis of eosinophils in vitro. *Br J Anaesth* 1999;83:333-335.
13. Kress HG, Segmuller R. Intravenous anesthetics and human neutrophil granulocyte motility in vitro. *Anaesthesist* 1987;36:356-361.
14. Forbes AR, Gasu G. Depression of lung mucociliary clearance by thiopental and halothane. *Anesth Analg* 1979;58:387-389.

Ilkka Parviainen

LT, erikoislääkäri

Anestesiologian ja tehohoidon klinikka, KYS