

Thomas Grunwald und Günter Krämer, Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

Zusammenfassung

Die Vagusnerv-Stimulation ist eine palliative Therapie zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien, mit der bei ca. 30 – 40% der Patienten eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mehr als 50% erreicht werden kann. Die häufigsten Nebenwirkungen dieser im Allgemeinen gut tolerierten Methode sind Heiserkeit, laryngeale Missempfindungen, Husten oder Dyspnoe während der Stimulation. Ihr Einsatz sollte ernsthaft erwogen werden, wenn eine nachgewiesene Pharmakoresistenz besteht und ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff nicht oder nur mit relativ hohem Risiko möglich ist. Nach der Implantation ist eine medikamentöse Behandlung weiterhin zwingend notwendig. Sie kann zum Teil jedoch vereinfacht werden und somit besser verträglich sein.

Summary: Vagus nerve stimulation

Vagus nerve stimulation is a palliative method for treatment of medically refractory epilepsies and can result in a reduction of seizure frequency of more than 50% in approximately 30 – 40% of the patients. Most commonly reported side effects of this usually well tolerated method are hoarseness, laryngeal dysaesthesia, cough or dyspnea. Implantation of a vagus nerve stimulator should be considered in pharmacoresistant epilepsies in which resective epilepsy surgery is not possible or would bear a high risk. After implantation, further medical therapy is still mandatory. However, it may be possible to reduce co-medications thus improving tolerability.

Epileptologie 2003; 20: 69 – 74

Einleitung

Die Vagusnerv-Stimulation (VNS) ist eine Therapieform zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien, bei der der linke Nervus vagus in regelmässigen Abständen (z.B. alle 5 Minuten für 30 Sekunden) elektrisch gereizt wird. Die verwendeten Stromstärken variieren individuell zwischen 0,25 und 3,5 mA. Die Reizung selbst erfolgt mittels einer spiralförmigen Platinelektrode, die um den linken N. vagus gelegt wird und die subkutan mit einem links subclaviculär implantierten Impulsgeber verbunden ist. Die Implantation des VNS-Systems ist mit nur geringen Risiken verbunden, insbesondere im Vergleich mit resektiven epilepsiechirurgischen Eingriffen. Programmiert wird der Stimulator von extern

über ein Computerprogramm, das die Einstellung der Stimulationsparameter über einen vor die Brust gehaltenen Sender erlaubt. Über die chronische VNS hinaus ist es auch möglich, den Stimulator zusätzlich akut von aussen zu aktivieren, indem man einen Magneten kurz über den Impulsgeber hält. Auf diese Weise können Patienten oder Angehörige versuchen, z.B. im Falle einer Aura oder eines beginnenden Anfalls, diesen zu unterbinden, zu verkürzen oder zu lindern. Verlässliche Daten über die Erfolgchancen dieses akuten Vorgehens fehlen bislang. Dennoch begrüssen manche Patienten und/oder deren Angehörige besonders die Möglichkeit einer solchen Einflussnahme. Eine Re-Operation wird nach einigen Jahren zum Wechsel des Impulsgebers nötig, wenn dessen Batterie aufgebraucht ist. Bislang war dies meist nach 3 – 5 Jahren erforderlich, bei neueren Modellen soll ein Wechsel des Impulsgebers erst nach 8 – 12 Jahren notwendig werden. Die genaue Lebensdauer der Batterie hängt jedoch auch von den gewählten Stimulationsparametern ab.

Dass eine VNS die Hirnaktivität beeinflussen und zu einer Desynchronisation von EEG-Ableitungen führen kann, wurde bereits 1938 in tierexperimentellen Studien entdeckt^[1]. Zabara zog dann 1985 aus seinen Untersuchungen die Schlussfolgerung, dass es durch eine VNS-vermittelte, also von peripher erzeugte Desynchronisation der elektrischen Hirnaktivität möglich sein könnte, Anfällen vorzubeugen^[2]. Im Juli 1997 wurde die VNS schliesslich in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien zugelassen, und mittlerweile wurde weltweit bereits bei mehr als 16'000 Patient(inn)en das „Neurocybernetic Prosthesis System“ der Firma Cyberonics Inc. (Houston, Texas) als Vagusnerv-Stimulator implantiert.

Wie bei seiner Zulassung durch die FDA, so ist auch heute noch nicht bekannt, wie die VNS genau wirkt und warum sie Anfälle verhindern kann. Ebenso wenig kann zurzeit vorhergesagt werden, welche Patienten von der Implantation eines Stimulators profitieren (also Responder sein) werden und welche nicht. Um so wichtiger sind daher derzeit in der klinischen Praxis klare Hinweise darauf, wann eine VNS erwogen werden sollte und wann nicht. Wir möchten daher hier eine kurze Übersicht über Untersuchungen zu möglichen Wirkungsweisen, Erfolgchancen und Nebenwirkungen der VNS geben, um dann Handreichungen für die alltägliche klinische Praxis vorzuschlagen. Bei Interesse an weiter gehender Information möchten wir auf die von der Firma Cyberonics eingerichtete Website incl. Patientenregister (<http://www.cyberonics.com/>) und eine kleine Monographie verweisen^[3].

Der Vagusnerv

Der paarige Vagusnerv verlässt als 10. Hirnnerv den Schädel durch das Foramen jugulare. Nachdem der linke und der rechte Vagus im Halsbereich zwischen der A. carotis communis und der V. jugularis interna verlaufen, liegen sie im oberen Brustbereich auf beiden Seiten der Trachea. Der weitere, weit verzweigte Verlauf zu den verschiedensten inneren Organen ist Grund für seinen Namen, die lateinische Bezeichnung für den „Wanderer“. Bekannt sind auch Laien oft seine parasympathischen Funktionen, die den sympathisch vermittelten und oft mit Flucht- und Kampfreaktionen assoziierten Wirkungen diametral entgegenstehen: Die Vagusaktivität senkt die Herzfrequenz, beruhigt die Atmung, weitet die Arterien und senkt so den Blutdruck, fördert mit der Darmperistaltik die Verdauung etc. Beide Vagusnerven innervieren auch Muskeln des Pharynx und des Larynx, so auch insbesondere die Kehlkopfmuskulatur über den N. laryngeus superior bzw. den N. recurrens. Neben diesen Efferenzen enthält der Vagus aber auch afferente Nervenfasern. Diese vermitteln Geschmacksinformationen aus dem Pharynx, Berührungsempfindungen von einem kleineren Bereich des äusseren Ohrs, aber vor allem eine Fülle viszerosensorischer Informationen der inneren Organe. Tatsächlich machen afferente Fasern 80% des zervikalen Anteils der Nn. vagi aus^[4]. Dies bereits macht deutlich, warum eine periphere Reizung des Vagusnervs zu zerebralen Auswirkungen führen kann.

Wenn aber immerhin 20% der Fasern des Vagusnervs efferente Fasern sind, muss die VNS dann nicht zwangsläufig auch zu peripheren Auswirkungen, also zu möglicherweise intolerablen somatischen Nebenwirkungen führen? In Einzelfällen kann dies durchaus der Fall sein. Dass dies aber keineswegs die Regel ist, ist einerseits wohl dadurch begründet, dass bei der VNS der linke und nicht der rechte Vagusnerv stimuliert wird: Der linke Vagusnerv enthält viel weniger efferente Fasern, die die Herzaktion beeinflussen als der rechte^[5]. Andererseits könnte auch die histologische Faserzusammensetzung des Vagusnervs ein wichtiger Grund für die relativ niedrige Nebenwirkungsquote der VNS sein: Der Vagus enthält A-, B- und C-Fasern, wobei die VNS die dicken, myelinisierten A-Fasern am leichtesten, die somatische Efferenzen vermittelnden, unmyelinisierten C-Fasern jedoch am schwersten erregt^[6]. Auf die tatsächlich zu beobachtenden Nebenwirkungen wird weiter unten noch eingegangen.

Zerebrale Wirkungen der VNS

Die Afferenzen des Vagus gelangen zunächst in verschiedene Kerngebiete der Medulla oblongata. Von dort bestehen polysynaptische Verbindungen zu verschiedensten Hirnregionen wie Hypothalamus, Thalamus, Amygdala sowie insulärem, infralimbischem, frontalem

Cortex etc. (für eine Übersicht siehe^[7]). Es ist anzunehmen, dass es diese Verbindungen ermöglichen, dass die VNS in verschiedenen tierexperimentellen Epilepsie-Modellen sowohl interiktuelle epilepsietypische EEG-Aktivität als auch Anfälle unterdrücken kann^[8-10]. Möglicherweise ist hier auch die weit verzweigte noradrenerge Innervation des Kortex durch den Locus coeruleus von besonderer Bedeutung. So konnten Krahl et al.^[11] zeigen, dass eine Läsion des Locus coeruleus zu einer deutlichen Minderung der anfallsprotektiven Wirkungen der VNS führt.

Untersuchungen der Auswirkungen der VNS auf das von der Schädeloberfläche abgeleitete EEG haben bisher keine eindeutigen Effekte nachweisen können^[12, 13]. Dagegen zeigte sich bei einem Patienten, bei dem im Rahmen einer invasiven prächirurgischen Diagnostik Tiefenelektroden implantiert worden waren, eine signifikante Abnahme hippocampaler Spikes bei einer Stimulationsfrequenz von 30 Hz, während eine Stimulationsfrequenz von 5 Hz zu einer Zunahme der Spike-Aktivität im Hippokampus führte^[14]. Auch mit bildgebenden Verfahren kann nach möglichen zerebralen Auswirkungen der VNS gesucht werden. So fanden Henry et al.^[15] signifikante, durch VNS induzierte Blutfluss-Veränderungen in einer Reihe zerebraler Strukturen. Während sich einige dieser Aktivierungen auf die Verarbeitung der bei der VNS entstehenden somato-sensorischen Signale zurückführen liessen (rechter Thalamus, rechter Gyrus postcentralis), waren andere Blutfluss-Veränderungen nicht so unmittelbar zu erklären. Von besonderem Interesse erschien insbesondere die in Amygdala und Hippokampus induzierte Blutfluss-Minderung, die Anlass zu Spekulationen über mögliche VNS-Wirkungen bei Temporallappen-Epilepsien geben mag. Zudem fand sich in dieser Studie eine signifikante Korrelation des Anstiegs des zerebralen Blutflusses im Bereich beider Thalami mit der durch VNS erzielten Reduktion der Anfallsfrequenz, so dass auch eine durch VNS angeregte thalamische Aktivität therapeutische Wirkung haben könnte. Andererseits fand sich jedoch in zwei SPECT-Untersuchungen jeweils eine Abnahme des thalamischen Blutflusses^[16, 17], so dass der genaue Einfluss der VNS auf die Aktivität des Thalamus und die etwaige Bedeutung dieses Effekts für den Therapieerfolg zurzeit noch unklar sind.

Erfolgschancen

Vor der Zulassung der VNS-Therapie durch die amerikanische FDA wiesen zwei multizentrische, randomisierte Quasi-Doppelblind-Studien mit 114^[18] bzw. 199 Patienten^[19] die Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode nach. In beiden Studien wurde zunächst die Anfallsfrequenz der Patienten in den 12 bis 16 Wochen vor Implantation des Stimulators ermittelt. Zwei Wochen nach der Implantation wurden die Patienten dann randomisiert einer Gruppe mit hoher (30 Hz; 30 s an, 5 min

aus) oder einer mit niedriger (1 Hz; 30 s an, 90-180 min aus) Stimulationsfrequenz zugeteilt. (Da die Patienten anhand der Nebenwirkungen die Stimulationsparameter registrieren, kann nicht von echten Doppelblindstudien gesprochen werden.) Zielgröße war jeweils die mittlere Reduktion der Anfallsfrequenz in beiden Gruppen. In beiden Studien zeigte sich eine signifikant deutlichere Reduktion der Anfallshäufigkeit in der Gruppe mit hoher gegenüber der mit niedriger Stimulationsfrequenz (24,5% vs. 6,1% bzw. 28% vs. 15%). Eine im Anschluss daran durchgeführte offene, prospektive Studie der Langzeit-Effekte einer VNS-Therapie, während der jedoch auch Veränderungen der begleitenden antiepileptischen Medikation erlaubt waren, zeigte eine mittlere Reduktion der Anfallsfrequenz von 34% nach 3 Monaten und von 45% nach 12 Monaten^[20]. Zu diesem späteren Zeitpunkt wiesen 20% der Patienten eine Minderung der Anfallshäufigkeit von mehr als 75% auf.

Eine Evaluation der Ergebnisse der an der Epileptologischen Universitätsklinik Bonn durchgeführten VNS-Therapie^[21] bei 95 erwachsenen Patienten (unabhängig von der begleitenden antiepileptischen Medikation) zeigte eine mittlere Reduktion der Anfallsfrequenz von 30%, wobei 45% der Patienten Responder waren, also eine Minderung der Anfallshäufigkeit von über 50% erliefen. Bei 10 Patienten (12%) wurde ein Rückgang der Anfälle um mehr als 75% erreicht, während 4 Patienten (5%) anfallsfrei wurden. Bei einem der 47 Patienten (55%), bei denen keine nennenswerte Verbesserung erzielt werden konnte, kam es zu einer deutlichen Steigerung der Anfallsfrequenz. In dieser Untersuchung fand sich keine eindeutige Überlegenheit eines bestimmten VNS-Protokolls. Wie in anderen Langzeit-Studien ergab sich ein zunehmender Anstieg der VNS-Wirksamkeit mit steigender Behandlungsdauer. Allerdings muss einschränkend berücksichtigt werden, dass im Rahmen derartiger offener klinischer Studien, der Einfluss der gleichzeitig notwendigen medikamentösen Therapie (zwangsläufig) nicht eindeutig zu kontrollieren ist, so dass der sichere Nachweis einer Zunahme der Wirksamkeit mit der Behandlungsdauer schwer zu führen ist^[22].

Auch bei pädiatrischen Patientengruppen wurden ähnliche Ergebnisse berichtet. So fanden Helmers et al. in einer Untersuchung mit Patienten in einem Alter von weniger als 18 Jahren (mittleres Alter bei Implantation: 12 J.) bei 28% von 95 Patienten drei Monate nach der Implantation eines VNS-Systems eine Reduktion der Anfallshäufigkeit von mehr als 75%^[23]. Nach 6 Monaten konnten noch Daten von 56 Patienten erhoben werden, von denen nun 30% eine Anfallsreduktion um mehr als 75% aufwiesen. In der gleichen Untersuchung zeigte sich ein solcher Erfolg insbesondere auch bei mehr als einem Drittel von 43 Kindern mit einem Lennox-Gastaut-Syndrom. Eine multizentrische Studie im deutschsprachigen Raum, in die 120 Patienten eingeschlossen wurden, konnte nach zweijähriger Therapie eine Anfallsreduktion um mehr als die Hälfte bei 50% der Patienten dokumentieren^[24]. Auch hier fanden sich bei Kindern mit

Lennox-Gastaut-Syndrom besonders günstige Resultate (69 % Responder nach Ablauf von zwei Jahren).

Risiken und Nebenwirkungen

Ein Risiko der Implantation besteht in einer Infektion, die in der Regel jedoch gut antibiotisch zu behandeln ist. Nur in seltenen Fällen kann die Entfernung des VNS-Systems notwendig werden. In der von Scherrmann et al. beschriebenen Serie von 130 Implantationen war dies bei zwei Patienten der Fall^[21]. An vollständig reversiblen neurologischen Defiziten wurden in dieser Untersuchung eine Parese des N. recurrens (3 Pat.) sowie in einem Fall ein transientes Horner-Syndrom beobachtet. 5 Patienten wiesen ein reversibles Hämatom im Bereich des Impulsgebers auf, bei 3 Patienten kam es zu einer unbefriedigenden Narbenbildung, die in einem Fall chirurgisch revidiert werden musste. In seltenen Fällen kam es während der Überprüfung des Elektrodenkabels zu einer Asystolie, die jedoch durch Entfernung des Programmiersystems sofort unterbrochen werden konnte^[21, 25, 26].

Die häufigsten Nebenwirkungen der VNS sind Heiserkeit (bei den meisten Patienten zumindest initial auftretend) oder Husten (seltener) während der Stimulation. Seltener kann es zu einer Dyspnoe, zu Schluckstörungen oder Hals- oder Kopfschmerzen kommen. Halsschmerzen, Veränderungen der Stimme und möglicherweise auch Husten und Dyspnoe während der Stimulation könnten möglicherweise mit einer VNS-bedingten Stimmband-Adduktion zusammenhängen^[27]. Dieser Mechanismus könnte auch zu der - allerdings bislang selten berichteten - Nebenwirkung beitragen, dass sich die Respiration während des Schlafes verschlechtern kann. Dies führt allerdings in der Regel nicht zu einem klinisch relevanten obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom und kann durch Reduktion der Stimulationsfrequenz gebessert werden^[28]. Eigene Beobachtungen zeigen, dass es während der Stimulation im Schlaf auch zu einer Tonisierung extralaryngealer Muskeln kommen kann, die mit einer Obstruktion der oberen Atemwege assoziiert sein kann. Zumindest bei einem bereits vor Implantation bekannten Schlaf-Apnoe-Syndrom erscheint es uns empfehlenswert, sowohl vor als auch nach Implantation eines VNS-Systems eine polysomnographische Untersuchung in einem Schlaflabor durchzuführen, um etwaige post-operative Verschlechterungen rechtzeitig erkennen und ihnen begegnen zu können.

Insgesamt werden die Nebenwirkungen der VNS-Therapie jedoch als mild bis mässig und als meist im Verlauf der Therapie rückläufig eingeschätzt^[29]. Mit einer höchstwahrscheinlich zumindest passager auftretenden Heiserkeit während der Stimulationsphasen sollten die Patienten aber rechnen, wenn sie sich für oder gegen eine Implantation eines VNS-Systems entscheiden. Andererseits muss betont werden, dass die

für antiepileptisch wirksame Medikamente typischen zentralnervösen Nebenwirkungen wie Schwindel, Tremor und Diplopie etc. nicht zu erwarten sind. Insbesondere kognitive Beeinträchtigungen durch VNS fanden sich bislang nicht^[30, 31]. Eine Studie zum Einsatz der VNS bei Patienten mit einer Depression berichtet sogar über verbesserte kognitive Leistungen^[32].

Indikationen und Kontraindikationen

Bei etwa 70% aller Epilepsiepatienten kann durch eine medikamentöse Therapie Anfallsfreiheit erreicht werden^[33]. Hier stellt sich die Frage nach einer VNS-Therapie selbstverständlich nicht. Bei den übrigen Patienten mit einer pharmakoresistenten Epilepsie muss die VNS-Therapie aufgrund der oben zitierten Resultate als eine palliative Methode eingeschätzt werden: Anfallsfreiheit stellt sich nur in Ausnahmefällen ein, und die Quote der Responder, also der Patienten, bei denen eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mehr als 50% erzielt werden kann, liegt in den verschiedenen prospektiven Studien meist zwischen 30 und 45%. Dennoch existieren überzeugende Daten, die die prinzipielle Wirksamkeit der VNS-Therapie auch nach den harten Kriterien der „evidence-based medicine“ belegen^[34].

Insgesamt besteht somit kein **zwingender** Grund für die Implantation eines VNS-Systems. Vielmehr handelt es sich hierbei um eine therapeutische Option, für oder gegen die sich die Patienten (oder ihre für sie entscheidungsbefugten Betreuer) entscheiden können müssen. Dies wiederum erfordert eine sorgfältige Aufklärung über Chancen und Risiken der Methode. Wichtig erscheint es uns, bei einer solchen Aufklärung die begrenzten Erfolgchancen der VNS zu verdeutlichen. Dabei mag der Vergleich mit den möglichen (und durchaus vergleichbaren) Erfolgchancen der Eindosierung eines zusätzlichen neuen Antiepileptikums dienlich sein. Allerdings kann dieser Vergleich auch wichtige Argumente für die Implantation eines VNS-Systems liefern; dann nämlich, wenn realistische medikamentöse Optionen bereits ausgeschöpft wurden und/oder medikamentöse Nebenwirkungen ein besonderes Problem darstellen. Ein Argument für die Implantation eines Stimulators kann in einer solchen Situation nämlich durchaus auch dessen fehlende Interaktion mit den beizubehaltenden Antiepileptika sein. Dass eine medikamentöse Behandlung aber weiterhin notwendig sein wird, sollte bei der Aufklärung gesondert betont werden, um entsprechenden Missverständnissen vorzubeugen.

Die Indikation zur Implantation eines Stimulators besteht somit nicht, wenn eine medikamentöse Therapie zur Anfallsfreiheit führen kann. Eine mögliche Pharmakoresistenz zeichnet sich jedoch bereits ab, bevor eine Vielzahl von Medikamenten-Kombinationen zum Einsatz gekommen ist^[33]. Eine prächirurgische Diagnostik sollte in solchen Fällen nicht zu lange aufgeschoben werden – insbesondere dann, wenn es sich um epilep-

siechirurgisch gut behandelbare Syndrome handelt. In solchen Fällen stellt die VNS keine ernsthafte Alternative zu einem resektiven epilepsiechirurgischen Eingriff dar: Speziell bei Patienten mit einer unilateralen mesialen Temporallappen-Epilepsie oder mit einer fokalen Epilepsie in Folge einer solitären temporalen oder extratemporalen Läsion, die sich nicht in unmittelbarer Nähe eloquenter Kortex-Areale befindet, bietet ein epilepsiechirurgischer Eingriff eine 60 – 80%-ige Erfolgchance auf eine vollständige postoperative Anfallsfreiheit und ist somit einer VNS-Therapie eindeutig überlegen.

Eine absolute Kontraindikation der VNS-Therapie besteht in einer vorangegangenen bilateralen oder linksseitigen Vagotomie. Äusserst zurückhaltend sollte die Indikation darüber hinaus auch bei vorbestehenden Herz- oder Lungenerkrankungen, akuten Magengeschwüren oder Schluckstörungen gestellt werden. Auch bei einem bestehenden Schlaf-Apnoe-Syndrom ist zumindest besondere postoperative Vorsicht und Kontrolle geboten.

Ernsthaft erwogen und dem Patienten auch aktiv als mögliche Alternative vorgestellt werden sollte die Implantation eines Stimulators allerdings dann, wenn die medikamentöse Behandlung nicht zur Anfallsfreiheit führt und ein kurativer epilepsiechirurgischer Eingriff nicht möglich ist, bzw. bereits ohne den erhofften Erfolg durchgeführt wurde. Wenn sich Patienten (oder ihre Betreuer) in einer solchen Situation für eine VNS-Therapie entscheiden, sollte die Indikation zur Implantation auch gestellt werden. Darüber hinaus gibt es unserer Ansicht nach jedoch auch weitere Situationen, die eine Indikationsstellung zu einer solchen Operation rechtfertigen: Wenn etwa ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff möglich erscheint, aber mit einem erhöhten Risiko verbunden wäre, weil er in der Nähe eloquenter Areale erfolgen würde, kann ein Patient sich durchaus dazu entscheiden, die vergleichsweise risikoarme VNS-Therapie (zumindest zunächst) vorzuziehen. Im Falle eines Versagens der VNS kann sich dann immer noch eine invasive prächirurgische Diagnostik, z.B. für ein kortikales Mapping durch Elektrostimulation anschliessen. Gleiches gilt auch für Fälle mit dualer oder fehlender morphologischer Pathologie, die eine epilepsiechirurgische Therapie zwar nicht ausschliessen, aber eine invasive Diagnostik ohne Erfolgsgarantie erfordern würden. Und schliesslich sind auch eindeutiger indizierte epilepsiechirurgische Eingriffe **elektive** Operationen, gegen die sich ein Patient auch aus subjektiven Gründen entscheiden kann, die aus medizinischer Sicht vielleicht nicht unmittelbar nachvollziehbar sein mögen. Auch in diesen Fällen sollte dem Patienten eine mögliche Implantation eines VN-Stimulators nicht verwehrt werden, wenn er diese wünscht.

Schlussfolgerung

Zusammengefasst stellt die VNS eine nachgewiesenermassen wirksame Behandlungsmethode für pharmakoresistente Epilepsien dar, die in etwa 30 – 40% zu einer signifikanten und lohnenden Reduktion der Anfallsfrequenz führt. Sie sollte vor allem dann mit den Patienten besprochen werden, wenn eine medikamentöse Therapie erfolglos geblieben ist und ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff wenig Erfolgschancen und/oder grosse Risiken bietet. Ist ein solcher Eingriff – nach adäquater epilepsiechirurgischer Diagnostik – bereits verworfen worden, bedarf es vor Implantation eines VN-Stimulators keiner weiteren aufwändigen Diagnostik mehr. Nach der Implantation ist eine weitere epileptologische (Mit-)Betreuung des Patienten zur individuell angepassten Einstellung und Kontrolle der Stimulationsparameter unabdingbar. Sowohl die Chancen für eine Verbesserung der Lebensqualität der sonst schwer behandelbaren Patienten als auch die auf lange Sicht reduzierten Behandlungskosten ^[35] rechtfertigen jedoch diesen Aufwand.

Referenzen

- 1 Bailey P, Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve with a note on the effects of low pressure on the cortical electrogram. *J Neurophysiol* 1938; 1: 405-412
- 2 Zabara J. Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 61: 162 (Abstract)
- 3 Schachter SC, Schmidt D (eds): *Vagus Nerve Stimulation. Second edition. London and New York: Martin Dunitz, 2003*
- 4 Agostini E, Chonnock JE, Daly MD, Murray JG. Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs, and abdominal viscera in the cat. *J Physiol* 1957; 135: 182-205
- 5 Saper CB, Kibbe MR, Hurley KM et al. Brain natriuretic peptide-like immunoreactive innervation of the cardiovascular and cerebrovascular systems in the rat. *Circ Res* 1990; 67: 1345-1354
- 6 Woodbury DM, Woodbury JW. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* 1990; 31S2 : S7-S19
- 7 Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002; 59S4: S3-S14
- 8 Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 1992; 33: 1005-1012
- 9 McLachlan RS. Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia* 1993; 34: 918-923
- 10 Takaya M, Terry WJ, Naritoku DK. Vagus nerve stimulation induces a sustained anticonvulsant effect. *Epilepsia* 1996; 37: 1111-1116
- 11 Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 709-714
- 12 Hammond EJ, Uthmann BM, Reid SA, Wilder BJ. Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans. *Epilepsia* 1992; 23: 1013-1020
- 13 Salinsky MC, Burchiel KJ. Vagus nerve stimulation has no effect on awake EEG rhythms in humans. *Epilepsia* 1993; 34: 299-304
- 14 Olejniczak PW, Fish BJ, Carey M et al. The effect of vagus nerve stimulation on epileptiform activity recorded from hippocampal depth electrodes. *Epilepsia* 2001; 42: 423-429
- 15 Henry TR, Bakay RA, Votaw JR et al. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy I: Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 983-990
- 16 Ring HA, White S, Costa DC et al. A SPECT study of the effect of vagal nerve stimulation on thalamic activity in patients with epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 380-384
- 17 Van Laere K, Vonck K, Boon P et al. Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: SPECT activation study. *J Nucl Med* 2000; 41: 1145-1154
- 18 Ben Menachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994; 35: 616-626
- 19 Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48-55
- 20 Morris GL 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 2000; 51: 48-55
- 21 Scherrmann J, Hoppe C, Kral T et al. Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 408-414
- 22 Schachter SC. Vagus nerve stimulation therapy summary. *Neurology* 2002; 59S4: S15-S20

^{23.} *Helmers SL, Wheless JW, Frost M et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. J Child Neurol 2001; 16: 843-848*

^{24.} *Sperner J, Altmann B, Borussiak P et al. Vagusnerv-Stimulation bei Kindern zur Therapie pharmakoresistenter Epilepsien. In: Korintheberg R (ed): Aktuelle Neuropädiatrie 2002. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag, 2003: 520-524*

^{25.} *Tatum OW 4th, Moore DB, Stecker MM et al. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. Neurology 1999; 52: 1267-1269*

^{26.} *Andriola MR, Rosenweig T, Vlay S. Vagus nerve stimulator (VNS): induction of asystole during implantation with subsequent successful stimulation. Epilepsia 2000; 41S7: 223 (Abstract)*

^{27.} *Zumsteg D, Jenny D, Wieser HG. Vocal cord adduction during vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy. Neurology 2000; 54: 1388-1389*

^{28.} *Malow BA, Edwards J, Marzec M et al. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep: a pilot study. Neurology 2000; 55: 1450-1454*

^{29.} *Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. J Clin Neurophysiol 2001; 18: 415-418*

^{30.} *Dodrill CB, Morris GL. Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life in epilepsy. Epilepsy Behav 2001; 2: 46-53*

^{31.} *Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger CE. No evidence for cognitive side effects after 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. Epilepsy Behav 2001; 2: 351-356*

^{32.} *Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ et al. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment resistant depression. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 2001; 14: 53-62*

^{33.} *Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000; 342: 314-319*

^{34.} *Privitera MD, Welty TE, Ficker DM, Welge J. Vagus nerve stimulation for partial seizures. Cochrane Database Syst Rev 2001; 1: CD002896*

^{35.} *Boon P, Vonck K, D'Have M et al. Cost-benefit of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. Acta Neurol Belg 1999; 99: 275-280*

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Dr. med. Thomas Grunwald
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 1 387 6342
Fax 0041 1 387 6397
thomas.grunwald@swissepil.ch