

Martinus Hauf^{1,2}, Eirini Tsampikaki² und Klaus Meyer¹

¹ Klinik Bethesda Tschugg, Tschugg

² Universitätsinstitut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Inselspital, Universität Bern

Zusammenfassung

Die Vagusnervstimulation (VNS) ist eine wirksame Behandlungsmethode für pharmakoresistente Epilepsien, die dann in Erwägung gezogen werden kann, wenn ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff nicht möglich ist oder mit hohen Risiken einhergehen würde. In diesem Artikel werden wir die Wirkungen der VNS-Therapie diskutieren und darlegen, welche klinischen Situationen als besonders geeignet für eine VNS-Therapie zu beurteilen sind. Im zweiten Teil werden wir die vorhandenen Erfahrungen zusammenstellen, wie mit elektrophysiologischen oder bildgebenden Methoden eine Prädiktion der VNS-Wirkung möglich ist.

Epileptologie 2017; 34: 4 – 9

Schlüsselwörter: Vagusnervstimulation, Wirkungsmechanismen, Prädiktion, EEG, funktionelle MRT

Vagus Nerve Stimulation in Epilepsy – Patient Selection

Vagus nerve stimulation (VNS) is an adjunctive treatment for medically refractory epilepsy, which may be considered if a resective epilepsy surgery is not possible or associated to a significant risk of post-interventional deficits. In this article, we will review the neurobiological VNS effects and discuss parameters of clinical patient selection for VNS. In the second part electrophysiological and imaging techniques are presented which allow to identify and monitor in vivo VNS effects.

Key words: Vagus nerve stimulation, mode of action, prediction, EEG, functional MRI

La stimulation cérébrale du nerf vague chez l'épilepsie

La stimulation cérébrale du nerf vague (SNV) est un traitement efficace pour les épilepsies réfractaires, qui devrait être envisagé lors qu'une intervention chirur-

gicale de résection n'est pas envisageable ou comporte de grands risques. Nous allons discuter les effets neurobiologiques d'une SNV et les situations cliniques qui sont favorables pour une SNV. Dans la deuxième partie nous allons détailler les données électrographiques et de l'imagerie cérébrale qui peuvent mener dans le future à une présélection de patients pour une SNV plus précise.

Mots clés : Stimulation du nerf vague, effets neurologiques, prédiction, EEG, IRM fonctionnelle

Einleitung

Die Vagusnervstimulation (VNS) ist eine wirksame Behandlungsmethode für pharmakoresistente Epilepsien, die dann in Erwägung gezogen werden kann, wenn ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff nicht möglich ist oder mit hohen Risiken einhergehen würde. Das Therapieziel mit VNS ist in der Regel eine Anfallsreduktion und primär nicht Anfallsfreiheit. Daher gehört die VNS auch zu den so genannten adjuvanten oder palliativen epilepsiechirurgischen Therapien. Basierend auf mehreren grossen Langzeitstudien ist eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz bei ca. 50 % der Patienten zu erwarten [1]. Im Umkehrschluss bedeuten diese Studienresultate aber auch, dass bis zu 50 % der behandelten Epilepsie-Patienten in Bezug auf die Anfallsfrequenz keine signifikante Verbesserung ihrer Situation erleben. Die Tatsachen, dass a) für VNS ein operativer Eingriff nötig ist und Fremdmaterial im Körper verbleibt und b) die Verbesserung in Bezug auf die Anfallsfreiheit nur bei jedem zweiten Patient eintritt, haben dazu geführt, dass das Potenzial der VNS nicht ausgeschöpft wird. Diese Entwicklung ist insofern unbefriedigend, da die VNS-Therapie mit vertretbar geringen Risiken und Nebenwirkungen verbunden ist.

In diesem Artikel werden wir die Wirkungen der VNS-Therapie diskutieren und darlegen, welche klinischen Situationen als besonders geeignet für eine VNS-Therapie zu beurteilen sind. Im zweiten Teil werden wir die vorhandenen Erfahrungen zusammenstellen, wie mit elektrophysiologischen oder bildgebenden Methoden eine Prädiktion der VNS-Wirkung möglich ist.

VNS – zerebrale Wirkungen

Die VNS wirkt als Neuromodulation und verändert die Gehirnaktivität kurzfristig, verursacht aber auch längerfristige zerebrale Anpassungsvorgänge. Die zugrundeliegenden Wirkungsweisen einer VNS-Therapie werden weiterhin nur ansatzweise verstanden, und unten beschriebene Effekte treten zum Teil erst nach einigen Monaten der Anwendung auf.

Die elektrische Stimulation des Nervus vagus im Bereich des Halses wird in der Basiseinstellung der VNS in regelmässigen Abständen (alle 5 Minuten für 30 Sekunden) durchgeführt. Dieser Stimulationszyklus wiederholt sich über 24 Stunden am Tag. Die Stimulation führt zu Depolarisationen im peripheren Nerv, die sich insbesondere nach kranial ausbreiten. Der Grossteil der vagalen Nervenfasern projizieren sich in die Kerngebiete im Zentralnervensystem, insbesondere in den Nucleus tractus solitarius (NTS). Dort werden exzitatorische oder erregende Neurotransmitter, insbesondere Glutamat und Aspartat, aber auch inhibitorische Neurotransmitter, insbesondere GABA, ausgeschüttet. Der NTS hat ausgedehnte efferente Verbindungen im Zentralnervensystem, insbesondere zum parabrachialen Nucleus, zur retikulären Formation, zum basalen Vorderhirn, zu Amygdala, Hippokampus und Hypothalamus, dorsaler Raphe, Zerebellum und Rückenmark [2]. NTC-Projektion zu Hirnstammkernen, insbesondere zum Locus coeruleus und den dorsalen Raphekernen modulieren die Serotonin- und Nordrenalin-Ausschüttung im gesamten Gehirn. Diese Modulation der Hirnaktivität führt zu Veränderungen von physiologischen Netzwerken, insbesondere messbar durch Veränderungen des zerebralen Blutflusses und des zerebralen Glutamatgehaltes [3, 4].

Bildgebende Methoden zeigen hämodynamische Korrelate der akuten VNS im Bereich des Nucleus coeruleus wie auch supratentoriell in einer Verteilung, die dem primären Ruhenetzwerk, dem „default network“ (DMN) ähneln [5, 6]. Dieses Ruhenetzwerk nimmt eine wichtige Stellung in der Regulation der globalen und regionalen Hirnaktivität wahr, wenn auch seine Funktionen noch nicht komplett verstanden sind. Die akute Stimulation des Vagusnerves führt zu Aktivierung und Deaktivierung in vielen Gehirnregionen mit einer von der Stimulationsstärke abhängigen überwiegend aber aktivierenden Wirkung [6, 7]. Die chronische VNS wirkt in den subkortikalen Regionen insbesondere Thalamus und Kleinhirn vergleichbar zur akuten VNS, die kortikalen Durchblutungsveränderungen atenuieren oder sind teilweise nicht mehr nachweisbar [8].

Klinische VNS-Wirkungen

Wirkung der akuten VNS

Eine VN-Stimulation kann eingesetzt werden, um ein klinisches Anfallsereignis zu unterbrechen und die Dauer der klinischen Defizite der postiktalen Phase zu verkürzen. Diese Therapieoption ist für die implantierten VNS-Generatoren gegeben, dadurch dass ein externer Magnet über den Generator im linken Thorakalbereich gestrichen wird, und darüber eine akute Stimulation ausgelöst werden kann. Diese Akut-Stimulation ist im Regelfall doppelt so lang und von der Stromstärke um 0.25-0.5 mAmp höher als die Stimulation im Rahmen der chronischen VNS. Diese akute Stimulation kann vom Patient selber während der Prodromalphase des Anfalls oder während einer Aura ausgelöst werden, alternativ kann auch von Betreuern oder Angehörigen in der frühen Phase eines klinischen Anfalls die akute VNS therapeutisch eingesetzt werden. Im Durchschnitt können 45 % der Patienten durch diese Intervention von dem anfallsunterbrechenden Effekt profitieren [9]. Die Erfassung und Validierung dieses Effektes ist aber eine Herausforderung und die Wirkungshäufigkeit ist in den Studien sehr variabel und reicht von 0 % bis 89 % [9]. Als neue Option, die akute VNS zu nutzen, ist ein neuartiger Generatortyp der VNS verfügbar (Aspire SR 106 R, Livanova). Dieser Generator detektiert prä- oder frühiktale Tachykardien und löst selbstständig im Sinne eines „closed-loop system“ einen akuten VNS-Impuls aus. Die Detektionsrate von anfallsassoziierten Tachykardien ist gut, belastbare Daten zu einer klinischen Verbesserung für diese Patienten liegen jedoch noch nicht vor [10]. Neben den medizinischen Wirkungen auf die Anfälle vermittelt die Möglichkeit der VNS-Selbststimulation in vielen Fällen das Gefühl der Selbstkontrolle, stärkt damit Selbstvertrauen und ermöglicht eine bessere soziale Teilhabe.

Neu verfügbar ist ein tragbares VNS-Gerät, das transkutan im Bereich des Halses appliziert wird und den Vagusnerven an vergleichbarer Stelle wie die implantierte VNS stimuliert (Gamma Core R, Electro core). Technisch wäre dieses Gerät bei Patienten ohne implantierte VNS im Anfall anwendbar. Die Sicherheit und Wirksamkeit in der Epilepsie ist jedoch noch nicht untersucht.

Wirkungen der chronischen VNS auf Anfälle

In den Zulassungs-Studien der 90er Jahre wurde im kurzfristigen Verlauf eine Anfallsreduktion um mehr als 50 % in 30 % der Patienten dokumentiert [11]. Die Erfahrungen der folgenden grossen und relativ langfristigen Therapiestudien berichten eine signifikante Anfallsreduktion um über 50 % in ca. 50 % der behan-

delten Patienten [1]. In der Arbeit von Englot et al. 2011 waren nach 2 Jahren 4,6 % der Patienten anfallsfrei. Die Sturzanfälle zeigen eine Reduktion bis zu 70 %, und generalisierte tonisch klonische Anfälle nahmen stärker als fokale Anfälle ab. In weiteren Langzeitbeobachtungen wurde auch eine signifikante Anfallsreduktion in über 70 % der Patienten publiziert [12]. Weniger gut untersucht, aber wiederholt in der Literatur beschrieben, sind Verkürzungen der postiktalen Phase durch die VNS mit einer schnelleren Reorientierung nach Anfällen. Darüber hinaus zeigen Beobachtungsstudien, und dies konkordant zu unserer persönlichen Erfahrung, dass eine Reduktion der anfallsunterdrückenden Medikation im chronischen Verlauf bei ca. 30 Patienten mit VNS möglich ist [12].

Wirkung der VNS auf Depression und Kognition

VNS hat – wie oben aufgeführt – Wirkungen auf diverse Neurotransmitter und führt zu transsynaptischen Funktionsänderungen in weiten Teilen des Gehirns in kortikalen wie subkortikalen Arealen. Konsekutiv ist eine Wirkung der VNS auf diverse zerebrale Funktionen zu erwarten. Am besten untersucht ist die stimmungsstabilisierende und antidepressive Wirkung der VNS. Die implantierte VNS ist in einigen Ländern, u.a. den USA, als Therapie bei therapieresistenten Depressionen zugelassen. Auch bei Patienten mit Epilepsie und affektiven Störungen konnten wiederholt Verbesserungen der affektiven Störungen im Rahmen der VNS-Therapie dokumentiert werden. Die aktuellen Richtlinien der amerikanischen neurologischen Gesellschaft für Neurologie dokumentieren eine gesicherte positive Wirkung der VNS auf eine Depression bei Patienten mit Epilepsie [13]. Ein positiver Effekt auf einzelne kognitive Eigenschaften wurde wiederholt bei Patienten mit VNS beobachtet, jedoch die Resultate von dezidierten Studien wie auch Metastudien waren negativ in Bezug auf klinisch relevante positive kognitive Effekte der VNS [14, 15]. Bei Patienten mit Epilepsie und Autismus wurde zumindest in einer grossen Untersuchung eine vergleichbare Verbesserung der Anfallssituation unter VNS zur Kontrollpopulation ohne Autismus gefunden. Die Lebensqualität der Patienten mit Autismus zeigte sogar in einigen Aspekten eine überproportionale Verbesserung [16].

Nebenwirkungsprofil der VNS

Neben den perioperativen Komplikationen, hier sind als häufigste die Infektion und die Blutungen insbesondere bei Kindern zu nennen, sind die Nebenwirkungen der VNS abhängig von den Stimulationsparametern und somit individuell anpassbar. Häufig ist die Veränderung der Stimme während der Stimulationsperioden. Es kann zu lokoregionalen Schmerzen kommen,

und Luftnot ist möglich. Es kann insbesondere zu einer Akzentuierung eines Schlafapnoesyndroms kommen. Selten sind bradykarde Herzrhythmusstörungen zum Teil mit Synkopen beschrieben [1, 17].

Prädiktion der VNS-Wirkung

Klinisch

Die längerfristige Anfallssituation verbessert sich signifikant in über 50 % der Patienten mit VNS und insbesondere bei schwerwiegenden Anfallstypen (generalisierte tonisch klonische Anfälle und Anfälle mit Stürzen). Epilepsieformen, die spezifisch nicht auf VNS ansprechen, sind nicht dokumentiert. Primär zugelassen für strukturelle Epilepsien ist eine Anfallsreduktion durch VNS auch bei genetisch generalisierten Epilepsien beobachtet worden [18]. Fontallappenanfälle reagieren möglicherweise besser als Anfälle mit temporalem Anfallsursprung [19, 20]. Als positive Kriterien für das Ansprechen auf VNS sind ein Alter unter 18 Jahren, eine kürzere Dauer der Epilepsieerkrankung, Patienten mit tuberöser Sklerose und strukturellen Epilepsien nach Schlaganfall und Trauma publiziert [21, 22]. Wichtig erscheint den Autoren, das Vorhandensein einer Aura, die eine akute VNS erlaubt, eine präiktale Tachykardie, eine lange postiktale Phase wie auch affektive Störungen bei den Patienten bei der Therapieentscheidung zur VNS zu berücksichtigen, da diese Symptome unabhängig von der Anfallsreduktion durch die VNS verbessert werden können. Die Datenlage erlaubt nicht, eine Verbesserung der kognitiven Leistungen durch die VNS zu erwarten. Patienten mit schweren Epilepsiesyndromen, im Sinne von Lennox-Gastaut-Syndromen, oder Patienten mit Epilepsie und autistischen Symptomen profitieren mindestens in gleichem Umfang von der VNS wie die Vergleichspopulation ohne psychomotorische Beeinträchtigungen.

Prädiktion der VNS-Wirkung aufgrund von bildgebenden und elektrophysiologischen Untersuchungen

Aus der klinischen Patientenselektion für die VNS haben sich in den letzten 20 Jahren keine Kriterien ergeben, die eine Anfallsfrequenzreduktion beim einzelnen Patienten vorhersagen lassen. Wie im ersten Teil des Artikels dargelegt, konnten mit der Entwicklung von quantitativen EEG-Analysen und der funktionellen Bildgebung in den letzten 20 Jahren VNS-Korrelate auf die Hirnfunktion direkt dargestellt werden. Ergänzend sind neuerdings VNS-Generatoren verfügbar, die transkutan, das heisst nicht invasiv und vor der eigentlichen Implantation des VNS-Generators, die akuten VNS-Effekte auslösen können. Erste Arbeiten zeigen, dass die

transkutane und die implantierte VNS vergleichbare Hirndurchblutungsveränderungen auslösen [5]. Hiermit ergibt sich die Möglichkeit, die VNS vor einer Implantation zu testen, und geeignete Prädiktoren für eine Anfallsreduktion zu definieren. Eine erfolgreiche Identifikation von Vorhersageparametern würde die frustrierten Therapieversuche reduzieren.

In interessanten PET-Studien aus den 90er Jahren haben Henry et al. gezeigt, dass bei einer akuten VNS die Durchblutungssteigerung im Thalamus positiv korreliert ist mit einem Ansprechen auf die chronische

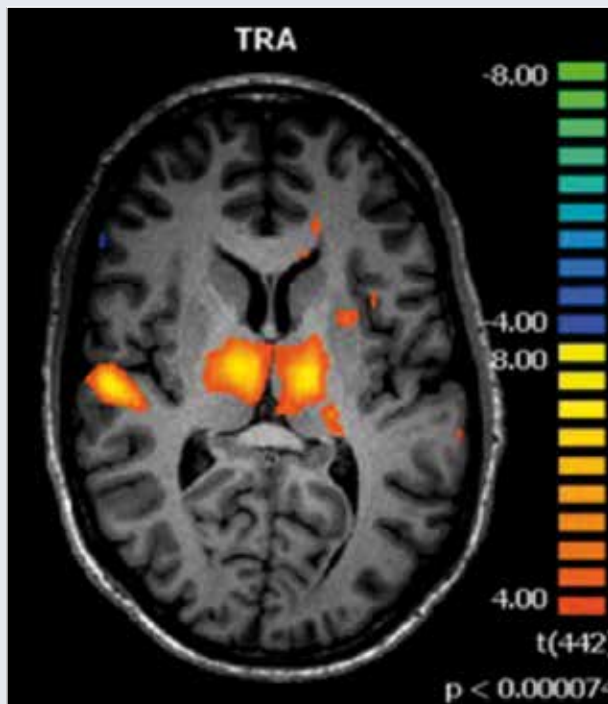


Abbildung 1. Axiale Schicht auf Höhe des Dienzephalons einer simultanen EEG/fMRT-Untersuchung. Daten eines Patienten mit generalisierten Anfällen und interiktalen bifrontalen Spike-Wave-Abläufen. Das Bild illustriert die hämodynamischen Korrelate der interiktalen epileptischen Aktivität in den Basalganglien und dem Thalamus. Zu Details siehe Text.

VNS-Therapie [23]. **Abbildung 1** zeigt exemplarisch die Beteiligung der Basalganglien inklusive des Thalamus im epileptischen Netzwerk eines Patienten mit generalisierten Anfällen. Diese pathophysiologischen Erkenntnisse unterstützen das Konzept, dass Änderungen der Hirnaktivität im Thalamus einen anfallsvermeidenden Effekt haben. Auch bei der Tiefenhirnstimulation in der Epilepsie ist der Thalamus das aktuell bevorzugte Ziel der Elektrodenplatzierung. Eine dezidierte Untersuchungsreihe, die die Effekte der transkutanen VNS auf die Hirndurchblutung misst und Prädiktoren definiert, die das klinische Ansprechen voraussagen, ist noch nicht vorhanden. Hier zu erwähnen ist, dass seit einigen Jahren im MRT eine repetitive und quantifizierbare Hirndurchblutungsmessung mit Arterial Spin Labeling (ASL)

etabliert ist und für diese Untersuchung keine Applikation von radioaktiven Substanzen wie im PET nötig ist.

Im klinischen Kontext wäre ein EEG-basiertes Monitoring der VNS-Wirkung wertvoll. Neben der hier diskutierten Prädiktion ist die Einstellung der optimalen VNS-Parameter komplex und basiert aktuell auf den individuellen Erfahrungen und den Beobachtungen beim einzelnen Patienten. Die Funktionsänderung des Gehirns durch die VNS kann auch im Oberflächen-EEG gemessen werden. EEG-basierte Arbeiten konnten VNS-induzierte Veränderungen in zerebralen Netzwerkaktivitäten durch die Anwendung von quantitativen mathematischen Analysen bei Patienten dokumentieren und Hinweise finden, dass eine Prädiktion des Ansprechens auf VNS möglich ist [24 - 26]. Eine darauf aufbauende Arbeit untersuchte einen methodologisch einfacheren Parameter der kortikalen Synchronisationsmessung („Phase lag index“) und zeigte eine signifikante Assoziation von niedriger Synchronizität im Alpha- und Delta-Band des EEG und positivem Ansprechen auf die VNS [27]. Eine Voraussetzung für einen EEG-basierten Parameter der VNS-Wirkung ist neben der Robustheit auch die Quantifizierbarkeit der Masse. Eine mögliche mathematische Methodik wurde mit Daten aus dem Oberflächen-EEG von einer Gruppe des Neurozentrums des Inselspitals etabliert [28]. Pilotdaten zu einer Analyse mit diesen methodischen Ansätzen zeigt **Abbildung 2**. Eine transkutane VNS wird während eines Standard-EEG angewendet mit einem „on/off“-Design. Die Synchronisationswerte des EEG-Signals zeigen deutliche Veränderungen während der aktiven Stimulation.

Zusammenfassung

Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien, die nicht resezierbar sind, können von einer VNS profitieren. Klinisch schwere Anfälle, insbesondere Sturzanfälle, bessern sich stärker als fokale komplexe Anfallsergebnisse. Positive Kriterien für ein Ansprechen auf VNS sind junges Alter (< 18), kurze Epilepsiedauer, Tuberoöse Sklerose und strukturelle Epilepsien nach Trauma und Schlaganfall. Positiv ist die Einsetzbarkeit der akuten VNS zu werten, die sowohl in der Aura durch den Patienten/Betreuenden, wie auch automatisiert bei präiktaler Tachykardie zur Verbesserung der Anfallsituation beitragen kann. Darüber hinaus wird die Möglichkeit der eigenständigen Anfallsunterbrechung als psychologisch stabilisierender Faktor erlebt. Begleitende affektive Störungen können sich durch die VNS bessern, und eine Reduktion der Medikation ist im chronischen Verlauf bei einem relevanten Anteil der Patienten mit VNS möglich. Die Lebensqualität wird in 80 % der Patienten mit VNS als gebessert geschildert. Das Erreichen einer Anfallsfreiheit ist durch eine VNS-Therapie nicht wahrscheinlich, und ca. 50 % der Patienten zeigen keine signifikante Anfallsreduktion. Hier sind Anstrengungen

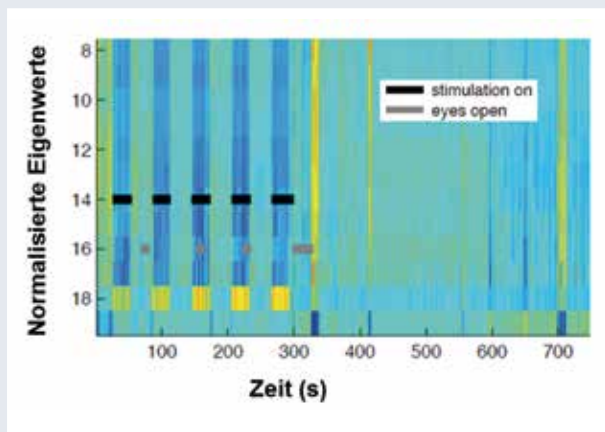


Abbildung 2. Quantitative EEG-Analyse bei Applikation einer transkutanen VNS im „on/off“-Design. Die normalisierten Eigenwerte als Mass der Synchronisation des EEG-Signals zeigen deutliche Veränderungen während der aktiven Vagusnervstimulation (c/o Dr. F. Zubler, Neurologie, Inselspital Bern, Universität Bern).

nötig, die neuen Methoden der EEG-Analyse, der zerebralen Bildgebung und der transkutanen VNS zu evaluieren, und robuste Parameter der Prädiktion der Anfallsreduktion zu definieren.

The Copyright of the images stays with the authors.

Referenzen

- Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Efficacy of vagus nerve stimulation for epilepsy by patient age, epilepsy duration, and seizure type. *Neurosurg Clin N Amer* 2011; 22: 443-448
- Ansari S, Chaudhri K, Al Moutaery KA. Vagus nerve stimulation: indications and limitations. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 281-286
- Cheyuo C, Jacob A, Wu R et al. The parasympathetic nervous system in the quest for stroke therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 1187-1195
- Cai PY, Bodhit A, Derequito R et al. Vagus nerve stimulation in ischemic stroke: old wine in a new bottle. *Front Neurol* 2014; 5: 107
- Kraus T, Kiess O, Hosl K et al. CNS BOLD fMRI effects of sham-controlled transcutaneous electrical nerve stimulation in the left outer auditory canal – a pilot study. *Brain Stimul* 2013; 6: 798-804
- 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
- Mu Q, Bohning DE, Nahas Z et al. Acute vagus nerve stimulation using different pulse widths produces varying brain effects. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 816-825
- Henry TR, Bakay RA, Pennell PB et al. Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: II. prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 2004; 45: 1064-1070
- Fisher RS, Eggleston KS, Wright CW. Vagus nerve stimulation magnet activation for seizures: a critical review. *Acta Neurol Scand* 2015; 131: 1-8
- Fisher RS, Afra P, Macken M et al. Automatic vagus nerve stimulation triggered by ictal tachycardia: Clinical outcomes and device performance – The U.S. E-37 Trial. *Neuromodulation* 2016; 19: 188-195
- Ben-Menachem E, Manon-Espaillat R, Ristanovic R et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. Epilepsia* 1994; 35: 616-626
- Wasade VS, Schultz L, Mohanarangan K et al. Long-term seizure and psychosocial outcomes of vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 53: 31-36
- Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; 81: 1453-1459
- Vonck K, Raedt R, Naulaerts J et al. Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition? *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 45: 63-71
- Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: the PuLSE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia* 2014; 55: 893-900
- Levy ML, Levy KM, Hoff D et al. Vagus nerve stimulation therapy in patients with autism spectrum disorder and intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 5: 595-602
- Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD002896
- Ng M, Devinsky O. Vagus nerve stimulation for refractory idiopathic generalised epilepsy. *Seizure* 2004; 13: 176-178
- Burakgazi AZ, Burakgazi-Dalkilic E, Caputy AJ, Potolicchio SJ. The correlation between vagus nerve stimulation efficacy and partial onset epilepsies. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28: 380-383
- Englot DJ, Rolston JD, Wright CW et al. Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurosurgery* 2016; 79: 345-353
- Englot DJ, Rolston JD, Wang DD et al. Efficacy of vagus nerve stimulation in posttraumatic versus nontraumatic epilepsy. *J Neurosurg* 2012; 117: 970-977
- Colicchio G, Montano N, Fuggetta F et al. Vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsies. Analysis of potential prognostic factors in a cohort of patients with long-term follow-up. *Acta Neurochir* 2012; 154: 2237-2240
- Henry TR, Votaw JR, Pennell PB et al. Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology* 1999; 52: 1166-1173
- Bartolomei F, Bonini F, Vidal E et al. How does vagal nerve stimulation (VNS) change EEG brain functional connectivity? *Epilepsy Res* 2016; 126: 141-146

25. Fraschini M, Demuru M, Puligheddu M et al. The re-organization of functional brain networks in pharmaco-resistant epileptic patients who respond to VNS. *Neurosci Lett* 2014; 580: 153-157
26. Fraschini M, Puligheddu M, Demuru M et al. VNS induced desynchronization in gamma bands correlates with positive clinical outcome in temporal lobe pharmaco-resistant epilepsy. *Neurosci Lett* 2013; 536: 14-18
27. Bodin C, Aubert S, Daquin G et al. Responders to vagus nerve stimulation (VNS) in refractory epilepsy have reduced interictal cortical synchronicity on scalp EEG. *Epilepsy Res* 2015; 113: 98-103
28. Zubler F, Koenig C, Steimer A et al. Prognostic and diagnostic value of EEG signal coupling measures in coma. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2942-2952

Address for correspondence:
PD Dr. med. Martinus Hauf
Klinik Bethesda Tschugg
CH 3233 Tschugg
Tel. 0041 32 338 41 25
Hauf.M@klinik-bethesda.ch