

Aus der Klinik für Neurologie

Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lars Timmermann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

**Invasive vs. transkutane Vagusnervstimulation:
Ein Vergleich beider Stimulationsarten hinsichtlich Effizienz sowie
lebensqualitativer Aspekte bei therapierefraktärer Epilepsie-
Untersuchungen durch das Epilepsiezentrum Marburg**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Natascha Cordes aus Verden (Aller)

Marburg 2019

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am
23.10.2019.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Frau Prof. Dr. S. Knake

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. I. Nenadić

für meine Eltern, meine Großeltern und Nicolai

Inhaltsverzeichnis

I. Abbildungsverzeichnis	1
II. Tabellenverzeichnis	2
III. Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	5
1.1 Epilepsie	5
1.2 Vagusnervstimulation	7
1.2.1 Allgemeines zur Vagusnervstimulation.....	7
1.2.2 (Neuro-) Anatomie des Vagusnervs	9
1.2.3 Theorien zum Wirkmechanismus	13
1.2.4 Operationsprocedere	16
1.2.5 Programmierung des VNS	16
1.2.6 Nebenwirkungen und Lebensqualität	17
1.2.7 Tachykardie-getriggerte Vagusnervstimulation	20
1.2.8 Nicht-invasive Vagusnervstimulation	20
1.2.9 Grenzen der Vagusnervstimulation	23
1.3 Zielsetzung der Studie	23
2. Material und Methoden	24
3. Ergebnisse.....	25
3.1 Patientenkollektiv- Gesamtstichprobe	25
3.2 Patientenkollektiv- adhärenente Patienten	27
3.2.1 Anfallsfrequenz	27
3.2.2 Medikation.....	31
3.2.3 Einstellungsparameter des iVNS	34
3.3 Nebenwirkungen.....	35
3.4 Stimmung, Schlaf und Konzentration	40
3.5 Lebensqualität.....	42
3.6 Wiederwahl des Gerätes	43

3.7 Einschränkung im Alltag	44
4. Diskussion	45
4.1 iVNS	46
4.1.1 Anfallsfrequenz	46
4.1.2 Medikation.....	52
4.1.3 Einstellungsparameter	54
4.1.4 Nebenwirkungen.....	55
4.1.5 Stimmung, Schlaf und Konzentration	56
4.1.6 Lebensqualität, Wiederwahl, Einschränkung im Alltag.....	59
4.1.7 Schlussfolgerung	61
4.2 tVNS	62
4.2.1 Anfallsfrequenz	62
4.2.2 Medikation.....	64
4.2.3 Nebenwirkungen.....	65
4.2.4 Stimmung, Schlaf und Konzentration	66
4.2.5 Lebensqualität, Gesamtsituation und Wiederwahl	67
4.2.6 Schlussfolgerung	68
4.3 iVNS vs. tVNS	69
4.4 Limitationen der Studie	72
5. Zusammenfassung	73
6. Englischsprachige Zusammenfassung: Summary	74
IV. Literaturverzeichnis.....	76
V. Anhang.....	87
VI. Verzeichnis der akademischen Lehrer	92
VII. Danksagung.....	93

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapiemöglichkeiten der Epilepsie.....	6
Abbildung 2: Einstellungsparameter iVNS.....	27
Abbildung 3: Anfallsfrequenz der adhärennten iVNS und tVNS Nutzer.....	28
Abbildung 4: Anfallsfrequenz komplette Follow-Ups iVNS und tVNS.....	29
Abbildung 5: Anfallsfrequenz absolut adhärennt iVNS und tVNS.....	30
Abbildung 6: Kaplan-Meyer Analyse zur Responder-Rate unter iVNS und tVNS.....	31
Abbildung 7: Medikamentenanzahl adhärennt iVNS und tVNS.....	32
Abbildung 8: Medikamentenanzahl komplette Follow-Ups iVNS und tVNS.....	33
Abbildung 9: Medikamentenanzahl absolut adhärennt VNS und tVNS.....	34
Abbildung 10: Nebenwirkungen iVNS und tVNS.....	38
Abbildung 11: Verteilung der Nebenwirkungen unter iVNS-Therapie.....	39
Abbildung 12: Verteilung der Nebenwirkungen unter tVNS-Therapie.....	39
Abbildung 13: Stimmung iVNS und tVNS.....	41
Abbildung 14: Schlafverhalten iVNS und tVNS.....	41
Abbildung 15: Konzentration iVNS und tVNS.....	42
Abbildung 16: Lebensqualität iVNS und tVNS.....	43
Abbildung 17: Wiederwahl iVNS und tVNS.....	44
Abbildung 18: Einschränkung im Alltag iVNS und tVNS.....	45

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeiten Gesamtstichprobe.	26
Tabelle 2: Anfallsfrequenz adhärent.....	28
Tabelle 3: Medikamentenanzahl adhärent iVNS und tVNS.....	32
Tabelle 4: Einstellungsparameter iVNS.	35
Tabelle 5: Nebenwirkungen iVNS und tVNS.	36
Tabelle 6: Kategorisierung der Nebenwirkungen iVNS und tVNS.	37
Tabelle 7: Stimmung, Schlaf und Konzentration.	40
Tabelle 8: Einschränkung im Alltag iVNS und tVNS.....	44

III. Abkürzungsverzeichnis

AED	Antiepileptic drug
BAI	Beck Anxiety Inventory
BDI	Beck Depression Inventory
CGI-I	Clinical Global Impression rating scale for improvement
CGI-S	Clinical Global Impression rating scale for severity
DDD	Defined daily dosage
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
Hz	Hertz
ILAE	International League Against Epilepsy
iVNS	Invasiver Vagusnervstimulator
LSSS	Liverpool Seizure Severity Score
m	Meter
mA	Milliampere
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
Min	Minuten
ms	Millisekunden
NTS	Nucleus tractus solitarii
QOLIE-31	Quality of Life in Epilepsy - 31
QOLIE-89	Quality of Life in Epilepsy - 89
Sek	Sekunde
SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy
tcVNS	Transzervikaler Vagusnervstimulator
tVNS	Transkutaner Vagusnervstimulator

VAS	Visuelle Analogskala
VN	Vagusnerv
VNS	Vagusnervstimulator
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
μ s	Mikrosekunden

1. Einleitung

1.1 Epilepsie

Das Wort Epilepsie leitet sich von „epilambanein (επιλαμβάνειν)“ ab, einem Verb griechischer Herkunft, welches übersetzt „erfassen“ oder „überfallen“ bedeutet. Epilepsie meint wörtlich somit den Zustand, etwas zu überwinden, zu attackieren oder zu erfassen (Rektor et al., 2013).

Bei einer Epilepsie besteht eine fortwährende Prädisposition des Gehirns, epileptische Anfälle zu generieren (Fisher et al., 2014). Ein epileptischer Anfall entsteht durch eine vorübergehende Änderung der neuronalen Balance im Gehirn aufgrund abnormaler, synchronisierter und sich wiederholender Impulsentladungen von Neuronengruppen im zentralen Nervensystem (ZNS) (Shin et al., 1994).

Die Epilepsie stellt ein weit verbreitetes und damit bedeutendes Krankheitsbild in der Neurologie dar (Fauser et al., 2017). Jeder Mensch hat ein Lebenszeitrisiko von acht bis zehn Prozent, jemals einen epileptischen Anfall zu erleiden. Ob es zu einem zweiten Ereignis kommt, hängt von der Ätiologie des Anfalls ab (Pohlmann-Eden et al., 2006).

50 Millionen Menschen auf der ganzen Welt sind von einem Epilepsieleiden betroffen (Jacoby et al., 2005). 50 bis 100 von 100.000 Menschen erkranken jährlich neu an einer Epilepsie bzw. an einem Epilepsiesyndrom (Hauser, 1994), wobei sich die höchste Inzidenz bereits im ersten Lebensjahr findet (Freitag et al., 2001). Nach der Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE) werden epileptische Anfälle in fokale und generalisierte Anfälle sowie in Anfälle mit unbekanntem Ursprung unterteilt (Fisher et al., 2017). Ein fokaler Anfall hat seinen Ursprung in einer bestimmten Hirnregion, während bei einem generalisierten Anfall von Beginn an beide Großhirnhemisphären betroffen sind (Shin et al., 2017).

Epilepsiepatienten haben eine zwei- bis dreifach erhöhte Mortalität im Vergleich zu Menschen ohne ein Epilepsieleiden (Forsgren et al., 2012).

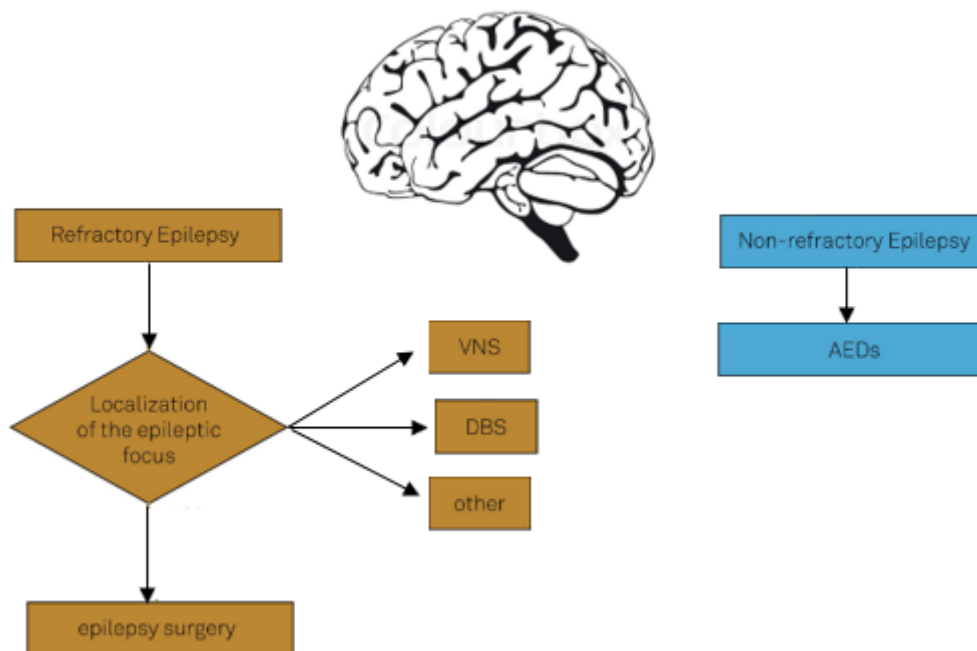
Die Ätiologie der Epilepsien ist sehr vielfältig. Ein epileptischer Anfall kann immuner, metabolischer, infektiöser, genetischer sowie struktureller oder unbekannter Natur sein (Scheffer et al., 2017). Ca. 20% aller Epilepsien sind vererbt (Shin et al., 1994).

Auf therapeutischer Ebene gibt es verschiedene Möglichkeiten, der Erkrankung entgegen zu wirken. Der erste und wichtigste Schritt zur Vermeidung eines weiteren epileptischen Anfalls besteht darin, möglichen Triggerfaktoren auszuweichen (Pohlmann-Eden et al., 2006).

Entscheidet man sich für eine medikamentöse Therapie, wird zunächst eine Monotherapie mit einem antiepileptischen Medikament präferiert (St Louis et al., 2009). Bei einer Auswahl von über 20 Medikamenten lassen sich bis zu 70% der neu diagnostizierten Patienten mit Epilepsie erfolgreich therapieren (Stafstrom et al., 2015). Etwa ein Drittel der Patienten wird unter der medikamentösen Therapie nicht anfallsfrei und somit als therapierefraktär bezeichnet (Ułamek-Kozioł et al., 2016). Im Falle einer Therapierefraktärität müssen andere Behandlungsoptionen wie z.B. eine neurochirurgische Operation (Stafstrom et al., 2015) oder Stimulationsverfahren wie die tiefe Hirnstimulation (Oliveira et al., 2017) oder eine Vagusnervstimulation in Erwägung gezogen werden (Ekmekçi et al., 2017).

Abbildung 1 zeigt die Therapiemöglichkeiten der therapierefraktären Epilepsie komprimiert auf.

Abbildung 1: Therapiemöglichkeiten der Epilepsie.



DBS: deep brain stimulation; VNS: vagus nerve stimulation; AEDs: antiepileptic drugs

Quelle: modifiziert nach Oliveira et al., 2017.

Nur ein Teil der Patienten erfüllt die Kriterien, für eine epilepsiechirurgische Therapie geeignet zu sein. Dies ist durch den Umstand bedingt, dass in einigen Fällen der epileptische Herd nicht identifiziert werden kann, eine multifokale Epilepsie vorliegt oder dass der Fokus im eloquenten Kortex liegt. Für solche Patienten liegen verschiedene Verfahren der Neurostimulation als Therapiemöglichkeit vor (Dalkilic, 2017).

Seit den 1970er Jahre wird bei therapierefraktären Epilepsiepatienten das Verfahren der intrakraniellen Hirnstimulation, bestehend aus der tiefen Hirnstimulation (Stimulation durch tiefe Elektroden) sowie der kortikalen Stimulation (subdurale Elektroden), angewandt (Sprengers et al., 2017). Hier werden Nucleus thalamicus anterior, Hippokampus, Kortex und weitere Angriffspunkte auf direktem Wege stimuliert. Wohingegen die oben genannten Verfahren sehr invasive Methoden sind, die eine intrakranielle Operation erfordern, wird der Vagusnervstimulator (VNS) extrakraniell angebracht.

Zudem wird bei der Vagusnervstimulation im Gegensatz zur intrakraniellen Hirnstimulation der Hirnnerv in den Kernen im Hirnstamm und somit die Erregbarkeit des Kortex diffus und indirekt (extrakranial) stimuliert (Dalkilic, 2017). Das Verfahren wird seit 1997 angewandt (Franzoni et al., 2010) und soll im Folgenden noch detaillierter erläutert werden.

1.2 Vagusnervstimulation

1.2.1 Allgemeines zur Vagusnervstimulation

Die Vagusnervstimulation ist eine neuromodulatorische Therapie, die eine chronische, intermittierende, elektrische Stimulation des linken Vagusnervs beinhaltet, welche durch einen programmierbaren Pulsgenerator freigesetzt wird (Panebianco et al., 2016).

Im späten 19. Jahrhundert machte der amerikanische Neurologe James Corning erste Testversuche, indem er den Vagusnerv elektrisch stimulierte. Corning hatte die Hypothese aufgestellt, die Vagusnervstimulation beeinflusse den zerebralen Blutfluss, was derzeit noch als Grund für die Epilepsie vermutet wurde (Yuen et al., 2017). Im Jahre 1952 zeigte sich anhand von Tiermodellen, dass eine Vagusnervstimulation den elektrischen Stromfluss im Vagusnerv beeinflusst und darüber hinaus EKG-Veränderungen verursacht (Zanchetti et al., 1952). Daraufhin folgten weitere Tierstudien (Yuen et al., 2016), die das Verständnis der Vagusnervstimulation verbesserten und

letztendlich erste klinische Studien am Menschen (Penry et al., 1990; Uthman et al., 1993) nach sich zogen.

Erste klinische Experimente mit der Vagusnervstimulation an einem Menschen erfolgten im Jahr 1988 (Ekmekçi et al., 2017). Seither erhielten über 85.000 Epilepsiepatienten einen invasiven VNS (iVNS). Zugelassen ist die invasive Vagusnervstimulation in Europa seit 1994 zur Behandlung der therapierefraktären Epilepsie sowie seit 2001 auch zur Therapie der Depression (Panebianco et al., 2016; Yuen et al., 2017). 2005 wurde die Vagusnervstimulation in Europa zudem zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz genehmigt, nachdem in einer Studie mit 60 herzinsuffizienten Patienten eine signifikante Verbesserung einiger Herzparameter gezeigt werden konnte (Premchand et al., 2014). 2010 folgte in Europa die Zulassung des transkutanen Vagusnervstimulators (tVNS), welcher nicht-invasiv im Bereich des externen Ohrs stimuliert, sowohl für die Therapie der Epilepsie als auch für die Therapie der Depression (Yuen et al., 2017) und 2012 auch zur Schmerztherapie (Howland, 2014).

Es hat sich zudem erwiesen, dass der iVNS positive Effekte auf eine Reihe weiterer Erkrankungen ausübt - er kann ferner zur akuten sowie prophylaktischen Therapie primärer Kopfschmerzen, medikamenteninduzierter Kopfschmerzen, reaktiver Atemwegserkrankungen sowie zur Prävention und Reduktion der Symptome bei Angststörungen, Magenmotilitätsstörungen und beim Reizdarmsyndrom eingesetzt werden (Yuan et al., 2016). Außerdem kann er sich positiv auf das Leid Betroffener mit Adipositas, Suchterkrankungen sowie Schmerzsyndromen auswirken (Amar, 2007).

Die invasive Vagusnervstimulation ist bei Erwachsenen und Kindern ab zwölf Jahren anwendbar und präsentiert sich als potenziell effektiv bei sowohl fokalen als auch generalisierten Anfällen (Amar, 2007).

Bezogen auf die Epilepsie haben bereits mehrere Studien belegt, dass die invasive Vagusnervstimulation eine effiziente Therapie für medikamentös refraktäre epileptische Anfälle darstellt. Langfristige Reduktionen der Anfallsfrequenzen von 40 bis 50% sowie kurzfristige Reduktionen von 20 bis 30% wurden beobachtet (Ekmekçi et al., 2017). Panebianco et al. (Panebianco et al., 2016) berichten in ihrem Review von 2016 über eine Anfallsreduktion von 24,5% bis 46,6% im ersten Jahr nach iVNS-Implantation und über eine Steigerung dieser Prozentzahlen nach drei Jahren. Dagegen sinkt die Anzahl der Responder auf eine medikamentöse antiepileptische Therapie mit der Zeit, sodass die invasive Vagusnervstimulation eine wichtige Option der Langzeittherapie darstellt

(Panebianco et al., 2016). Einige Studien berichten sogar von Responderraten von fast 60% und Anfallsfreiheit bei 10% der Probanden (Herdt et al., 2007). Zu beachten ist an dieser Stelle, dass diejenigen Patienten, die an klinischen Studien für neue antiepileptische Therapieoptionen teilnehmen, meistens an sehr schweren Formen der Epilepsie erkrankt sind. Bei diesen Patienten stellt das oberste Ziel nicht die komplette Anfallsremission dar. Viele werden weiterhin nicht auf die neue Therapieoption ansprechen. Daher ist das primäre Outcome, gemessen an mehreren antiepileptischen Medikationsstudien, eine 50%ige Responderrate (Patienten, die eine Anfallsreduktion um 50% und mehr erreichen). Die absolute Anfallsfreiheit wird natürlich nach wie vor gewünscht, aber auch eine Anfallsreduktion von 50% kann die Lebensqualität vieler schwer betroffener Patienten drastisch erhöhen. Während die invasive Vagusnervstimulation im Gegensatz zur medikamentösen antikonvulsiven Therapie keine zerebrale Toxizität sowie dazugehörige Beeinträchtigungen der Kognition, Emotionen sowie Koordination aufweist, erlaubt sie durch die computergesteuerten Einstellungsparameter auch eine nahezu komplette Therapiecompliance. Dennoch wird der Patient durch die Möglichkeit der im Folgenden noch genauer erklärten Magnetnutzung in der Ausübung seiner Souveränität gestärkt. Gegenüber der Epilepsiechirurgie hat die invasive Vagusnervstimulation den großen Vorteil der Reversibilität (Amar, 2007).

1.2.2 (Neuro-) Anatomie des Vagusnervs

Der Vagusnerv (VN), auch als der 10. Hirnnerv bekannt (Oliveira et al., 2017), ist der längste aller Hirnnerven. Er erstreckt sich vom Gehirn bis in die Bauchhöhle und führt sowohl afferente (80%) als auch efferente Fasern (20%) mit sich (Shiozawa, 2015).

Der VN setzt sich aus drei Arten von Fasern zusammen: myelinisierte A-Fasern, in erster Linie verantwortlich für die Übertragung des Berührungsempfindens; myelinisierte B-Fasern, verantwortlich für die Übertragung der viszerale Stimuli; und nicht myelinisierte C-Fasern, verantwortlich für die Schmerzübertragung.

Er besteht zu den größten Anteilen aus dominierenden C-Fasern und hat eine vergleichsweise eher langsame Leitungsgeschwindigkeit (8,8-12,6 m/Sek).

Der VN tritt zusammen mit dem Nervus glossopharyngeus (IX) und Nervus accessorius (XI) aus dem posterolateralen Sulcus der Medulla Oblongata zwischen der Olive und dem Fasciculus cuneatus/graciles hervor (Oliveira et al., 2017) und verlässt den Schädel durch

das Foramen jugulare (Henry, 2002). Ihm sind vier Hirnnervenkerne zugehörig: der Nucleus tractus solitarii (NTS), der Nucleus spinalis nervi trigemini, der Nucleus dorsalis nervi vagi sowie der Nucleus ambiguus (Ekmekçi et al., 2017). Im zervikalen Bereich liegt der Vagusnerv tief in der Karotisscheide zwischen der Arteria carotis und der Vena jugularis und verläuft im Folgenden zunächst rechts- und linksseitig der Trachea. Sein sich anschließender komplexer abdominopelviner Verlauf gibt dem Nerven den Namen „Wanderer“, der sich aus dem Lateinischen ableitet.

Der Vagusnerv enthält einige somatische und viszerale Afferenzen sowie Efferenzen. Die efferenten Fasern entspringen hauptsächlich aus dem in der Medulla oblongata lokalisierten (Henry, 2002) motorischem Nucleus dorsalis nervi vagi sowie dem Nucleus ambiguus und sind verantwortlich für die parasympathische autonome Innervation der meisten thorakalen und abdominalen Organe, für die motorische Innervation von Larynx und Pharynx (Oliveira et al., 2017) sowie der Stimmbänder (Henry, 2002).

Die vagalen parasympathischen Efferenzen führen zu Neuronen, welche sich in parasympathischen Ganglien befinden. Diese Ganglien sind in der Nähe der Zielorgane anzutreffen. Die zwei Vagusnerven sind asymmetrisch in Bezug auf die kardiale Innervation. Der linke Vagusnerv enthält mehr der parasympathischen Fasern, die vor allem die Ventrikel und den AV-Knoten innervieren, und der rechte Vagusnerv enthält mehr Fasern, die vorzugsweise die kardialen Vorhöfe (Henry, 2002) sowie den Sinusknoten innervieren. Daher wird bei der invasiven Vagusnervstimulation die Nutzung des linken Vagusnervs gegenüber dem rechten bevorzugt, um kardiale Nebeneffekte wie Arrhythmien zu vermeiden (Oliveira et al., 2017).

Die afferenten Fasern entspringen hauptsächlich zwei parasympathischen Ganglien nahe der Schädelbasis (Henry, 2002). Sie übermitteln die viszerale Informationen zum Nucleus tractus solitarii (NTS) - und folgend zum Locus coeruleus, Hypothalamus, Thalamus, zur Amygdala und zur Inselrinde - sowie zu weiteren Regionen des Gehirns wie dem Nucleus spinalis nervi trigemini, der Area postrema und der medialen retikulären Formation der Medulla Oblongata (Oliveira et al., 2017), dem Nucleus dorsalis nervi vagi und dem Nucleus ambiguus (Henry, 2002).

Von all diesen Strukturen erhält der NTS die größte Anzahl der vagalen Afferenzen. Jeder der beiden Vagusnerven mündet bilateral auf den NTS. Die vagalen Afferenzen übertragen Informationen, bei denen es sich um viszerale Sinneswahrnehmungen (von Pharynx, Larynx, Trachea und weiteren thorakoabdominellen Organen), somatische

Sinneswahrnehmungen (von einem schmalen Hautareal nahe dem Ohr) sowie gustatorische Sinneswahrnehmungen (von Rezeptoren im periepiglottalen Pharynx) handelt.

Die Synapsen der vagalen Afferenzen nutzen nicht nur die gewöhnlichen exzitatorischen (Glutamat und Aspartat) und inhibitorischen (γ-Aminobuttersäure oder GABA) Neurotransmitter, sondern auch Acetylcholin und eine große Auswahl an Neuropeptiden. Diese zuletzt genannten Substanzen agieren sehr schnell an den Membranen von Ionenkanälen und weniger langsam als intraneurale Second Messenger.

Jeder der beiden Vagusnerven teilt sich auf, wenn er in die Medulla oblongata eintritt, um in beide NTS münden zu können. Zusätzlich zu den zahlreichen Informationen von den beiden Vagusnerven erhält der NTS außerdem Projektionen von weiteren peripheren sowie zentralen Quellen, inklusive weiteren peripheren Nerven (u.a. auch die Hirnnerven V, VII und IX), dem Rückenmark, einigen Strukturen des Hirnstamms und zerebralen Strukturen (u.a. Teile von Hypothalamus und Amygdala).

Der NTS projiziert vor allem auf den Nucleus parabrachialis der Pons, wobei die unterschiedlichen Regionen des NTS ihre Informationen spezifisch zu verschiedenen Subkernen der parabrachialen Kerne weitergeben. Durch die multiplen parabrachialen Reflexprojektionen kann der NTS respiratorische Aktivitäten sowie die Schmerzmodulation beeinflussen.

Via des NTS werden die vagalen Afferenzen zu noradrenergen sowie serotonergen neuromodulatorischen Systemen im Gehirn und Rückenmark weiter projiziert. Der Locus coeruleus, ein sich im Pons befindender Kern, sorgt für eine extrem weitreichende noradrenerge Innervation des gesamten Kortex, Dienzephalons und vieler anderer Hirnstrukturen. Der NTS überträgt Informationen zum Locus coeruleus über zwei Wege: einen exzitatorischen Weg über den Nucleus paragigantocellularis und einen inhibitorischen Weg über den Nucleus prepositus hypoglossi. Somit beeinflusst die invasive Vagusnervstimulation den Locus coeruleus exzitatorisch, inhibitorisch oder neutral. Ungleich dem relativ kompakt liegenden Locus coeruleus sind die Raphekerne in der Formatio reticularis verteilt. Die Raphekerne bewirken eine extrem weitreichende serotonerge Innervation des gesamten Kortex, Dienzephalons sowie anderer Hirnstrukturen. Der NTS projiziert auf multiple Raphekerne, genauso wie auch andere Kerne des dorsalen medullären vagalen Komplexes. Der Locus coeruleus stellt die Hauptquelle für Norepinephrin und die Raphekerne die Hauptquelle für Serotonin im

gesamten Gehirn dar. Vagus-Locus coeruleus- und Vagus-Raphekerne-Interaktionen sind somit potenziell passend zum Mechanismus der invasiven Vagusnervstimulation, da Norepinephrin, Epinephrin und Serotonin unter anderem auch antikonvulsive Effekte ausüben.

Der Nucleus spinalis nervi trigemini projiziert einseitig zu somatosensorischen thalamischen Neuronen, welche sich auf den inferioren postzentralen Gyrus und inferioren parietalen Lappchen projizieren. Vago-trigemino-thalamokortikale Prozesse vermitteln bewusste laryngeale und pharyngeale Empfindungen.

Der NTS projiziert auf verschiedenen Strukturen in den cerebralen Hemisphären einschließlich dem hypothalamischen Nucleus, thalamischen Kernen, den zentralen Kernen der Amygdala, den in der Stria terminalis gebetteten Kernen sowie dem Nucleus accumbens. Durch diese Projektionen kann der NTS direkt die Aktivitäten der extrapyramidal motorischen Systeme, aufsteigenden viszeralen sensorischen Wege und höheren autonomen Systemen beeinflussen. Durch seine Projektion zur Amygdala erhält der NTS Zugang zum amygdala-hippokampus-entorhinalen Kortex des limbischen Systems, welches den Ort darstellt, der am häufigsten komplex-partielle Anfälle generiert.

Der Vagus-NTS-parabrachial Weg unterstützt zusätzlich höhere cerebrale Einflüsse der vagalen Afferenzen. Die parabrachialen Kerne projizieren auf verschiedene Strukturen einschließlich der cerebralen Hemisphären, Hypothalamus, Thalamus, Amygdala, der anterioren Insula, dem infralimbischen Kortex, dem lateralen präfrontalen Kortex und anderen kortikalen Regionen. Die anteriore Insula bildet den primär gustatorischen Kortex. Höher geordnete Projektionen der anterioren Insula sind besonders dicht im inferioren und inferolateralen frontalen Kortex des limbischen Systems zu erkennen. Der Nucleus parabrachialis funktioniert als ein hauptautonomischer Schalter und hilft in der Erzeugung gustatorischer, pulmonaler und anderer autonomer Informationen. Veränderte vagale sensorische Inputs zu diesem System könnten gelegentlich am Patienten begründen, weshalb er während der invasiven Vagusnervstimulation subjektiv eine Dyspnoe verspürt, welche trotz ausbleibender Veränderungen der pulmonalen Parameter konstant auftritt.

Die mediale Formatio reticularis der Medulla Oblongata erhält afferente Projektionen vom Vagusnerven und von vielen anderen Quellen. Sie projiziert zum Nucleus reticularis thalami (ein thalamischer Kern, der Verbindungen zu den meisten anderen thalamischen

Kernen hat und starke Einflüsse auf die Synchronisierung der thalamocorticalen Projektionen ausübt) und zu den intralaminären Kernen des Thalamus. Die retikuläre Formation koordiniert eine Vielzahl von Aktivitäten (eingeschlossen die Bildung von Schlaf-Spindeln und langsamen EEG (Elektroenzephalogramm) Wellen im Schlaf via diffuser thalamocortikaler Projektionen) mit diffusen Projektionen auf zerebrale Strukturen. So berichten Patienten oft von verbesserter Aufmerksamkeit während der invasiven Vagusnervstimulation. Eine Studie mit Patienten ohne Schlafstörungen zeigte eine verbesserte tägliche Wachsamkeit dieser während der invasiven Vagusnervstimulation, welche unabhängig von der Anfallsreduktion erfolgte. Eine verbesserte retikuläre aktivierende Systemfunktion scheint eine verbesserte Wachsamkeit zu vermitteln, obwohl der Mechanismus der Veränderungen durch invasive Vagusnervstimulation weitgehend unklar ist (Henry, 2002).

1.2.3 Theorien zum Wirkmechanismus

Bei der Stimulation des Vagusnervs handelt es sich um eine direkte Stimulation seiner afferenten Fasern, wodurch die elektrische Aktivität des Gehirns moduliert werden kann (Ekmekçi et al., 2017). Der exakte Wirkmechanismus ist gegenwärtig aber noch nicht vollständig verstanden (Panebianco et al., 2016). Die antiepileptischen Effekte scheinen aus einer Kombination der Desynchronisation der neuronalen Aktivität, der hippocampalen Plastizität, der antientzündliche Wirkung sowie einer Modulation der Neurotransmitterentsendung zu entstehen (Yuan et al., 2016).

Es wird vermutet, dass auch die Hirnstammkerne eine wichtige Rolle im Wirkmechanismus der invasiven Vagusnervstimulation spielen. Der NTS, das Hauptziel der vagalen Afferenzen, übt, wie bereits oben erwähnt, direkte oder indirekte Projektionen auf den Locus coeruleus (LC), die Raphekerne, die Formatio reticularis und andere Hirnstammkerne aus (Panebianco et al., 2016). Diese Kerne haben eine Anfälligkeit für die Beeinflussung der zerebralen epileptischen Aktivität gezeigt, sodass die vagale Modulation einer oder mehrerer dieser Kerne den Mechanismus der Anfallssuppression repräsentieren könnte (Kwan et al., 2000).

Wie aus einigen literarischen Quellen ersichtlich wird, üben die noradrenergen sowie serotonergen Neurone des Gehirns in einer Vielzahl der Anfälle antiepileptische Effekte aus. Die bestehenden Hinweise auf eine anatomische Verbindung zwischen dem NTS, dem LC und den Raphekernen lassen vermuten, dass Noradrenalin und/oder Serotonin

für die antiepileptischen Effekte der invasiven Vagusnervstimulation verantwortlich sind (Panebianco et al., 2016).

Es wurde gezeigt, dass der invasiven Vagusnervstimulation ein langandauernder (länger als 80 Min) Anstieg von Noradrenalin in der basolateralen Amygdala folgt, dessen Ursprung der Locus coeruleus sein könnte (Panebianco et al., 2016). Dieser stellt die größte Gruppe der noradrenergen Neurone im Gehirn dar und könnte beim Empfang von Projektionen vom NTS (van Bockstaele et al., 1999) durch den Vagusnerv moduliert werden. Alternativ wird vermutet, dass Noradrenalin aufgrund der direkten Projektionen der noradrenergen Neurone auf den NTS in der Amygdala ansteigt (Herbert et al., 1992).

Verschiedenen Studien zufolge scheint insbesondere der LC die bedeutende Struktur in der Anfallssuppression darzustellen (Dorr et al., 2006; Raedt et al., 2011). Krahl et al. (Krahl et al., 1998) demonstrierten in ihrer Studie anhand von Ratten, dass der LC eine Schlüsselrolle für die Modulation der anfallsdämpfenden Effekte des VNS spielt. Durch die Triggerung der Katecholamin-Freisetzung kann eine Modulierung multipler schmerzassoziierter Strukturen im Gehirn und im Rückenmark - beides Orte, die die periphere sowie zentrale Nozizeption, die Opioid-Antwort, Entzündungsprozesse sowie schmerzassoziertes Verhalten beeinflussen - eine Antinozizeption induzieren. Die systemische Freisetzung von Katecholaminen kann bspw. auch Asthma-Attacken abmildern (Yuan et al., 2016).

Henry et al. zeigten, dass die zervikale Vagusnervstimulation eine bilaterale Veränderung des Blutflusses zum Kortex, Hypothalamus, Thalamus, Hippocampus, zur Amygdala sowie zum posterioren cingulären Gyrus verursacht und inhibitorische Strukturen im Gehirn aktivieren kann (Henry et al., 1998).

Darüber hinaus hat die invasive Vagusnervstimulation eine Spiegelerrhöhung von freiem GABA im Liquor ergeben (Carpenter et al., 2004). Bei Epilepsiepatienten, die den iVNS ein Jahr lang angewandt haben, erhöhte sich die GABA-Rezeptor-Dichte bei den Respondern im Hippocampus signifikant verglichen mit der Kontrollgruppe und den Non-Respondern (Marrosu et al., 2003). Hieraus lässt sich die eventuelle Beteiligung der GABA-Rezeptor-Dichte am anfallsdämpfenden Effekt des iVNS ableiten.

Zuletzt ist auch die immunomodulatorische Funktion des Vagusnervs in den Interessenfokus gerückt. Die Stimulation von Immunzellen durch fremde Pathogene induziert die Sekretion der proinflammatorischen Zytokine, die mit dem Gehirn über

neuronalen und humoralen Wege kommunizieren (Aalbers et al., 2012). Der Vagusnerv vermittelt durch seine afferenten Verbindungen einen antiinflammatorischen Effekt (Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und der Nebennierenkortikosteroidfreigabe) (Bonaz et al., 2013; Pavlov et al., 2012). Afferente Signale können den sogenannten cholinergen antiinflammatorischen Signalweg auf eine Entzündung hin aktivieren, sodass dadurch efferente Vagusnervfasern den Anstieg proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IL-1 β und IL-6 sowie den proinflammatorischen Transkriptionsfaktor NF- κ B inhibieren und auf diesem Weg die Entzündungsreaktion reduzieren können (Zhao et al., 2012). In den letzten Jahren war die Entzündungsreaktion stark mit der Entwicklung von Anfällen sowie Epilepsie in Verbindung gebracht worden. Die Aktivierung des antiinflammatorischen Signalwegs durch den iVNS könnte die entzündliche Antwort verringern und dadurch seine klinischen Effekte erklären (Panebianco et al., 2016).

Untersuchungen bezüglich des parasympathischen sowie sympathischen Tonus bei Epilepsiepatienten haben ergeben, dass diese einen signifikant niedrigeren parasympathischen Tonus als gesunde Kontrollpersonen haben (Lotufo et al., 2012). Patienten mit gut eingestellter Epilepsie weisen einen höheren Parasympathikotonus auf, als solche mit schlecht eingestellter Epilepsie (Yuen et al., 2016). Ähnliches gilt für weitere entzündliche Erkrankungen: Patienten mit Rheumatoider Arthritis (van Janse Rensburg et al., 2012) und Arteriosklerose (Simula et al., 2014) unterliegen ebenfalls einer niedrigeren Vagusaktivität. Eine Stimulation des Vagusnervs erhöht seinen parasympathischen Tonus und verbessert die Anfallskontrolle (Yuen et al., 2016), sodass auch dieser Zusammenhang für das Verständnis der Wirkung der invasiven Vagusnervstimulation relevant ist.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es einige Ansätze zum Verständnis der invasiven Vagusnervstimulation gibt. Vermutlich ist es die Kombination vieler dieser im Ansatz verstandenen Mechanismen, die die Effizienz der invasiven Vagusnervstimulation ausmacht (Yuan et al., 2016).

Die invasive Vagusnervstimulation unterzieht sich weiterhin einer Vielzahl an klinischen Studien, um seinen genauen Wirkmechanismus sowie seine Effekte auf eine große Anzahl weiterer neurologischer Störungen wie Kopfschmerzen, Arthritis, Asthma, Schmerzen, Fibromyalgie, bipolare Störungen und Demenz zu ergründen (Yuan et al., 2016).

1.2.4 Operationsprocedere

Der iVNS besteht aus mehreren Komponenten: einem batteriebetriebenen Pulsgenerator, den um den Vagusnerven geschlungenen Elektroden, einem Fernmessungsstab zur nichtinvasiven Programmierung des Pulsgenerators sowie einem Handmagneten. Der Pulsgenerator hat in etwa die Größe und Form eines Herzschrittmachers (Amar, 2007) und wird in lokaler oder allgemeiner Anästhesie im Rahmen einer etwa eins bis eineinhalb Stunden andauernden Operation in der Brust des Patienten unterhalb der linken Klavikula, geringfügig lateral der mittleren Axillarlinie, implantiert. Aufgrund des schon zuvor beschriebenen erhöhten Risikos einer Bradykardie oder sogar einer Asystolie bei der Verwendung des rechten Vagusnervs werden die beiden spiralförmigen Elektroden um den linken zervikalen Vagusnerv gewunden und über ein subkutan verlaufendes Kabel mit dem Pulsgenerator verbunden (Ekmekçi et al., 2017). Durch das offene spiralförmige Design der bipolaren Elektrode wird eine direkte Schädigung des Nervs größtenteils verhindert. Zudem wurde anhand verschiedener Beobachtungen die Sicherheit der chronischen Nervenstimulation bestätigt, wenn die Zeit, in welcher der Nerv einer Stimulation ausgesetzt ist, insgesamt unter 50% beträgt (Amar, 2007).

1.2.5 Programmierung des VNS

Der wesentliche Parameter, den es zu programmieren gilt, ist die Stromstärke. Sie wird in Milliampere (mA) gemessen und angegeben. Außerdem werden der Pulsbereich in Mikrosekunden (μ s) bis Millisekunden (ms), die erfasste Pulsfrequenz in Hertz (Hz) sowie die On- und Off- Stimulationszeiten in Minuten (Min) bzw. Sekunden (Sek) eingestellt. Eine Nachjustierung all dieser Parameter ist möglich, um ihre Effizienz auf die Anfallskontrolle sowie auf die Toleranz des Patienten optimieren zu können. Die Parameter können in der Klinik einfach von extern variiert und adjustiert werden.

Mithilfe eines Handcomputers kann der iVNS nach der Operation eingeschaltet werden. Dafür wird ein mit dem Handcomputer verbundener Scanner über den implantierten Stimulator über die linke Brust gelegt (Panebianco et al., 2016). Begonnen wird die Stimulation mit einer Stromstärke von 0,25 mA, die in der Regel zwei Wochen später auf 1,25 - 2,00 mA erhöht wird und im Verlauf einiger Wochen dann Messwerte von bis zu 2,50 mA erreichen kann. Meistens werden anfangs eine Frequenz von 20 - 30 Hz, ein Pulsbereich von 250 - 500 ms sowie eine On- Zeit von 30 Sek und eine Off- Zeit von 3 - 5 Min eingestellt (Ekmekçi et al., 2017). Darüber hinaus existieren Einstellungsoptionen

wie bspw. das „Rapid cycling“, was eine On- Zeit von 7 Sek und eine Off- Zeit von 18 Sek vorsieht (Amar, 2007). Die Resultate einer Studie (DeGiorgio et al., 2005), in welcher drei verschiedene Auslastungsgrade (Rapid Cycling vs. mild vs. langsam) verglichen wurden, zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Anfallsfrequenz (Panebianco et al., 2016).

Durch die tagsüber gegebene hochfrequente Stimulation verringert sich die Lebenszeit der Batterie drastisch. Hochfrequent sollte daher nur im Falle eines Erfolges stimuliert werden.

Die älteren Modelle (Model 100, Cyberonics, Webster, TX, USA) haben bis zum Batteriewechsel eine zu erwartende Lebensdauer von fünf Jahren. Die neueren Geräte (Model 101, Cyberonics) können bis zu acht Jahre betrieben werden (Ben-Menachem, 2001).

Geplant ist die Möglichkeit, die Batterie von außen wechseln zu können, sodass hierfür in Zukunft kein chirurgisches Prozedere mehr nötig sein wird (Ekmekçi et al., 2017).

Im Falle einer ausbleibenden Reduktion der Anfallsfrequenz um 50% nach 18 Monaten, das heißt eines nicht Ansprechens auf die Therapie, empfiehlt Cyberonics die Deaktivierung sowie Entfernung des Gerätes. Die um den Nerven geschlungenen Kabel werden belassen, um eine nachträgliche Schädigung des Nervs zu vermeiden (Groves et al., 2005).

Mithilfe des Handmagneten sind die Initiierung sowie die Unterbrechung einer Stimulation möglich. Wird der Magnet im Falle einer beginnenden Aura durch den Patienten selbst oder, wenn dieser dazu nicht mehr in der Lage ist, durch seinen Begleiter über den Stimulator gehalten, so kann ein sich anschließender Anfall in seiner Stärke abgemildert oder sogar verhindert werden. Sofern eine Stimulation nicht gewünscht wird (z.B. fehlerhaft funktionierendes Gerät oder ungünstiger Zeitpunkt für eine Stimulation), kommt eine unbefristete Inaktivierung des Stimulators in Betracht, indem der Magnet kontinuierlich über den Stimulator gehalten wird (Amar, 2007).

1.2.6 Nebenwirkungen und Lebensqualität

Die meisten der mit der Stimulation des Nervs verbundenen Nebenwirkungen sind reversibel. Am häufigsten beobachtet werden Husten, Schmerzen sowie Kompressionsgefühle in der Brust und die Entwicklung einer raueren Stimme. Viele

dieser Nebenwirkungen bilden sich mit der Zeit zurück oder verlieren an Intensität (Ekmekçi et al., 2017). Beispielsweise bemerken Studien zufolge 62% der iVNS-Nutzer nach drei Monaten eine Veränderung ihrer Stimme, nach fünf Jahren registrieren dies nur noch 20% (Panebianco et al., 2016). Ab und an präsentieren sich zudem akut temporär ein exzessiver Speichelfluss oder eine Stimmbandparalyse (Ekmekçi et al., 2017), wobei diese mit zunehmender Verbesserung der Stimulatoren sowie größerer Erfahrungen der operierenden Chirurgen selten geworden sind (Ben-Menachem, 2001). Alle genannten Nebenwirkungen stehen im Zusammenhang mit der Dysfunktion des Vagusnervs während der Stimulation und sind somit nicht epileptischer Natur. Eine Explantation des Gerätes ist nur in Ausnahmefällen nötig. Eine seltene Nebenwirkung tritt in Form der Infizierung der Implantationsseite auf (Ekmekçi et al., 2017). Bei ca. drei bis sechs Prozent der Patienten infiziert sich das Gerät postoperativ, wobei die meisten dieser Infektionen einfach mit oralen Antibiotika therapiert werden können und nur selten eine Entfernung des Stimulators erzwingen (DeGiorgio et al., 2000).

Die Frage nach der Häufigkeit der Nebenwirkungen lässt sich wie folgt beantworten: Morris et al. (Morris et al., 1999) beobachteten im Jahre 1999 454 Patienten über einen Zeitraum von drei Jahren und fanden heraus, dass bei über zehn Prozent der Patienten mit iVNS lediglich eine Veränderung der Stimme, Heiserkeit sowie Halsweh auftraten. Eine Veränderung der Stimme trat je nach Stimulationsstärke bei 30 bis 66,3% der Patienten und Husten bei 42 bis 45% auf. Unter einer hohen Stimulationsstärke berichteten 28,1% der Patienten über Halsschmerzen, 25% über Dyspnoe sowie 17,9% über Parästhesien. Die Patienten selber stuften die jeweiligen Symptome in 97,8% als mild oder moderat ein und benötigten keine Anpassung der Stimulationsparameter (Ben-Menachem, 2001).

Im Gegensatz zu den meisten antikonvulsiven Medikamenten birgt die invasive Vagusnervstimulation weder kognitive noch systemische Nebenwirkungen wie Müdigkeit, psychomotorische Verlangsamung, Irritationen oder Nervosität (Ben-Menachem, 2001).

Die meisten ernst zu nehmenden Nebenwirkungen äußern sich in Form von kardialen Arrhythmien oder Bradykardien, wobei auch diese mit der Zeit reversibel sind (Ekmekçi et al., 2017). Die kardialen Nebenwirkungen können bis zur Asystolie führen. Die Inzidenz einer Asystolie beträgt jedoch Studien mit 50.000 VNS-Patienten zufolge unter 0,1% und tritt zumeist intraoperativ auf, während ein plötzlich auftretender, ungeklärter Tod bei Epilepsiepatienten (engl. unexpected death in epilepsy (SUDEP)) mit einer Rate von einem pro 150 Personenjahren mit nicht kontrollierten Anfällen in Erscheinung tritt.

Da einige Studien suggerieren, dass die Inzidenz des SUDEP bei Epilepsiepatienten nach einer invasiven Vagusnervstimulation geringer ist (Annegers et al., 1998), überwiegt somit der Nutzen des iVNS gegenüber seinem Risiko (Tatum et al., 2009). Die Gründe für das intraoperative Auftreten eines Herzstillstandes sind lediglich zu mutmaßen: eine fehlerhafte Elektrodenplatzierung, eine indirekte Stimulation der zervikalen kardialen Nerven, technisches Versagen des Stimulators, eine Polaritätsumkehrung durch den Chirurgen oder spezifische Reaktionen des Patienten (Ben-Menachem, 2001).

Potenzielle Hirnnervenkomplikationen (Ekmekçi et al., 2017) oder eine Teratogenität konnten bisher nicht beobachtet werden (Panebianco et al., 2016).

Es hat sich zudem eine Verbesserung der Stimmung der Patienten unter invasiver Vagusnervstimulation gezeigt. Trotz der gut erforschten Funktionen des Vagusnervs als prinzipielle efferente Komponente des parasympathischen Nervensystems wurde kein nachteiliger Effekt der invasiven Vagusnervstimulation auf physiologische Funktionen der betroffenen Organe wie bspw. Veränderungen des kardialen Rhythmus, der pulmonalen Funktion oder gastrointestinalen Motilität sowie Sekretion festgestellt. Im Gegensatz zu vielen antiepileptischen Medikamenten übt die invasive Vagusnervstimulation darüber hinaus keine negativen Effekte auf Kognition, Balance oder Emotionen aus. Dies haben umfassende Untersuchungen ergeben. Vielmehr belegten Studien eine Verbesserung der kognitiven Funktion unter invasiver Vagusnervstimulation (Amar, 2007) sowie eine Reduktion der Ängstlichkeit bei mit iVNS therapierten Epilepsiepatienten. Diese Reduktion korrelierte mit der Reduktion der Anfallsfrequenz und könnte daher als ein möglicher sekundärer, psychologischer Vorteil der Therapie angesehen werden (Chavel et al., 2003).

Die Zufriedenheit der Patienten mit einem iVNS ist generell gegeben. Studien zeigten, dass jeweils 97%, 85% und 72% der iVNS-Nutzer die Therapie nach einem, zwei bzw. drei Jahren fortsetzten. Etwa 75% der Patienten entschieden sich für einen Batteriewechsel, nachdem das Gerät aufgrund der leeren Batterie nicht mehr funktionierte (Morris et al., 1999). Einige Patienten, die bezogen auf die Anfallsfrequenz nicht von der invasiven Vagusnervstimulation profitierten, beobachteten eine Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens unter Stimulation. Auch bei Patientengruppen mit einem erniedrigten Intelligenzquotienten, dauerhaft wohnhaft in Pflegeeinrichtungen, zeigte sich eine verbesserte Lebensqualität unter Nutzung des iVNS: Aufmerksamkeit, Sprachfähigkeit, Balance sowie das Verrichten alltäglicher Aufgaben wurden als verbessert wahrgenommen (Huf et al., 2005). An dieser Stelle sollte allerdings

hinzugefügt werden, dass sich die meisten klinischen Untersuchungen, die sich mit der Erfassung der Lebensqualität beschäftigen, auf relativ grobe Messungen wie die Nutzung der visuellen Analogskala (VAS) verlassen und weniger umfassende neuropsychologische Testmöglichkeiten nutzen (Amar, 2007).

1.2.7 Tachykardie-getriggerte Vagusnervstimulation

Patienten mit einem invasiven VNS Gerät erhalten, wie oben bereits erläutert, einen Magneten, um den Stimulator im Falle eines beginnenden Anfalls selbst oder durch die Hilfe Angehöriger zu aktivieren. Dabei ist nur eine Minderheit der Patienten selbst in der Lage, den Magneten zu benutzen. Seit 2014 existiert daher ein System der automatischen Triggerung der ictalen Stimulation. Während das Standardtherapie- Regime eine intermittierende Stimulation alle 5 Minuten für 30 Sekunden ausübt, kann das neue implantierbare VNS-Gerät die Herzfrequenz durch ein konstantes EKG-Monitoring messen und die VNS-Aktivität selbstständig triggern, wenn die Herzfrequenz eine definierte Schwelle überschreitet. Dieser Schwellenwert wird so gewählt, dass eine relative Schwankung von 10 Sekunden dem Gerät eine Adaptation an die physiologische Herzfrequenzvariabilität erlaubt (Schulze-Bonhage, 2017). Die Funktionsweise der Detektion der Herzfrequenz wurde in einer prospektiven Studie geprüft (Boon et al., 2015). Bisher gibt es keine Studien, die eine Verbesserung der Effizienz der ictalen Stimulation gegenüber der herkömmlichen invasiven VNS- Therapie zeigen (Schulze-Bonhage, 2017).

1.2.8 Nicht-invasive Vagusnervstimulation

Um chirurgische, implantationsbedingte Komplikationen zu vermeiden, entwickelten Forscher zwei Typen der nicht-invasiven Vagusnervstimulation: die transaurikuläre sowie die transzervikale Vagusnervstimulation (Ben-Menachem et al., 2015). Diese sollen im Folgenden genauer erläutert werden.

1.2.8.1 Transkutane Vagusnervstimulation

Die transkutane oder auch transaurikuläre Vagusnervstimulation (tVNS) stimuliert die aurikulären Äste des linken VN (Bauer et al., 2016), welche cymba conchae sowie cavum conchae innervieren. Das tVNS-Therapiegerät NEMOS erhielt im Jahr 2010 die europäische Freigabe zur Behandlung der Epilepsie (Yuan et al., 2016) und ist verfügbar

in Deutschland, Österreich, der Schweiz und Italien (Ben-Menachem et al., 2015). Seit 2010 ist es zudem zur Therapie der Depression (Yuen et al., 2017) und seit 2012 zur Schmerztherapie zulässig (Howland, 2014). Das externe Gerät wird an der Haut der linken Ohrmuschel befestigt (Bauer et al., 2016) (wie ein Kopfhörer (Ben-Menachem et al., 2015)) und setzt biphasische Impulse im externen Gehörgang, auch Ramsay Hunt Zone genannt (Ventureyra, 2000), frei (25 Volt, 10 Hz, 0,3ms Puls). Verbunden ist der tVNS mit einem Smartphone ähnlichen programmierbaren Generator (Schulze-Bonhage, 2017).

Es wird eine vollkommen patientenkontrollierte Stimulation, welche für gewöhnlich drei- bis viermal am Tag für eine Stunde angewandt werden sollte, bereitgestellt (Yuan et al., 2016). Dabei erfolgt die Einstellung des Gerätes durch die Ermittlung der Wahrnehmungsschwelle (die erste merkliche oder kribbelnde Empfindung) der Stimulation und der Schmerzschwelle (die erste stechende oder unangenehme Empfindung). Die Stimulusintensität befindet sich meistens bei 0,8 mA (Yuan et al., 2016).

Studien berichten über reduzierte Anfallsfrequenzen bei therapieresistenten Epilepsiepatienten, die das Gerät für neun Monate nutzten (Stefan et al., 2012). Pilotstudien zeigen Responderraten sowie mittlere Anfallsreduktionen von bis zu 55% (Stefan et al., 2012; He et al., 2013). In einer Studie mit 50 chinesischen therapieresistenten Epilepsiepatienten konnten 2014 24% ihre Anfälle nach achtwöchiger Therapie verringern und zwölf Prozent wurden sogar anfallsfrei. Nach 16 Wochen waren weiterhin zwölf Prozent anfallsfrei und 34% konnten eine Anfallsreduktion verzeichnen. Nach 24 Wochen Therapie ließ sich dieser Anteil auf 38% steigern; 16% der Studienteilnehmer waren nach sechs Monaten unter transkutaner Vagusnervstimulation anfallsfrei (Rong et al., 2014).

Das NEMOS Gerät wird generell gut toleriert (Yuan et al., 2016; Schulze-Bonhage, 2017). Studien präsentierten zudem eine Beeinflussung der zentralen Schmerzprozessierung bei gesunden Menschen und eine Erhöhung der mechanischen sowie Druckschmerzschwellen durch den tVNS (Busch et al., 2013). In Fällen mit nicht bekannten präexistierenden kardialen Pathologien zeigten Forschungsergebnisse keine arrhythmischen Effekte des tVNS (Kreuzer et al., 2012). Verbesserungen der Tagesschläfrigkeit und ein positiver Effekt auf Depressionen und Angststörungen wurden beobachtet (Aihua et al., 2014). An Nebenwirkungen wurden über Heiserkeit, Obstipation (Stefan et al., 2012), Nasopharyngitis, Schwindel, Vertigo, Übelkeit, Fatigue sowie

Diarrhö (Bauer et al., 2016) berichtet. Hautirritationen und Kopfschmerzen können bei zu hohen Stimulationsamplituden auftreten (Schulze-Bonhage, 2017).

Kürzlich wurde in einer Studie darauf hingewiesen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der höheren 25Hz- und der niedrigeren 1Hz- Stimulation gibt (Schulze-Bonhage, 2017). Eine chinesische Studie hat über eine höhere Effizienz der transkutanen Stimulation berichtet, wenn diese bilateral erfolgt (He et al., 2013).

Während eine invasive Vagusnervstimulation mit den üblichen Nebenwirkungen eines chirurgischen Eingriffs einhergeht, fallen diese bei der nicht-invasiven Vagusnervstimulation weg. Darüber hinaus geht die invasive Vagusnervstimulation häufig vor allem mit einer Veränderung der Stimme einher, welche bei fast 20% der Patienten auch nach fünf Jahren noch bestehen bleibt- sie könnte eine Konsequenz der kontinuierlichen On-Off-Stimulation sein, welche bei der invasiven Stimulation vorliegt und stimulationsabhängig ist. Nicht-invasive Geräte könnten Erwartungen zufolge das Sicherheitsprofil der Vagusnervstimulation verbessern, da sie keine chirurgische Prozedur nach sich ziehen und, verglichen mit den invasiven Geräten, eine geringere Stimulationsdauer beinhalten (Ben-Menachem et al., 2015).

1.2.8.2 Transzervikale Vagusnervstimulation

Der transzervikale Vagusnervstimulator (tcVNS) stimuliert vermutlich sowohl die afferenten als auch die efferenten Fasern des Vagusnervs in der Karotisscheide (Yuan et al., 2016). Dabei handelt es sich bei dem gammaCore Gerät, hergestellt von electroCore LLC in Basking Ridge in New Jersey in den USA, um ein handgehaltenes tcVNS-Gerät. Dieses besteht aus dem tragbaren Stimulator mit Batterie, signalgenerierender sowie signalverstärkender Elektronik und einer digitalen Bedienoberfläche, mithilfe welcher die Signalamplitude kontrolliert werden kann.

Zwei runde Scheiben aus rostsicherem Stahl funktionieren als Hautkontaktoberfläche und entsenden ein niedervoltages elektrisches Signal zum zervikalen VN (Ben-Menachem et al., 2015). Dieses entsendet zunächst einen Puls von 1ms. Die Stimulationsintensität kann selbstständig kontrolliert werden (bis zu 60mA) und dauert bis zu zwei Minuten. Die Stimulation kann mehrmals am Tag wiederholt werden (in klinischen Studien wurden sechs bis zwölf Stimulationen getestet). Die Ermittlung der optimalen Stimulationseinstellungen (Anzahl der Stimulationen pro Tag sowie die totale Stimulationsdauer) hat noch zu erfolgen (Yuan et al., 2016). Derzeit wird das gammaCore

Gerät in der Therapie des Clusterkopfschmerzes (Nesbitt et al., 2015), der Migräne (Grazzi et al., 2017) sowie der Hemikrania continua (Yuan et al., 2016) eingesetzt. Es könnte darüber hinaus Gastroparesen (Paulon et al., 2017) sowie Asthma (Steyn et al., 2013) verbessern.

1.2.9 Grenzen der Vagusnervstimulation

Die Vagusnervstimulation stellt sich zusammenfassend als eine vielversprechende, nebenwirkungsarme Therapiemöglichkeit dar, welche vor allem für Patientengruppen in Betracht gezogen werden sollte, die in Medikamentenstudien keine Anfallskontrolle erfahren haben und darüber hinaus nicht für einen epilepsiechirurgischen Eingriff geeignet sind. Dies sind vor allem Patienten mit einem bilateralen epileptischen Fokus oder Fokussen in Hirnarealen, in denen sich funktioneller Kortex befindet und die somit nicht reseziert werden können. Dennoch ist die Vagusnervstimulation limitiert. Bspw. existiert nach wie vor die geringe Wahrscheinlichkeit der kompletten Anfallsfreiheit und es ist momentan nicht möglich, im Vorhinein zwischen möglichen Respondern und Non-Respondern zu differenzieren. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist in vielen Fällen ersichtlich, aber ein Fahrverbot oder der Verzicht auf die Ausübung ihres Berufes bleiben dennoch bei einigen Patienten bestehen (Amar, 2007).

1.3 Zielsetzung der Studie

Die Epilepsie ist eine der häufigsten sowie bedeutendsten neurologischen Erkrankungen. Trotz unzähliger medikamentöser Therapieversuche wird ein Drittel der Patienten dennoch nicht anfallsfrei. Damit verbunden leiden diese Patienten zudem häufig zusätzlich unter den teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen der antikonvulsiven Medikation. Als mögliche weitere Therapieform zur Behandlung der therapieresistenten Epilepsie wurde die Vagusnervstimulation entdeckt. Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung des Langzeit- Outcomes der invasiven sowie transkutanen Vagusnervstimulation sowie ein Vergleich beider Therapiemöglichkeiten. Die Studie untersuchte auf sehr detaillierte Art und Weise den Einfluss der Vagusnervstimulation sowohl auf die Anfallsfrequenz und Medikation als auch ihre Nebenwirkungen sowie die Auswirkungen auf Stimmung, Schlafverhalten, Konzentration, Lebensqualität, die Gesamtsituation und den Alltag. Während sich verschiedene Studien bereits mit dem Langzeit-Outcome der VNS-Therapie beschäftigten, ist diese Studie die erste, die die

tVNS-Langzeittherapie (über fünf Jahre) an erwachsenen Epilepsiepatienten untersucht. Darüber hinaus wird überprüft, ob die jeweiligen Einstellungsparameter des iVNS sowie tVNS Faktoren für das Vorhersagen möglicher Responder auf die Therapie darstellen. Des Weiteren werden in dieser Studie die Daten zu iVNS und tVNS gegenübergestellt. Gerade dieser Vergleich der beiden Geräte ist existenziell wichtig für weitere neurologische Vorgehensweisen bezüglich der Behandlung medikamentös therapierefraktärer Epilepsiepatienten. Es stellt sich die Frage, welche positiven Auswirkungen die VNS-Therapie verspricht und welche Nebenwirkungen die Patienten in Kauf nehmen müssen - und unter Berücksichtigung dieser Punkte, für welche Art der Vagusnervstimulation, transkutan oder invasiv, sich entschieden werden sollte. Ziel dieser Studie ist es, anhand der Patientendaten am Epilepsiezentrum Marburg die Effizienz der VNS-Therapie zu evaluieren, um hieraus Empfehlungen zur Optimierung der Therapie ableiten zu können.

2. Material und Methoden

Es wurden retrospektiv die Daten aller 75 Patienten analysiert, die im Zeitraum von 01.01.2002 bis zum 01.03.2017 am Epilepsiezentrum Marburg einen invasiven oder transkutanen (transaurikulären) Vagusnervstimulator erhalten haben bzw. während der Therapie mit einem solchen in diesem Zeitraum im Epilepsiezentrum Marburg in Behandlung waren. Den Patientendaten wurden folgende verfügbare Daten entnommen: Geschlecht, Implantationsdatum bzw. Therapiebeginn, Alter bei OP bzw. bei Therapiebeginn, Art der Vagusnervstimulation (invasiv/transkutan), Stimulationsfrequenz, Output current, Magnet current, Adhärenz (Gerät zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch in Benutzung?), Alter bei Diagnosestellung der Epilepsie, Epilepsiesyndrom (fokal/generalisiert).

Des Weiteren wurde die monatliche Anfallsfrequenz zu folgenden Zeitpunkten erhoben: vor Nutzung des VNS (präoperativ) und bis drei Monate (0-3 Monate post), zwei Jahre (2 Jahre post), fünf Jahre (5 Jahre post) sowie zehn Jahre (zehn Jahre post) seit Nutzung des VNS.

Zu den gleichen Zeitpunkten wurden die Anzahl der zur Behandlung der Epilepsie eingenommenen Medikamente sowie deren Dosierung dokumentiert.

Informationen, die nicht aus den Krankenakten der Patienten zu entnehmen waren, wurden per Telefonat oder Interview mit den Patienten, Angehörigen oder Betreuern erfragt.

Darüber hinaus wurden je ein Fragebogen für Patienten mit einem iVNS (vgl. S.88) sowie einer für Patienten mit einem tVNS (vgl. S.90) entworfen, welcher ebenfalls von den Patienten bzw. deren Angehörigen oder Betreuern per Telefonat oder Interview beantwortet wurde. Mithilfe dieser Fragebögen konnten Informationen bezüglich der Benutzerfreundlichkeit, Nebenwirkungen, Einflüsse der Stimulatoren auf die Stimmung sowie auf die Lebensqualität gewonnen werden.

Alle aus den Patientenakten sowie während der Telefongespräche erhobenen Daten wurden in einer Exceltabelle zusammengefügt und mithilfe des Statistikprogramms SPSS ausgewertet. Als Signifikanz wurde $p < 0,05$ verwandt. Als Responder galten diejenigen Patienten, die unter Stimulation eine Anfallsreduktion um mindestens 50% verzeichnen konnten.

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren zum einen das Vorliegen einer therapierefraktären Epilepsie unter früherer oder noch laufender Therapie mit einem iVNS oder tVNS sowie die Behandlung der Epilepsie am Epilepsiezentrum Marburg.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv- Gesamtstichprobe

Die Studie umfasste insgesamt 75 Patienten. 57 (76%) dieser Patienten nutzten den invasiven und 18 (24%) den transkutanen VNS.

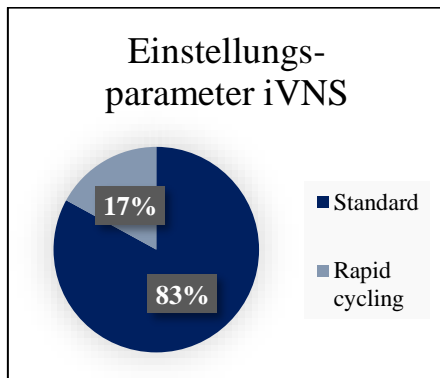
Aus Tabelle 1 werden die absoluten sowie relativen Häufigkeiten der Gesamtstichprobe der iVNS- sowie tVNS-Nutzer ersichtlich.

Tabelle 1: Häufigkeiten Gesamtstichprobe.

Vagusnervstimulation	invasiv	transkutan
	N=57 (45,6%)	N=18 (54,4%)
Geschlechterverhältnis		
- weiblich	N=31 (54,4 %)	N=8 (44,4%)
- männlich	N=26 (45,6%)	N=10 (55,6%)
Alter bei Therapiebeginn	M= 31,6 (SD=11,15) Jahre	M=40,7 (SD=15,49) Jahre
Alter bei Epilepsie Onset		
≤18 Jahre	N=48 (93%)	N=9 (50%)
≥18 Jahre	N=8 (7%)	N=9 (50%)
Dauer der Behandlung	M=60,32 (SD =47,89) Monate	M=48 (SD= 52,65) Monate
Dauer der Epilepsie vor VNS-Behandlung	21,98 (SD=11,44) Jahre	22,06 (SD=16,87) Jahre
Art der Epilepsie		
- generalisiert	N=14 (24,6%)	N=2 (11,1%)
- nicht generalisiert	N=42 (73,7%)	N=16 (88,9%)

Für die Einstellung des iVNS lagen die Daten von 47 Patienten vor. 39 davon (82,98%) hatten eine normale Einstellung, bei acht (17,02%) arbeitete das Gerät im Rapid Cycling-Modus, siehe Abbildung 2. Rapid Cycling definierten wir als eine Off-Zeit von <108 Sek.

Abbildung 2: Einstellungsparameter iVNS.



Quelle: eigene Erhebung.

3.2 Patientenkollektiv- adhärenente Patienten

Insgesamt konnten 44 der 75 Patienten als „adhärent“ bezeichnet werden. Das heißt, dass sie entweder erst nach zehn Jahren Therapie die Stimulation abgebrochen haben oder bis zum Erhebungszeitpunkt die Vagusnervstimulation noch nutzten. Somit konnten 34 iVNS- und zehn tVNS-Patienten in die nähere Auswertung mit einbezogen werden.

Als „komplette Follow-Ups“ wurden diejenigen Patienten bezeichnet, bei denen zu jedem Follow-Up-Zeitpunkt Daten bezüglich der Anfallsfrequenzen sowie Medikamentenanzahlen vorlagen. Dies betraf sieben iVNS- und einen tVNS-Nutzer. An dieser Stelle ist hinzuzufügen, dass das letzte Follow-Up bei den tVNS-Patienten nach fünf Jahren zu erheben war, da der tVNS in Marburg erst seit dem Jahr 2012 eingesetzt wird und somit zum Auswertungszeitpunkt noch keine 10-Jahres-Follow-Up-Daten existierten.

3.2.1 Anfallsfrequenz

Tabelle 2 zeigt zunächst die durchschnittliche Anfallsfrequenz pro Monat zu den verschiedenen Zeitpunkten der 44 adhärenenten Nutzer, aufgeteilt in das gesamte Patientenkollektiv sowie nur iVNS- und tVNS-Nutzer.

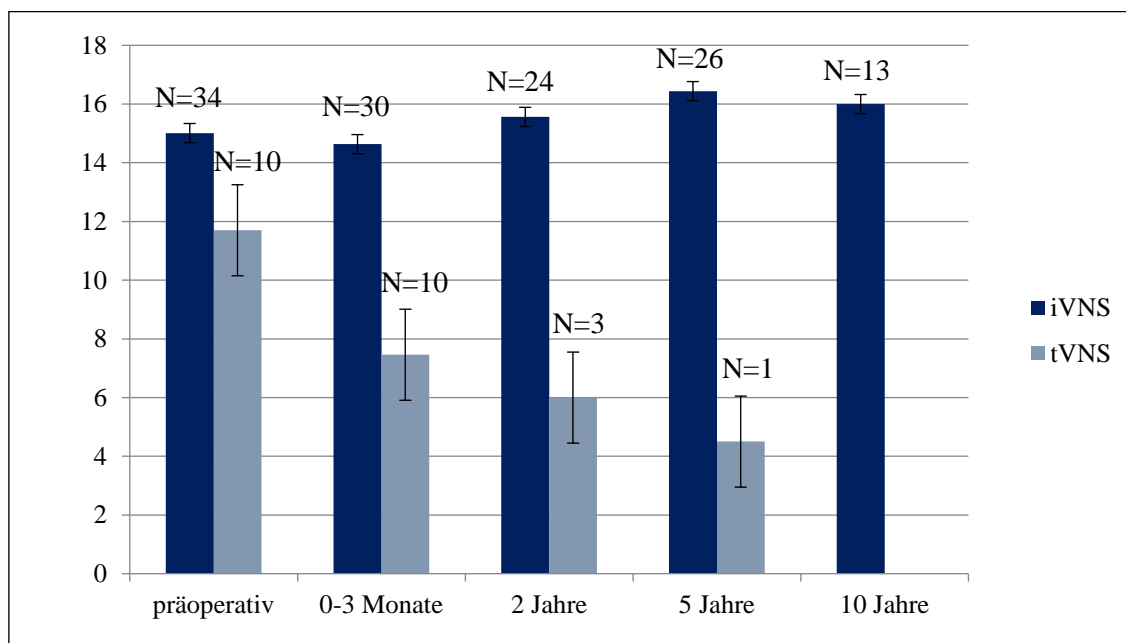
Tabelle 2: Anfallsfrequenz adhären.

Follow-Up	Gesamt M (SD)	iVNS M (SD)	tVNS M (SD)
präoperativ	14,26 (11,15)	15,01 (10,94)	11,7 (12,06)
0-3 Monate post	12,84 (11,3)	14,63 (11,43)	7,46 (9,47)
2 Jahre post	14,50 (11,73)	15,56 (12,03)	6 (2,0)
5 Jahre post	15,39 (12,16)	16,44 (12,18)	4,5
10 Jahre post	16 (12,6)	16 (12,6)	/

Quelle: eigene Erhebung.

In Abbildung 3 wird die durchschnittliche monatliche Anfallsfrequenz der iVNS-Nutzer sowie der tVNS-Nutzer zu den jeweiligen Follow-up Zeitpunkten ersichtlich.

Abbildung 3: Anfallsfrequenz der adhärenen iVNS und tVNS Nutzer.

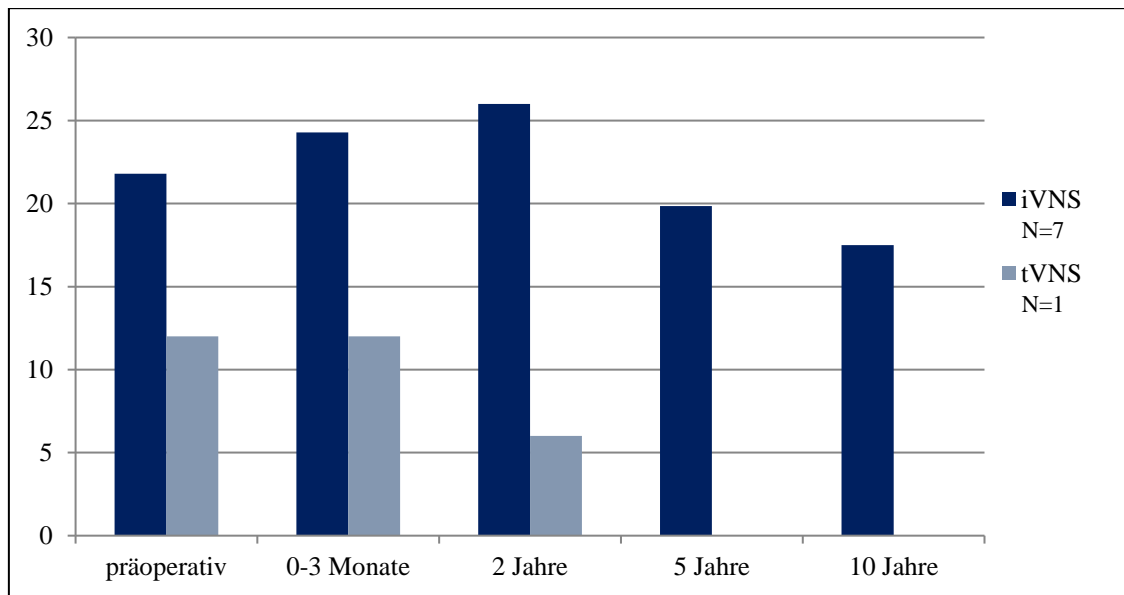


Quelle: eigene Erhebung.

Präoperativ lag der Mittelwert der monatlichen Anfallsfrequenz der 34 iVNS-Patienten bei 15,01. Null bis drei Monate nach Gerät-Nutzung ergaben sich noch 14,63 Anfälle monatlich. Nach zwei, fünf sowie zehn Jahren betrug die mittlere monatliche Anfallsfrequenz 15,56, 16,44 und 16. Es wurde kein Trend zur kontinuierlichen Anfallsreduktion ersichtlich. Auffällig ist, dass sich unmittelbar nach Geräteimplantation eine Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Anfallsfrequenz zeigte. Diese Reduktion war jedoch nicht statistisch signifikant.

In Abbildung 4 wurden nur die kompletten Follow-Ups betrachtet.

Abbildung 4: Anfallsfrequenz komplette Follow-Ups iVNS und tVNS.



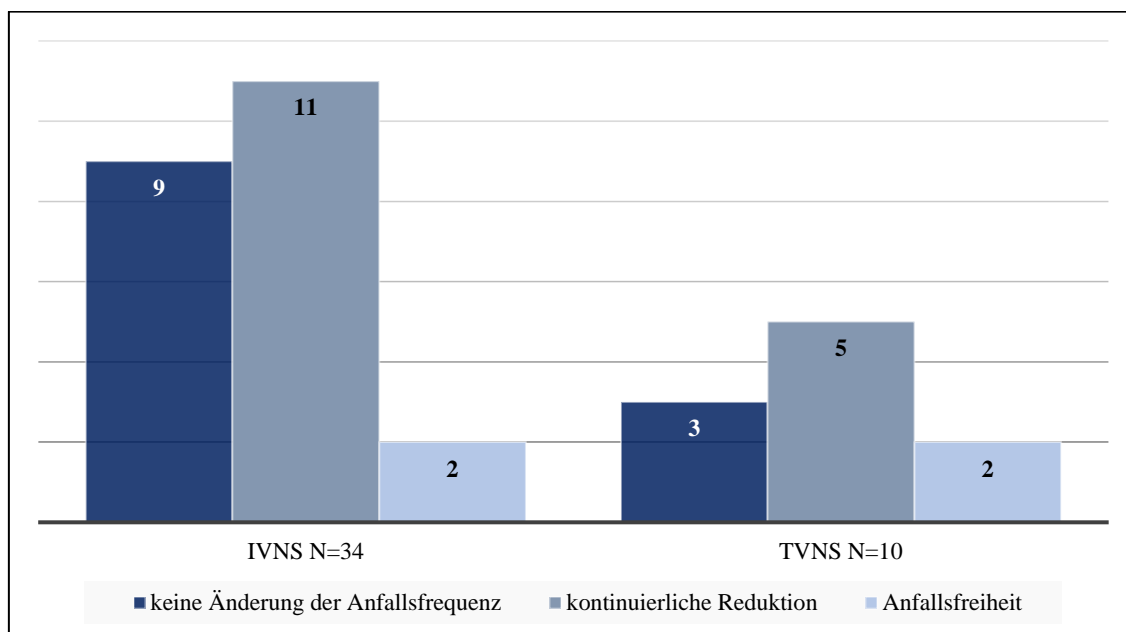
Quelle: eigene Erhebung

Hier zeigte sich bei den iVNS-Patienten ein Trend zur Reduktion der Anfallsfrequenz nach fünf Jahren, die aber nicht statistisch signifikant war. Die tVNS-Patienten wurden in dieser Darstellung aufgrund der zu geringen auswertbaren Datenmenge (nur ein Patient) nicht berücksichtigt.

Für die zehn adhärennten tVNS-Patienten lag der Mittelwert der Anfallsfrequenz pro Monat präoperativ bei 11,7. 0-3 Monate nach Nutzung des Gerätes ergaben sich noch 7,46 Anfälle monatlich, 2 Jahre später 6, 5 Jahre später 4,5. Es zeigte sich somit ein Trend zur Reduktion der Anfallsfrequenz, welche jedoch nicht statistisch signifikant war.

In der nachfolgenden Abbildung 5 ist die in absoluten Zahlen dargestellt, bei wie vielen Patienten eine Anfallsreduktion zu verzeichnen war.

Abbildung 5: Anfallsfrequenz absolut adhärenz iVNS und tVNS.



Quelle: eigene Erhebung.

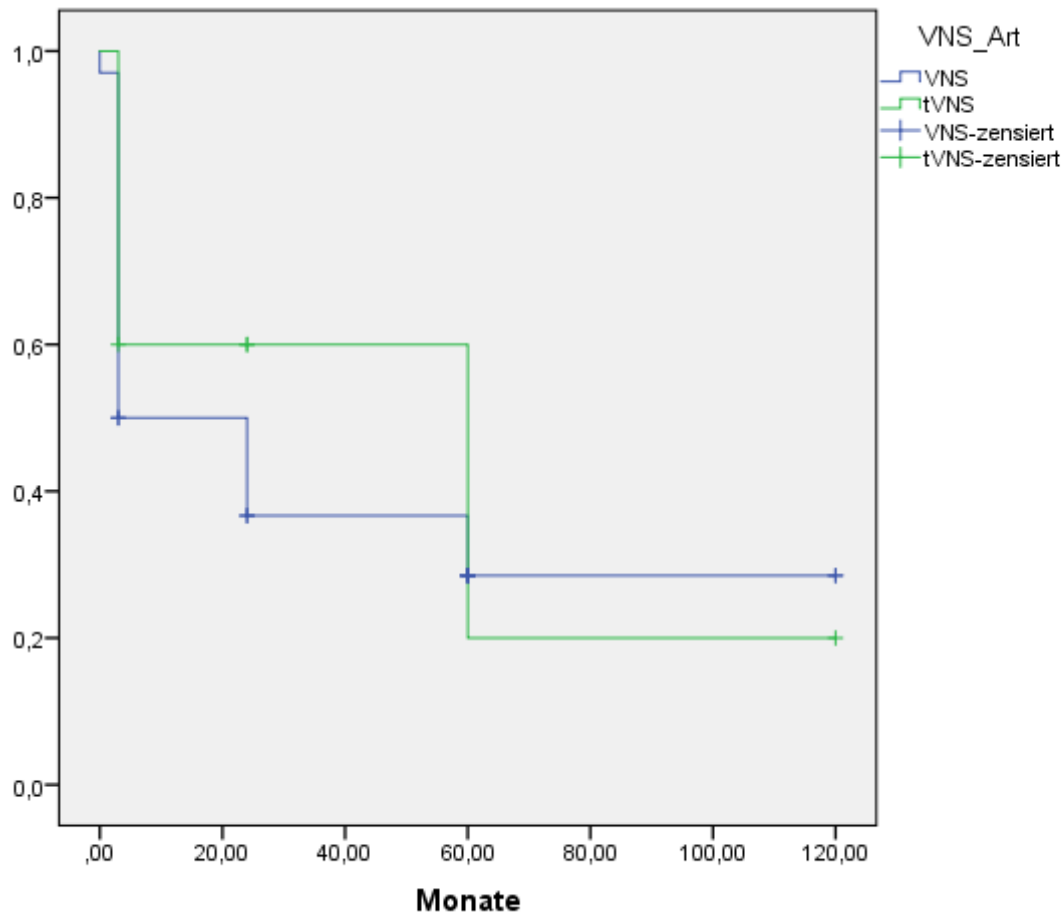
Von den insgesamt 34 iVNS-Patienten, welche die Vagusnervstimulation während des Studienzeitraumes von maximal zehn Jahren kontinuierlich angewandt haben, war bei elf Patienten dieses Kollektivs (32,35%) eine kontinuierliche Reduktion der Anfallsfrequenz zu erkennen. Alle diese Patienten konnten ihre Anfallsfrequenz um 50% und mehr senken und damit als Responder bezeichnet werden. 20% (6/30) konnten die Anfälle nach 0-3 Monaten nach iVNS-Nutzung bereits reduzieren, nach zwei, fünf bzw. zehn Jahren beliefen sich diese Anteile auf 20,83% (5/24), 28% (7/25) sowie 23,08% (3/13). Bei 26,47% (9/34) war keine Änderung der Anfallsfrequenz erkennbar, jeweils eine Person (1/34, 2,94%) wurde nach fünf bzw. zehn Jahren anfallsfrei.

Zehn Patienten mit transkutaner Vagusnervstimulation haben ohne Therapieabbruch an der Studie teilgenommen. 50% (5/10) konnten eine kontinuierliche Reduktion der Anfallsfrequenz nach Nutzung des tVNS vorweisen. 30% gelang eine Reduktion um 50% und mehr. Diese können als Responder bezeichnet werden. Jeweils 50% (5/10 bzw. 1/2) hatten 0-3 Monate bzw. fünf Jahre später weniger Anfälle als vor Vagusnervstimulation. Nach zwei Jahren konnten 100% (3/3) der Patienten weniger Anfälle verzeichnen. Diese Anzahl belief sich nach fünf Jahren auf 66,67% (2/3). Bei drei (3/10, 30%) der tVNS-Patienten veränderte sich die monatliche Anfallsfrequenz nicht. 20% der tVNS Patienten (2/10) wurden anfallsfrei, eine Person nach zwei und eine Person nach fünf Jahren.

Ein Vergleich der beiden Gruppen iVNS und tVNS mittels Kaplan-Meyer Analyse hinsichtlich der Responder-Raten ($\leq 50\%$ der Anfallsfrequenz prä Implementierung)

zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Stimulatoren (Tarone-Ware: $\chi^2 = 0,415$; $p = 0,52$). Es zeigte sich eine Tendenz, dass bis zum 5-Jahres-Follow-Up vor allem die tVNS-Nutzer bis zu 50% weniger Anfälle erlitten als vor der Verschreibung, danach jedoch die iVNS-Nutzer höhere Responder-Raten aufwiesen (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Kaplan-Meier Analyse zur Responder-Rate unter iVNS und tVNS.



Quelle: eigene Erhebung.

3.2.2 Medikation

Insgesamt 39 der adhärennten Gerätenutzer konnten in die Auswertung miteinbezogen werden. Aufgeteilt in zehn tVNS- und die 29 iVNS-Nutzer ergab sich folgende Tabelle 3, in welcher die durchschnittliche Anzahl an Medikamenten pro Person zu den verschiedenen Follow-Up-Zeitpunkten dargestellt ist.

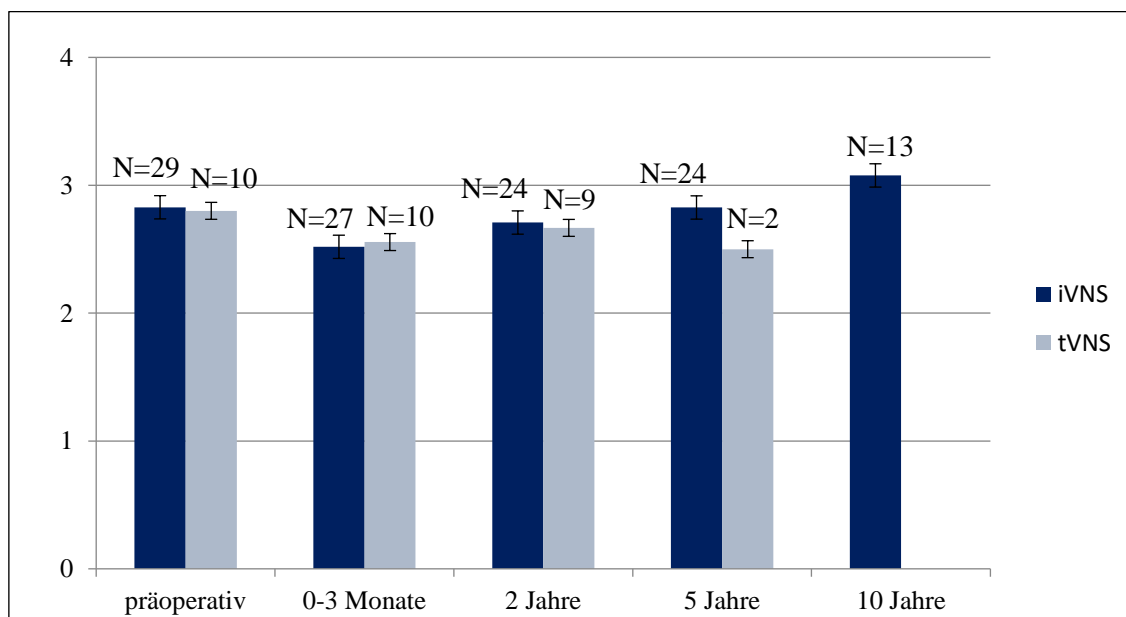
Tabelle 3: Medikamentenanzahl adhären tVNS und iVNS.

Follow-Up	Gesamt M (SD)	iVNS M (SD)	tVNS M (SD)
präoperativ	2,82 (0,88)	2,83 (0,76)	2,8 (1,23)
0-3 Monate post	2,53 (0,77)	2,52 (0,85)	2,56 (0,53)
2 Jahre post	2,7 (0,91)	2,71 (0,95)	2,67 (0,58)
5 Jahre post	2,81 (0,76)	2,83 (0,78)	2,50 (0,71)
10 Jahre post	2,94 (0,85)	3,08 (0,86)	/

Quelle: eigene Erhebung.

In Abbildung 7 ist der Verlauf der Medikamentenanzahl pro Person zu den verschiedenen Follow-Up-Zeitpunkten der iVNS- sowie der tVNS-Patienten dargestellt.

Abbildung 7: Medikamentenanzahl adhären iVNS und tVNS.



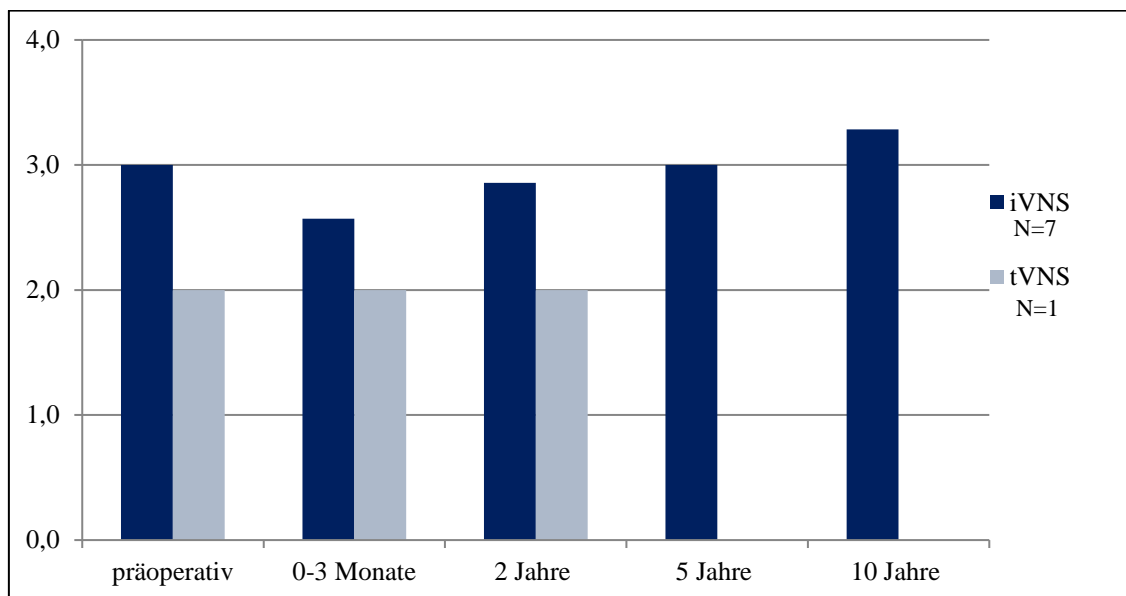
Quelle: eigene Erhebung

Präoperativ lag der Mittelwert der Medikamentenanzahl pro Person bei den 29 iVNS-Patienten bei 2,83. 0-3 Monate nach Gerätimplantation nahm sie noch 2,52 Antiepileptika zu sich. Nach zwei, fünf sowie zehn Jahren betrug die durchschnittliche Medikamentenanzahl 2,71, 2,83 und 3,08. Es ließ sich keine kontinuierliche Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Medikamenten pro Person unter invasiver

Vagusnervstimulationstherapie erkennen. Eine Reduktion der Medikamentenanzahl unmittelbar nach Therapiebeginn wurde ersichtlich. Diese wurde statistisch nicht signifikant.

In Abbildung 8 werden nur die kompletten Follow-Ups betrachtet. Die tVNS-Nutzer können in dieser Grafik aufgrund der zu geringen Probandenzahl von nur einem Patienten vernachlässigt werden.

Abbildung 8: Medikamentenanzahl komplette Follow-Ups iVNS und tVNS.



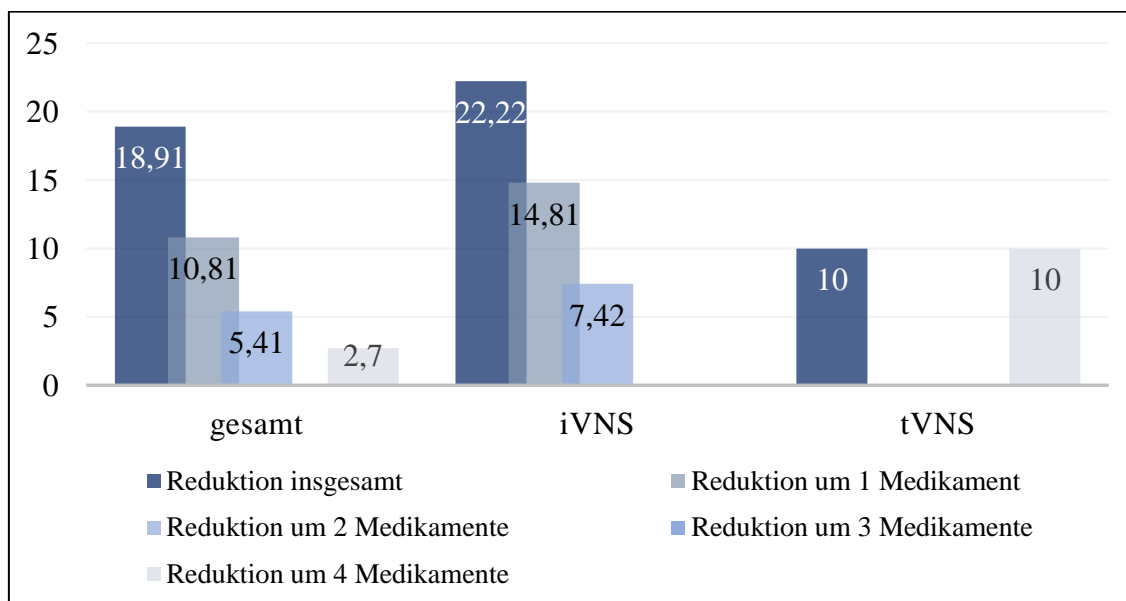
Quelle: eigene Erhebung.

Auch in dieser Grafik zeigt sich, dass es unmittelbar nach Implantation des iVNS zu einem Rückgang der Medikation kam. Die Reduktion war statistisch nicht signifikant. Nach fünf bzw. zehn Jahren stieg die Anzahl der eingenommenen Antikonvulsiva wieder an.

Für die zehn tVNS-Patienten lag der Mittelwert der Medikamentenanzahl pro Person präoperativ bei 2,8. 0-3 Monate nach Gerätnutzung lag dieser Wert bei 2,56, 2 Jahre später bei 2,67 und 5 Jahre später bei 2,5 Antiepileptika. Es ließ sich eine leichte Reduktion der durchschnittlichen Medikation pro Person unter transkutaner Vagusnervstimulationstherapie erkennen. Die Reduktion wurde statistisch nicht signifikant.

In der folgenden Abbildung 9 ist der prozentuale Anteil der Patienten dargestellt, welcher die entsprechende Medikation absolut unter Vagusnervstimulation reduzieren konnte.

Abbildung 9: Medikamentenanzahl absolut adhärent VNS und tVNS.



Quelle: eigene Erhebung.

Von den 29 adhärenenten iVNS-Nutzern konnten 22,22% insgesamt ihre Anzahl an Medikamenten zum letzten Follow-Up reduzieren. 14,81% gelang eine Reduktion um ein Medikament und 7,42% um zwei Medikamente.

Von den zehn tVNS-Patienten reduzierte eine Person (10%) ihre Medikation um vier Medikamente zum letzten Follow-Up.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in unserer Studie ca. ein Fünftel der iVNS- und ein Zehntel der tVNS-Patienten, die die Therapie durchgängig nutzten, ihre Anzahl an antikonvulsiven Medikamenten um mindestens eines reduzieren konnte. Medikamentenfrei wurde unter Vagusnervstimulation niemand.

3.2.3 Einstellungsparameter des iVNS

Von den 31 adhärenenten sowie auswertbaren iVNS-Patienten war der Stimulator bei 28 (90,32%) im Standardmodus eingestellt, bei drei Patienten (9,67%) lag ein Rapid Cycling (Off-Zeit <108 Sek) vor. Zu den verschiedenen Zeitpunkten sahen die durchschnittlichen monatlichen Anfallsfrequenzen wie folgt aus, siehe Tabelle 4:

Tabelle 4: Einstellungsparameter iVNS.

Anfallsfrequenz	Standardmodus M (SD)	Rapid Cycling M (SD)
präoperativ	14,59 (10,94)	13,50 (6,06)
0-3 Monate post	13,74 (11,19)	21,83 (8,81)
2 Jahre post	15,18 (12,17)	17,67 (11,24)
5 Jahre post	14,18 (12,24)	23,8 (11,28)
10 Jahre post	14,45 (12,17)	21,17 (15,3)

Quelle: eigene Erhebung.

Deskriptiv ließ sich der Trend erkennen, dass die Anfallsfrequenz in der Gruppe der Patienten mit Standardmodus sogar relativ konstant blieb, während sie sich in der Gruppe mit Rapid Cycling von präoperativ ca. 14 Anfällen monatlich auf durchschnittlich 21 Anfälle im Monat nach zehn Jahren steigerte.

3.3 Nebenwirkungen

Von den 75 Patienten konnten 44 zu den Nebenwirkungen der iVNS- bzw- tVNS-Therapie Angaben machen. 33 der iVNS- und zwölf der tVNS-Nutzer wurden in die Auswertung miteinbezogen. Aus der folgenden Tabelle 5 werden die absoluten sowie relativen Häufigkeiten der erfragten Nebenwirkungen ersichtlich.

Tabelle 5: Nebenwirkungen iVNS und tVNS.

	gesamt	iVNS	tVNS
Heiserkeit	18/45 (40%)	18/33 (54,55%)	0
Juckreiz	0	0	0
Missempfindungen	3/45 (6,67%)	0	3/12 (25%)
Schmerzen	4/45 (8,89%)	1/33 (3,03%)	3/12 (25%)
Rötungen	2/45 (4,44%)	0	2/12 (16,67%)
Druckgefühl	2/45 (4,44%)	0	2/12 (16,67%)
Hautläsionen	2/45 (4,44%)	0	2/12 (16,67%)
Kopfschmerzen	0	0	0
Übelkeit	1/45 (2,22%)	1/33 (3,03%)	0
Schwindel	0	0	0
Tinnitus	0	0	0
Hörveränderungen	1/45 (2,22%)	1/33 (3,03%)	0
Zahnschmerzen	1/45 (2,22%)	1/33 (3,03%)	0
Doppelbilder	0	0	0
Gewichtsveränderungen	1/45 (2,22%)	1/33 (3,03%)	0
Herzprobleme	1/45 (2,22%)	1/33 (3,03%)	0
Gleichgewichtsstörungen	0	0	0
Unruhe	0	0	0
Aggressive Gefühle	0	0	0
Zitternde Hände	0	0	0
Atmungsprobleme	3/45 (6,67%)	3/33 (9,09%)	0
Schluckbeschwerden	6/45 (13,33%)	6/33 (18,18%)	0
Husten	6/45 (13,33%)	6/33 (18,18%)	0
Erschöpfung	0	0	0
Niedrigere Belastbarkeit	0	0	0
Häufiger Infekte	1/45 (2,22%)	1/33 (3,03%)	0
Hautkribbeln	2/45 (4,44%)	2/33 (6,06%)	0
Verdauungsprobleme	0	0	0

Quelle: eigene Erhebung

Kategorisiert man die Nebenwirkungen (Larynx/Pharynx = Husten, Heiserkeit, Schluckbeschwerden; Haut= Juckreiz, Missempfindungen, Druckgefühl, Hautläsionen, Hautkribbeln, Rötungen; Schmerzen = Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen; Vegetativ = Übelkeit, Schwindel, Gewichtsveränderungen; Ohr = Tinnitus, Hörveränderungen, Gleichgewichtsstörungen; Herz-Kreislauf: Herzprobleme, Atmungsprobleme; Immunsystem = häufiger Infekte), ergibt sich folgende Tabelle 6:

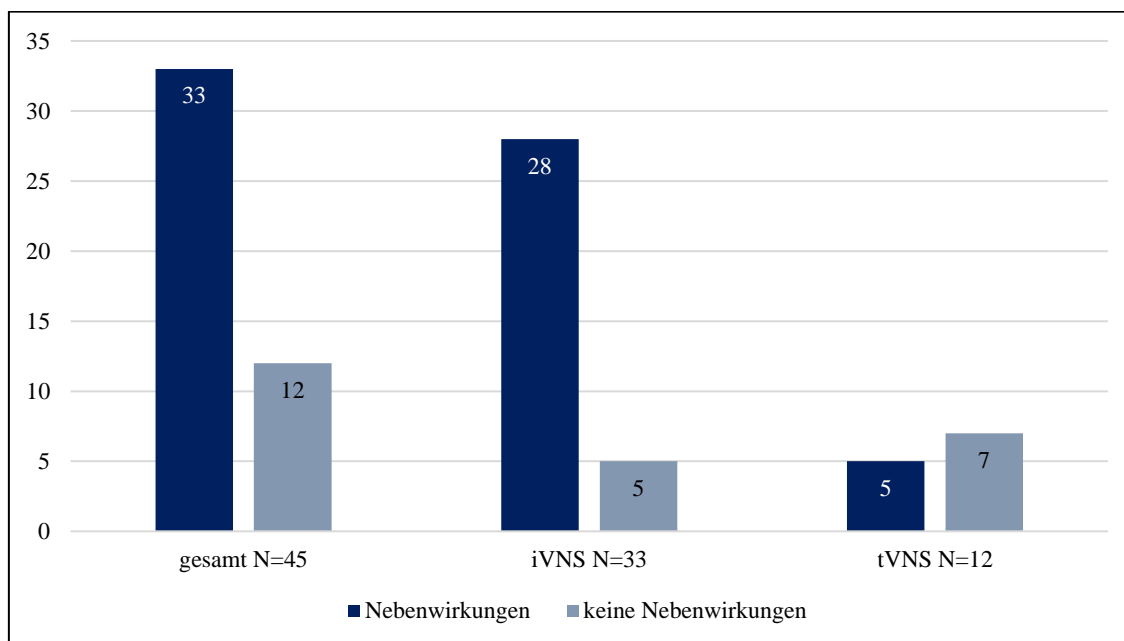
Tabelle 6: Kategorisierung der Nebenwirkungen iVNS und tVNS.

Nebenwirkung	Gesamt N (%)	iVNS N (%)	tVNS N (%)
Larynx/Pharynx	30/45 (66,67)	30/33 (90,91)	0/12 (0)
Haut	11/45 (24,44)	2/33 (6,06)	9/12 (75)
vegetativ	2/45 (4,44)	2/33 (6,06)	0/12 (0)
Ohr	1/45 (2,22)	1/33 (3,03)	0/12 (0)
Herz-Kreislauf	4/45 (8,89)	4/33 (12,12)	0/12 (0)
Immunsystem	1/45 (2,22)	1/33 (3,03)	0/12 (0)

Quelle: eigene Erhebung.

Insgesamt berichteten 33 der 45 Patienten von Nebenwirkungen (73,33%) unter der jeweiligen Therapie, zwölf (26,67%) waren nebenwirkungsfrei. Bei den 33 iVNS-Patienten beobachteten 28 Personen (84,85%) Nebenwirkungen, bei den zwölf tVNS-Patienten belief sich diese Anzahl auf fünf Personen (41,67%), siehe Abbildung 10.

Abbildung 10: Nebenwirkungen iVNS und tVNS.



Quelle: eigene Erhebung.

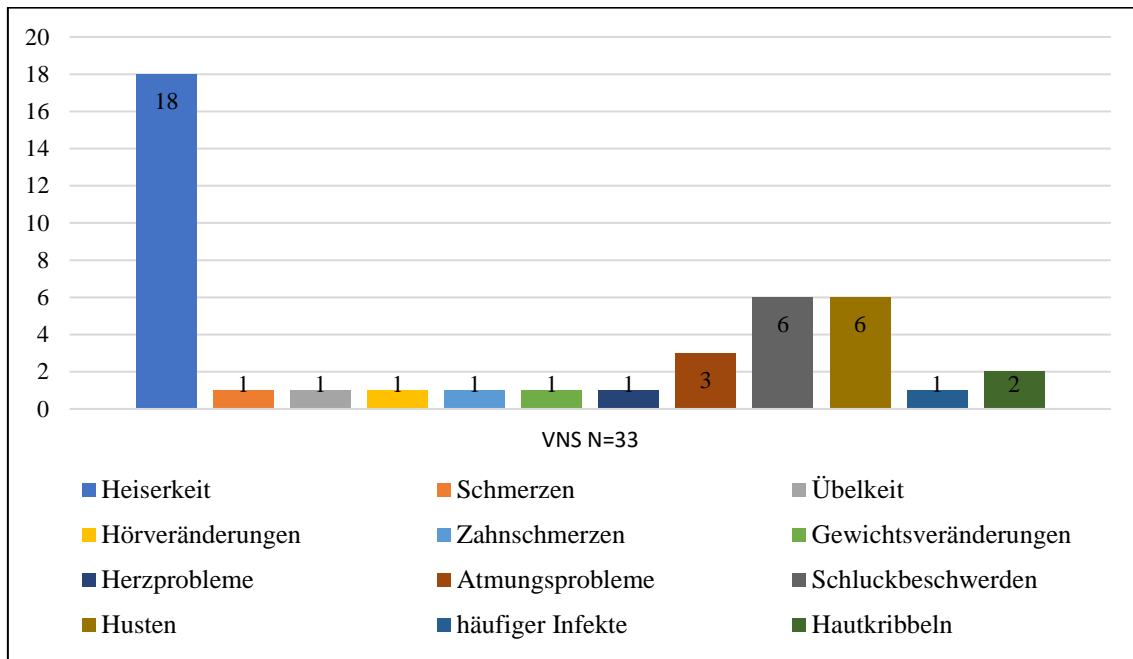
Wie man aus Tabelle 6 entnehmen kann, war der Larynx/Pharynx-Bereich mit 90,91% bei den iVNS-Patienten mit Abstand am häufigsten von Nebenwirkungen betroffen. Die tVNS-Nutzer klagten mit einem Anteil von 75% lediglich über Nebenwirkungen, die die Haut betrafen.

Bezüglich der Anzahl an Nebenwirkungen ergab sich in unserer Studie kein statistisch signifikanter Unterschied ($M_{iVNS}=0,74$, $M_{tVNS}=0,67$, $p=0,80$) zwischen iVNS und tVNS. Beide Geräte können mit einer Nebenwirkung pro Gerät und pro Person als sehr gut verträglich angesehen werden.

Die mit Abstand häufigste Nebenwirkung in unserer Studie war die Heiserkeit, die fast 55% der Patienten mit invasivem Stimulator beklagten.

Bei jeweils 18% der iVNS-Patienten traten Schluckbeschwerden sowie Husten auf. 6% der Patienten klagten über ein Hautkribbeln. Jeweils eine Person der insgesamt 33 befragten iVNS-Patienten beschrieb Schmerzen, Hörveränderungen, Übelkeit, Zahnschmerzen, Gewichtsveränderungen, Herzprobleme und das Auftreten von gehäuften Infekten. Abbildung 11 veranschaulicht die Verteilung der Nebenwirkungen.

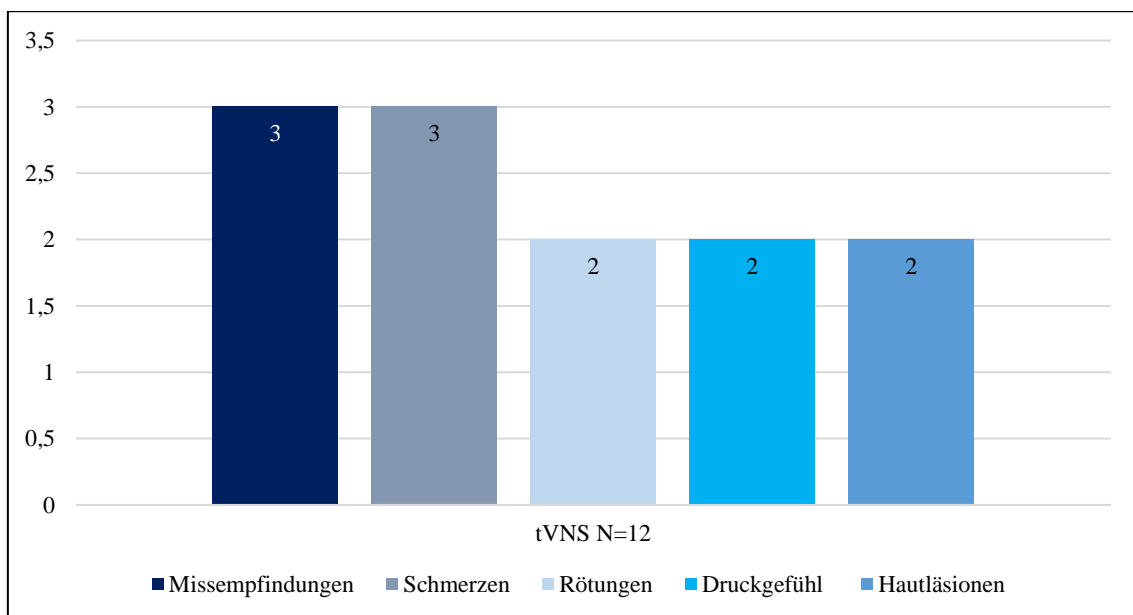
Abbildung 11: Verteilung der Nebenwirkungen unter iVNS-Therapie.



Quelle: eigene Erhebung.

Bei den insgesamt zwölf befragten tVNS-Patienten gaben 25% das Auftreten von Missempfindungen und Schmerzen an. Ca. 17% beklagten Rötungen, Druckgefühl sowie Hautläsionen an der Stelle, an welcher der Stimulator am Ohr sitzt. Abbildung 12 veranschaulicht die Verteilung der Nebenwirkungen.

Abbildung 12: Verteilung der Nebenwirkungen unter tVNS-Therapie.



Quelle: eigene Erhebung.

3.4 Stimmung, Schlaf und Konzentration

Unsere Erhebung zu den Auswirkungen des iVNS bzw. des tVNS auf die Stimmungslage, das Schlafverhalten sowie die Konzentration ergab die in folgender Tabelle 7 zusammengestellten Resultate.

Tabelle 7: Stimmung, Schlaf und Konzentration.

	iVNS	tVNS
	Anzahl/N_{Gesamt},(Prozent)	Anzahl/N_{Gesamt},(Prozent)
Stimmung fröhlicher	7/35 (20)	1/12 (8,33)
Stimmung gereizter	2/35 (5,71)	0/12 (0)
Schlaf besser	1/35 (2,86)	0/12 (0)
Schlaf schlechter	3/35 (8,57)	0/12 (0)
Konzentration besser	5/29 (17,24)	2/12 (16,67)
Konzentration schlechter	0/29 (0)	0/12 (0)

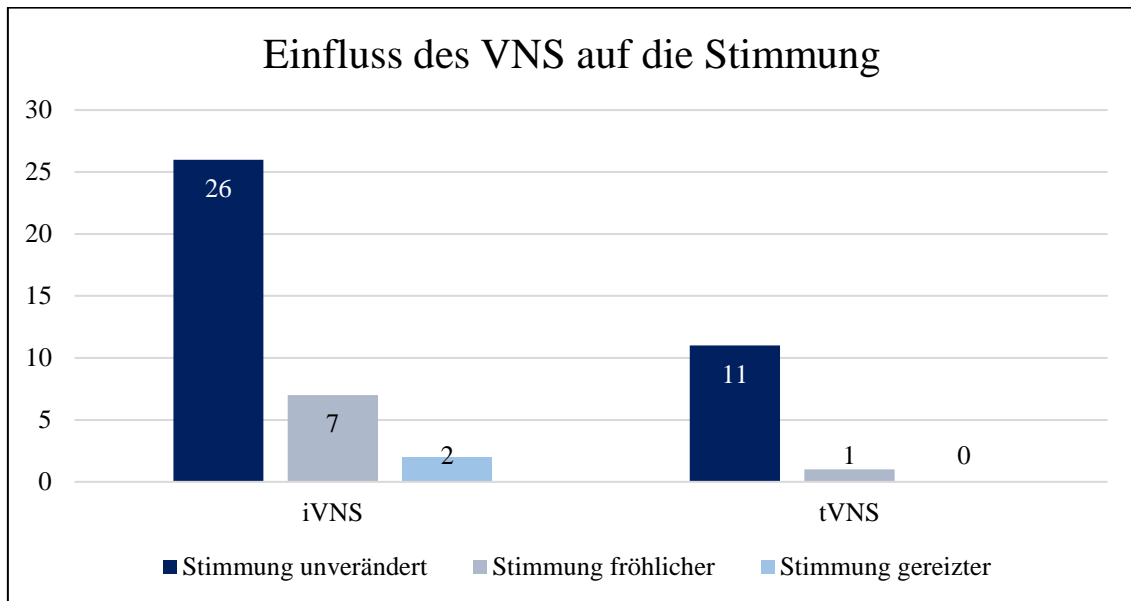
Quelle: eigene Erhebung.

Von den 35 iVNS-Patienten gaben 20% der Patienten an, seit Benutzung des Geräts eine fröhlichere Stimmung zu verspüren. Bei 8,33% der befragten tVNS-Patienten belief sich diese Anzahl auf eine Person. Eine Überprüfung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede in dem Auftreten fröhlicher Stimmung im Alltag in Abhängigkeit von der Stimulationsart ($\text{Chi}^2=0,861$, $\text{df}=1$, $\text{p}=0,353$).

Von den 35 iVNS-Patienten gaben 5,71% an, durch das Gerät schneller und leichter gereizt zu sein. Von den zwölf tVNS-Patienten bemerkte niemand eine Veränderung der Stimmungslage diesbezüglich. Eine Überprüfung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede im Auftreten gereizterer Stimmung im Alltag in Abhängigkeit von der Stimulationsart ($\text{Chi}^2=0,716$, $\text{df}=1$, $\text{p}=0,397$).

Abbildung 13 veranschaulicht die Wirkung des jeweiligen iVNS- oder tVNS-Gerätes auf die Stimmung der Nutzer.

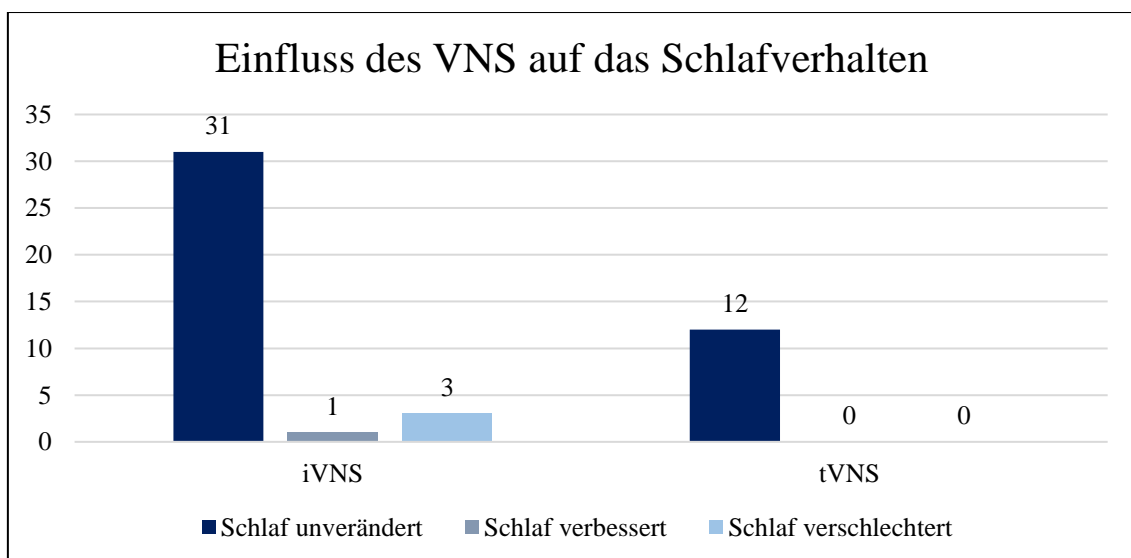
Abbildung 13: Stimmung iVNS und tVNS.



Quelle: eigene Erhebung.

Die Patienten wurden nach Veränderungen im Schlafverhalten unter der Therapie mit dem iVNS bzw. tVNS befragt. 8,57% der 35 iVNS-Patienten gaben an, unter Therapie schlechter schlafen zu können, eine Person befand den Schlaf unter Stimulation für besser. 88,57% bemerkten keine Veränderung. Von den zwölf tVNS-Patienten bemerkte keiner der Patienten eine Veränderung. Abbildung 14 veranschaulicht den Einfluss des jeweiligen Gerätes auf das Schlafverhalten. Eine Überprüfung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Schlafqualität im Alltag in Abhängigkeit von der Stimulationsart ($\text{Chi}^2=1,455$, $\text{df}=2$, $p=0,483$).

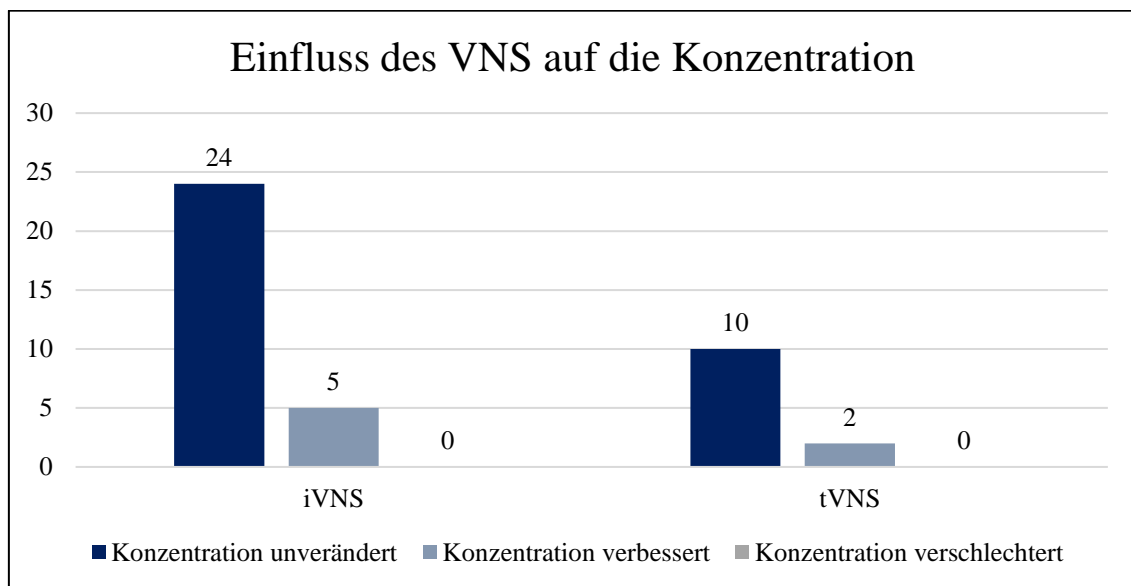
Abbildung 14: Schlafverhalten iVNS und tVNS.



Quelle: eigene Erhebung.

Von den 29 iVNS-Patienten gaben 17,24% an, dass sie sich seit Nutzung des iVNS besser konzentrieren konnten als zuvor. 82,76% der Nutzer bemerkten keinen Einfluss des iVNS auf ihre Konzentrationsstärke. Bei den zwölf tVNS-Patienten beobachteten 16,67% eine Verbesserung der Konzentration, die restlichen 83,33% berichteten von keiner Veränderung. Eine Verschlechterung der Konzentration unter Stimulationstherapie gab keiner der Patienten an, siehe Abbildung 15. Eine Überprüfung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Konzentration im Alltag in Abhängigkeit von der Stimulationsart ($\chi^2=0,002$, $df=1$, $p=0,965$).

Abbildung 15: Konzentration iVNS und tVNS.



Quelle: eigene Erhebung.

3.5 Lebensqualität

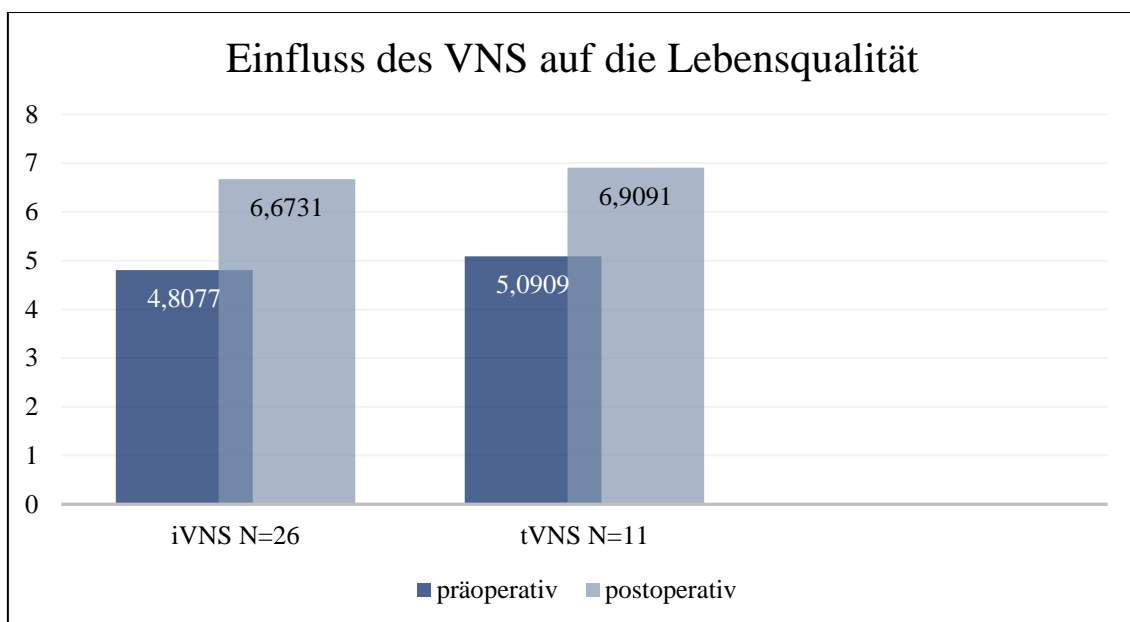
Zur Einschätzung der Lebensqualität wurde eine visuelle Analogskala mit Punkten zwischen 1 und 10 verwendet. Bei den 26 befragten iVNS-Patienten lag die durchschnittliche Lebensqualität bei 4,81 Punkten ($SD=1,945$) vor und bei 6,67 Punkten ($SD=1,913$) während Therapie. Unsere Studie lässt die Aussage zu, dass eine signifikante Steigerung der Lebensqualität durch invasive Vagusnervstimulation erfolgt ($T=-3,341$, $pVNS = 0,001^{**}$). Es ergab sich eine mittlere Effektstärke ($r= -0,85$, Cohen's $d_{repeated}=0,649$, $CI=0,092-1,207$). Die Differenz betrug in unserer Studie 1,9 Punkte (19%), sodass eine Steigerung der Lebensqualität um fast 20% durch iVNS gegeben war.

Elf der tVNS-Patienten machten eine Aussage über ihre Lebensqualität. Präoperativ belief sich die durchschnittliche Lebensqualität auf einen Wert von 5,1 Punkten

(SD=1,044). Während der Nutzung des Gerätes ließ sich dieser steigern auf 6,9 (SD=1,758), was eine signifikante Steigerung der Lebensqualität durch transkutane Vagusnervstimulation ergibt ($T=-2,679$, $p_{TVNS} = 0,036^*$). Es zeigte sich eine große Effektstärke ($r = -0,54$, Cohen's $d_{repeated}=0,982$, $CI=0,098-1,867$). Die Differenz betrug in unserer Studie 1,8 Punkte (18%), sodass eine Steigerung der Lebensqualität um ebenfalls fast 20% durch tVNS gegeben ist.

In Abbildung 16 ist der Einfluss der jeweiligen Stimulationstherapie auf die Lebensqualität der Patienten veranschaulicht.

Abbildung 16: Lebensqualität iVNS und tVNS.



Quelle: eigene Erhebung.

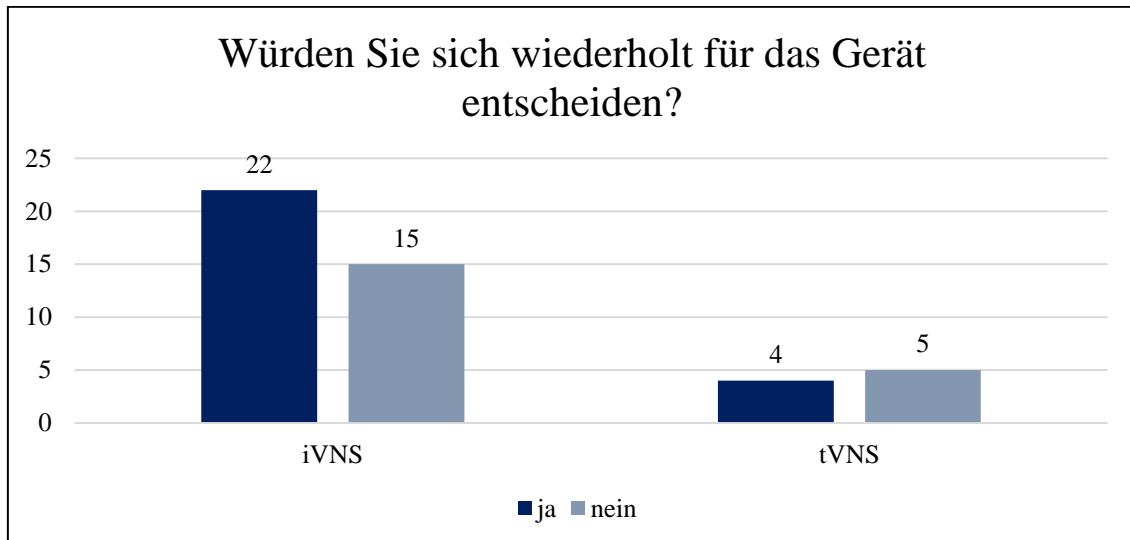
Eine Analyse (T-Test für abhängige Stichproben) der Lebensqualität der ausschließlich adhärennten Patienten zeigte ebenfalls einen hochsignifikanten Anstieg der Lebensqualität (Werte $p=.000^{***}$). Genauso wie in der Gesamtstichprobe zeigte sich kein Effekt zu Gunsten einer der beiden Stimulationsformen.

3.6 Wiederwahl des Gerätes

24 Personen und damit 50% der insgesamt 48 Befragten gaben an, dass sich Ihre Gesamtsituation unter der Vagusnervstimulation verbessert hätte. 56,52% von 46 Patienten, die hierzu eine Aussage machten, würden sich nochmals für die Vagusnervstimulation entscheiden. Von den 37 iVNS-Patienten würden sich 59,46% wiederholt für das Gerät entscheiden, von den neun Patienten mit transkutanem VNS

lediglich 44,44% (vgl. Abbildung 17). Eine Überprüfung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Tendenz, sich erneut für eine Behandlung mit Vagusnervstimulation in Abhängigkeit von der Stimulationsart zu entscheiden ($\text{Chi}^2=0,664$, $\text{df}=1$, $p=0,415$).

Abbildung 17: Wiederwahl iVNS und tVNS.



Quelle: eigene Erhebung.

3.7 Einschränkung im Alltag

Tabelle 8: Einschränkung im Alltag iVNS und tVNS.

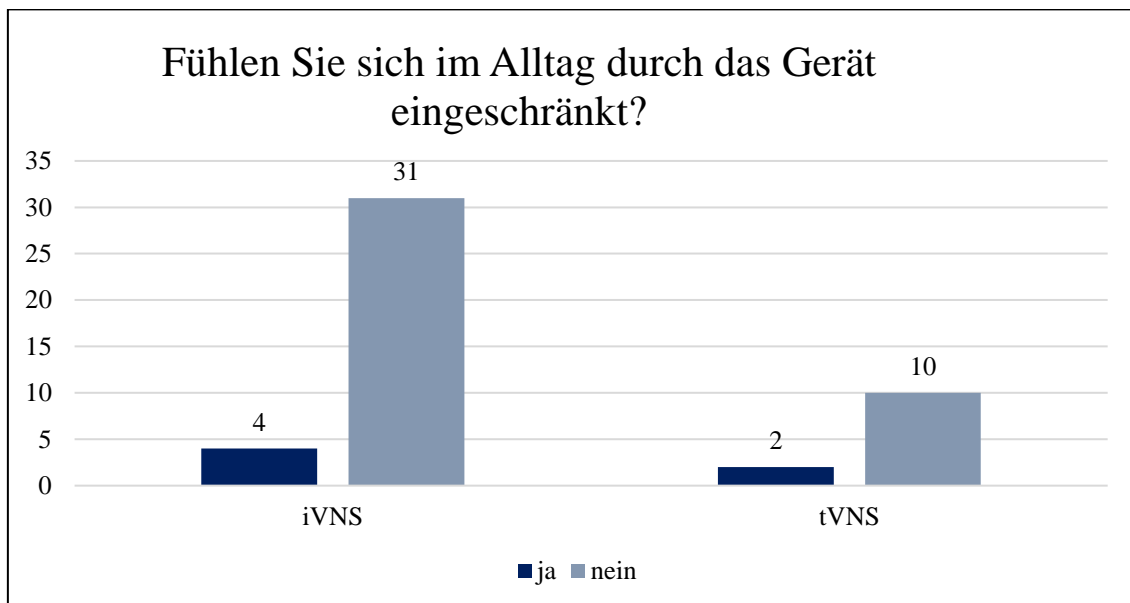
VNS-Art	Einschränkung im Alltag	Keine Einschränkung im Alltag
	N (%)	N (%)
iVNS	4 (11,43)	31 (88,57)
tVNS	2 (16,67)	10 (83,33)
gesamt	6 (12,77)	41 (87,23)

Quelle: eigene Erhebung.

35 Patienten konnten Angaben bezüglich Einschränkungen durch das jeweilige Gerät im Alltag machen. 87,23% dieser Patienten verneinten dies. 83,33% der tVNS- und 88,57% der iVNS-Nutzer fühlten sich durch das jeweilige Gerät nicht eingeschränkt, siehe Tabelle 8. Abbildung 18 veranschaulicht diese Ergebnisse. Eine Überprüfung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von

Einschränkungen im Alltag in Abhängigkeit von der Stimulationsart ($\text{Chi}^2=0,22$, $\text{df}=1$, $p=0,639$).

Abbildung 18: Einschränkung im Alltag iVNS und tVNS.



Quelle: eigene Erhebung.

4. Diskussion

Mit der Studie der iVNS- sowie tVNS-Patienten des Epilepsiezentrum Marburg wurden zum einen die Effizienz sowie lebensqualitative Aspekte der beiden Stimulationsgeräte bei therapierefraktären Epilepsiepatienten zentrumsintern evaluiert und zum anderen die beiden Stimulatoren miteinander verglichen. Insgesamt lagen uns die Daten von 75 Stimulationspatienten vor, von denen wir 44 in die nähere Auswertung miteinbeziehen konnten. Wir werteten die 10-Jahres-Daten von 34 iVNS- und die 5-Jahres-Daten von zehn tVNS-Patienten aus. Während sich bei den tVNS-Patienten mit der Zeit ein Trend zur Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Anfallsfrequenz unter Therapie zeigte, wurde dieser Trend bei den iVNS-Nutzern ab einem Follow-Up von fünf Jahren ersichtlich. Ca. ein Drittel aller adhärennten iVNS- sowie tVNS-Nutzer konnte die entsprechende Anfallsfrequenz um 50% und mehr unter Therapie reduzieren und somit als Responder bezeichnet werden. Die tVNS-Nutzer reduzierten ihre durchschnittliche Anzahl an Medikamenten pro Person mit fortlaufender Therapie minimal. Ein Zehntel der tVNS- und etwas mehr als ein Fünftel der iVNS-Nutzer nahmen unter Stimulation weniger Medikamente ein als zuvor. Bezüglich der Nebenwirkungen können beide Geräte mit durchschnittlich einer Nebenwirkung pro Person als sehr gut verträglich

angesehen werden. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl an Nebenwirkungen zwischen den Geräten feststellen. Der Großteil der Patienten verneinte einen Einfluss des jeweiligen Gerätes auf Stimmung, Schlaf und Konzentration. Unsere Untersuchungen haben zudem ergeben, dass sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Auswirkungen auf eine bessere oder verschlechtere Stimmungslage, das Schlafverhalten, die Konzentration, die Gesamtsituation sowie eine Wiederwahl des Gerätes Abhängigkeit von der Stimulationsart zeigten.

Die Patienten gaben außerdem eine signifikante fast 20%ige Steigerung ihrer Lebensqualität unter Stimulationstherapie an. Über die Hälfte der iVNS-Patienten würde sich wiederholt für das Gerät entscheiden, stände erneut eine Entscheidung an. Fast 90% aller VNS-Nutzer empfanden das Gerät als nicht störend im Alltag.

4.1 iVNS

4.1.1 Anfallsfrequenz

Bei den 34 der am Epilepsiezentrum Marburg behandelten Patienten mit iVNS zeigte sich keine Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Anfallsfrequenz unter Stimulationstherapie. Trends zur Reduktion unmittelbar nach Implantation sowie nach fünf Jahren wurden ersichtlich. Ca. ein Drittel der Patienten konnte die Anfälle um 50% und mehr reduzieren und damit als Responder bezeichnet werden. Fast zehn Prozent wurden anfallsfrei.

Im Vergleich der Ergebnisse des Epilepsiezentrums Marburg mit denen anderer iVNS-Nutzer-Kohorten wiesen unsere Patienten abweichende Ergebnisse auf. So berichteten Elliott et al. (Elliott et al., 2011a) in ihrer Studie mit 400 therapieresistenten Epilepsiepatienten mit komplettem Follow-Up über Responderraten von 63,75% und signifikante durchschnittliche Reduktionen der monatlichen Anfallsfrequenzen von präoperativ 16 Anfällen monatlich auf sechs Anfälle im Monat unter Stimulationstherapie. Hinsichtlich der Anfallsfreiheit wurden mit 8,25% vergleichbare Ergebnisse wie in unserer Studie erzielt. Ähnlich unserer Studie betrug die maximale Follow-Up-Zeit in der Studie von Elliott et al. elf Jahre. Zum einen ist sicherlich die sehr große Anzahl von 400 Patienten mit komplettem Follow-Up ein Grund für die Abweichung der Studienergebnisse. In unserer Studie wiesen lediglich sieben der iVNS-Patienten Daten zu allen Follow-Up-Zeitpunkten auf und wir konnten nur 34 adhären

iVNS-Patienten rekrutieren. Da in größeren Studienpopulationen Ausreißer weniger stark ins Gewicht fallen, ist zu vermuten, dass auch in unserer Studie größere Patientenzahlen höhere Responderraten hervorgerufen hätten. Einige unserer Patienten, die nicht von der Therapie profitierten, wiesen nach Studienende sehr viel mehr Anfälle auf als vorher und könnten folglich die Durchschnittswerte der monatlichen Anfallsfrequenzen maßgeblich erhöhen, obwohl ein Großteil der von der Therapie profitierenden Patienten Reduktionen der mittleren monatlichen Anfallsfrequenzen vorwies. Durch die Ausreißer lässt sich auch die doch beachtliche Responderrate von ca. 30% bei nahezu gleichbleibender durchschnittlicher monatlicher Anfallsfrequenz erklären.

Elliott et al. erkundigten sich wöchentlich nach der Anfallsfrequenz und verordneten das Führen von Anfallstagebüchern. Mithilfe dieser Vorgehensweise sind genauere sowie qualitativ hochwertigere Daten analysierbar im Vergleich zu einer retrospektiven Datenerhebung für einen zehn-Jahres-Zeitraum per Inspektion von Arztbriefen, wie in unserer Studie erfolgt. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass sowohl Elliot et al. als auch wir uns auf die subjektiven Aussagen der Patienten bzw. ihrer Angehörigen bezüglich der Anfallsfrequenzen verließen. Eine objektive Angabe wäre wünschenswert und würde die Ergebnisse weniger subjektiv beeinflussen. Diese Studienlimitation ist jedoch den meisten Studien gemeinsam, welche sich mit dem Messen von Anfallsfrequenzen und anderen Therapie-Outcomes beschäftigen. Darüber hinaus konnten in der Studie von Elliott et al. durch die regelmäßigeren und häufigeren Follow-Ups umfangreichere Daten rekrutiert werden.

In einer weiteren Studie von Elliott et al. (Elliott et al., 2011b) analysierten sie diejenigen 65 iVNS-Patienten ihrer insgesamt 400 Patienten mit komplettem Follow-Up, bei denen eine Behandlungsdauer von mindestens zehn Jahren gegeben war. Bei diesen zeigte sich eine durchschnittliche Reduktion der monatlichen Anfallsfrequenz von 76,3% verglichen mit der präoperativen Anfallssituation. Zu jedem Follow-Up nach sechs Monaten, einem, zwei, vier, sechs, acht sowie zehn Jahren zeichnete sich eine signifikante Verbesserung der Anfallsfrequenz ab, welche sich mit jedem späteren Follow-Up optimierte (Elliott et al., 2011b). An dieser Stelle ist zu beachten, dass diejenigen 65 Patienten von der Nutzung des iVNS profitierten, sodass die lange Behandlungsdauer von mindestens zehn Jahren erst möglich wurde. Patienten, die ihre Situation unter iVNS nicht optimieren können, beenden ihre iVNS-Therapie aller Regel nach weniger Jahren. Die extrem guten Therapieergebnisse dieser Studie sind aufgrund dieser Tatsache kritisch zu hinterfragen. Betrachten wir die kompletten Follow-Ups unserer Studie, wird ein Trend zu Reduktion

der Anfallsfrequenzen nach fünf sowie zehn Jahren ersichtlich. Diese Reduktion ist statistisch nicht signifikant, jedoch konnten wir in diese Auswertung auch nur eine geringe Anzahl von sieben Patienten einschließen. Größere Patientenzahlen werden benötigt, um einen optimalen Vergleich sowie aussagekräftigere Schlüsse ziehen zu können.

In beiden Studien verwendeten Elliott et al. (Elliott et al., 2011a; Elliott et al., 2011b) modifizierte Skalen nach Engel und McHugh zur exakten Beschreibung der Anfallsfrequenzen. Die allgemeine Nutzung solcher Skalen vereinfacht den Vergleich mit den Ergebnissen ähnlich durchgeführter Studien und sollte zukünftig vermehrt Anwendung finden.

Viele iVNS-Studien berichteten in der Vergangenheit über eine Verbesserung der Anfallssituation mit fortdauernder Behandlungszeit (Amar et al., 2008; DeGiorgio et al., 2000; Elliott et al., 2011b; Galbarriatu et al., 2015; George et al., 1994; Helmers et al., 2001; Labar, 2004; Murphy, 1999; Pakdaman et al., 2016; Patwardhan et al., 2000). Eine mögliche Erklärung für diese sehr häufige Beobachtung könnte darin liegen, dass Patienten mit längerer Stimulationsdauer höhere Stimulationseinstellungen erreichen und diese effektiver sind als niedrige. Diese Hypothese gilt es zu überprüfen.

Das Phänomen der verbesserten Anfallskontrolle mit fortlaufender Therapiedauer bei therapieresistenten Epilepsiepatienten wurde ebenfalls bei der anterioren Thalamusstimulation (Fisher et al., 2010) erkannt. Hier könnte ein andauernder Effekt der neuralen Stimulation oder auch eine Regression zur Mitte ursächlich sein. Letzteres muss stets berücksichtigt werden, wenn der therapeutische Impact analysiert wird. Die individuelle Anfallsfrequenz eines Patienten kann natürlicherweise fluktuieren. Viele Patienten greifen erst auf die Therapie zurück, wenn eine nahezu maximale Krankheitsschwere erreicht wird. Einige Komponenten der Anfallsreduktion unter Stimulationstherapie könnten dementsprechend ein Zurückkehren zum Ausgangsstatus der Krankheit sein oder die natürliche Fluktuation – und damit weniger eine Konsequenz der iVNS-Therapie (Elliott et al., 2011b). In unserer Studie waren die Patienten durchschnittlich seit ca. 22 Jahren an Epilepsie erkrankt, antiepileptischer Medikation gegenüber therapieresistent und kamen für eine epilepsiechirurgische Behandlung nicht in Frage, sodass die Regression zur Mitte eine unwahrscheinliche Erklärung für den Therapieeffekt bei dieser Chronifizierung sowie Schwere der Erkrankung bei ca. einem Drittel der Patienten (30% Responder) darstellt.

Pakdaman et al. (Pakdaman et al., 2016) führten eine prospektive Studie mit 48 an fokaler Epilepsie erkrankten iVNS-Patienten durch und nahmen monatliche Follow-Ups für fünf Jahre vor. Während sich die Anzahl der antiepileptischen Medikamente über die Jahre nicht signifikant veränderte, zeigte sich eine jedes Jahr zunehmende Reduktion der monatlichen Anfallsfrequenzen (57,8%, 59,6%, 65%, 65,9%, 67%). Durchschnittlich ließen sich die monatlichen Anfälle von 8,4 präoperativ auf 3,6 postoperativ senken. Bei lediglich fünf Patienten (11%) konnten die Anfälle um 50% und mehr reduziert werden. Aufgrund des prospektiven Designs dieser Studie konnten alle Patienten präoperativ einer einheitlichen, prächirurgischen sowie multidisziplinären Fallkonferenz vorgestellt werden. Alle für die Studie relevanten Patientendaten konnten erhoben werden und jeder Patient dem exakt gleichen Operations- sowie Therapieprozedere unterzogen werden. Diese Einheitlichkeit fehlte in unserer Studie aufgrund des retrospektiven Designs. So beinhaltete unsere Studie bspw. auch Patienten, welchen das Gerät in externen Kliniken implantiert wurde und sich zur Weiterbehandlung in das Epilepsiezentrum Marburg begaben. Während Pakdaman et al. in ihrer Studie lediglich Patienten mit fokalen Anfällen untersuchten, nahmen an unserer Studie auch Patienten mit generalisierter Epilepsie teil. Eine Betrachtung sowie der Vergleich beider Gruppen hilft bei der wichtigen zu klärenden Frage, welcher Epilepsiepatient von der iVNS-Therapie profitiert.

Scherrmann et al. (Scherrmann et al., 2001) beobachteten in ihrer Studie 95 erwachsene Patienten mit therapieresistenter Epilepsie über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren. Unvermeidbare Medikamentenveränderungen wurden akzeptiert. Die durchschnittliche Anfallsreduktion unter iVNS-Therapie betrug 30%. Die Responderrate lag bei 45% und 4,21% der Patienten wurden anfallsfrei. Auch Scherrmann et al. berichteten von einer statistisch signifikant positiven Korrelation des Anfallsoutcomes mit fortschreitender Zeit. Scherrmann et al. verwendeten ebenfalls Anfallstagebücher zur genaueren Rekrutierung der Daten.

Wasade et al. (Wasade et al., 2015) analysierten retrospektiv 90 Epilepsiepatienten bezüglich Anfallsfrequenzen sowie psychologischer Outcomes, die zwischen 1997 und 2013 für mehr als 15 Jahre mit der invasiven Vagusnervstimulation therapiert wurden. Auch Wasade et al. nutzten zur Anfallsklassifikation die Einteilung nach Engel. 68% ihrer Patienten waren Responder und 20% wurden anfallsfrei. Ähnlich unserer Studie wurden Informationen aus Krankenakten sowie Telefongesprächen zur Datenerhebung verwandt. Die hohen Responderraten sowie Raten von anfallsfreien Patienten unter iVNS-Therapie könnten in dem sehr langen Follow-Up von 15 Jahren begründet sein, nachdem wie

bereits oben erwähnt mehrere Studien die Langzeitwirkung des iVNS betonten. Ein weiteres Follow-Up unserer Patienten nach weiteren fünf Jahren wäre wünschenswert, um einen optimalen Vergleich der Daten ziehen zu können und um zu sehen, ob ähnlich gute Ergebnisse erzielt werden würden.

Analog wurden von Galbarriatu et al. (Galbarriatu et al., 2015) 15-Jahres-Follow-Ups in einer retrospektiven Studie mit 58 iVNS-Patienten analysiert. Die durchschnittliche prozentuale Anfallsreduktion lag bei 31,37%. 34,48% der Patienten waren Responder. Die durchschnittliche iVNS-Nutzung betrug ca. drei Jahre. Mit Anfallsreduktionen von 30,05% (drei Monate), 31,81% (sechs Monate), 31,98% (zwölf Monate) sowie 31,64% (letztes Follow-Up) blieben diese im Gegensatz zu den meisten anderen oben angeführten Studien eher konstant. Anfallsfrei wurde in dieser Studie niemand und 22,41% erfuhren keine Reduktion ihrer Anfälle unter iVNS-Therapie. Responderzahlen sowie letztere Beobachtungen gehen mit den Ergebnissen unserer Studie einher.

Carius et al. (Carius et al., 2013) führten eine der unseren sehr ähnliche Studie am Epilepsiezentrum des Universitätsklinikums Freiburg durch. Sie rekrutierten 62 therapieresistente Epilepsiepatienten, denen zwischen 2002 und 2011 ein iVNS implantiert wurde. Mithilfe von Interviews zu den Follow-Up-Besuchen der Patienten, die spätestens alle zwölf Monate erfolgten, wurden die Daten erhoben. Im Falle einer unzureichenden Anfallskontrolle wurden die iVNS-Geräte der Patienten vom Standardmodus ins Rapid Cycling umgestellt. Eine Veränderung der Medikation wurde in den ersten zwölf Monaten der Studie weitestgehend vermieden. Insgesamt sechs Patienten (9,68%) erreichten unter iVNS-Therapie Anfallsfreiheit, zwei davon ohne Veränderung der Medikation. Neun Patienten (14,52%) reagierten als Responder auf die Therapie und 34 Patienten (55%) - und damit der Großteil - zeigten keine positive Reaktion auf die Therapie. Dieser Anteil belief sich in unserer Studie auf 26,47%. Die Patienten in der Studie von Carius et al. schnitten damit im Vergleich zu unserer Studie schlechter ab, da weniger iVNS-Nutzer überhaupt von der Therapie profitierten und auch die Responderrate niedriger ausfiel.

Während der Großteil der aktuellen Studien extrem gute Ergebnisse des iVNS berichtete, zeigten unsere Studie, die von Carius et al. sowie Galbarriatu et al., dass die Wirkung des iVNS auch weniger gut ausfallen kann und die Entscheidung für diese Therapie somit stets gut durchdacht werden sollte. Es müssen beständig das allgemeine Operationsrisiko sowie die zu erwartenden Nebenwirkungen dem möglichen Nutzen des Gerätes

gegenübergestellt werden und eine individuelle Entscheidung für jeden Epilepsiepatienten getroffen werden.

Die Ergebnisse unserer Studie, von Carius et al. sowie Galbarriatu et al. präsentieren sich gemessen am Outcome des iVNS weniger gut als derartige Forschungsergebnisse, welche Responderraten von 20-67% und 30-60% Anfallsreduktionen bei den Patienten beobachteten (Amar et al., 2008; Frost et al., 2001; Helmers et al., 2001; Labar, 2002; Scherrmann et al., 2001; Uthman et al., 2004; Vonck et al., 2004). Allerdings sind die Heterogenität der Patientenpopulation sowie die Schwierigkeit der systematischen Determination der Anfallsfrequenzen bedingt durch das retrospektive Studiendesign Limitationen, die berücksichtigt werden müssen. Auch könnte die Selektion schwer beeinträchtigter Patienten zu der Einordnung unseres Ergebnisses führen. Gegen dieses Argument spricht der Trend für besserer Effekte des iVNS bei stark therapieresistenten Patienten mit höheren Anfallsfrequenzen (McLachlan et al., 2003).

Weiterhin muss beachtet werden, dass in sämtlichen oben genannten Studien Veränderungen der Medikation zulässig waren. Es stellt sich die Frage, inwiefern die veränderten Medikamentenregimes, vielleicht auch im Synergismus mit der Wirkung des iVNS, die Outcomes der Studien beeinflusst haben.

García-Navarrete et al. (García-Navarrete et al., 2013), García-Pallero et al. (García-Pallero et al., 2017) sowie Labar (Labar, 2004) veränderten in ihren Studien die Medikation nicht, um den reinen iVNS-Effekt prüfen zu können.

Labar (Labar, 2004) verglich in seiner Studie bei 269 Patienten die Anfallsreduktion nach drei und nach zwölf Monaten iVNS-Therapie unter gleichbleibender Medikation. Er berichtete über verbesserte mittlere Reduktionen der Anfallsfrequenzen nach zwölf Monaten (58%) verglichen mit denen nach drei Monaten (45%). Zudem beobachtete er niedrigere Reduktionen der Anfallsfrequenzen bei höherem Output current (38%) als bei niedrigem (64%) und mittlerem (61%). Diese Beobachtung widerspräche der Hypothese, dass der Langzeiteffekt des VNS durch die höheren Einstellungsparameter zu erklären sei.

García-Navarrete et al. ließen die Medikation über 18 Monate hinweg bei ihren 43 iVNS-Patienten unverändert. Die prospektive Studie ergab eine Responderrate von 63% beim letzten Follow-Up und eine durchschnittliche Reduktion der Anfallsfrequenz von 46,6%. Unterschiede bezüglich der Stimulationsparameter sowie des Epilepsietyps waren nicht statistisch signifikant. Anfallsfrequenzen sowie Nebenwirkungen der Therapie wurden

mithilfe der Angaben von Familienmitgliedern sowie Betreuern der Patienten alle sechs Monate erfragt.

Auch García-Pallero et al. (García-Pallero et al., 2017) untersuchten prospektiv 85 therapieresistente iVNS-Patienten über einen Zeitraum von 18 Monaten. Sie verglichen 43 Patienten mit unveränderter Medikation mit 42 Patienten, bei denen Neurologen die Option zur Medikamentenänderung überlassen wurde, hinsichtlich des Anfalls-Outcomes. In der Gruppe mit unveränderter Medikation wurden eine Responderrate von 63% und eine durchschnittliche Reduktion der Anfallsfrequenz von 46,6% und in der Gruppe mit veränderter Medikation eine Responderrate von 45,2% sowie eine mittlere Reduktion der Anfallsfrequenz von 44,7% erreicht. Der Unterschied zwischen den Responderraten der beiden Gruppen erreichte keine statistische Signifikanz.

Die Studien von Labar und García-Navarrete et al. zeigten, dass der iVNS auch ohne Veränderung der Medikation eine effiziente reduzierende Wirkung auf die Anfallsfrequenz ausübt. Dass García-Pallero et al. in ihrer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen iVNS-Patienten mit veränderter und unveränderter Medikation feststellen konnten, untermauert dies und zeigt die hohe Aussagekraft der Ergebnisse von iVNS-Studien trotz Veränderungen der antikonvulsiven Medikation auf. Das Verändern des Medikamentenregimes scheint das Outcome der Patienten nicht zu verbessern. Dennoch könnte das Unterlassen solcher Veränderungen dabei helfen, die optimalen Einstellungsparameter für das bestmögliche Outcome zu ergründen (García-Pallero et al., 2017).

4.1.2 Medikation

Unsere Studie erlaubte über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg eine Veränderung der Medikation sowohl in ihrer Diversifikation als auch Dosierung. Verglichen mit der präoperativen Situation konnten wir zu keinem Zeitpunkt eine Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Medikamentenanzahl pro Person unter Stimulationstherapie feststellen. Ein Trend zur Reduktion der Medikamentenanzahl zeigte sich unmittelbar nach Implantation und kann als Placebo Effekt gewertet werden. Nach fünf sowie zehn Jahren zeigt sich ein Anstieg der antiepileptischen Medikation, zu diesen Zeitpunkten wurde jedoch auch ein Trend zur Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Anfallsfrequenzen ersichtlich. Ca. einem Fünftel unserer Patienten ist es gelungen, die absolute Medikamentenanzahl zu reduzieren. Unsere Ergebnisse gleichen

denen anderer und ähnlicher iVNS-Studien. So konnten Elliott et al. (Elliott et al., 2011a; Elliott et al., 2011b) und Galbarriatu et al. (Galbarriatu et al., 2015) in ihren Studien keine signifikante Reduktion der Anzahl an antiepileptischer Medikation unter Stimulationstherapie feststellen.

In einer Studie mit 65 iVNS-Patienten mit einer Behandlungsdauer von mindestens zehn Jahren beschrieben Elliott et al. (Elliott et al., 2011b) eine signifikante Erhöhung der antiepileptischen Medikation zu den späteren Follow-Up-Zeitpunkten. Ein Trend zur Erhöhung der Medikation ließ sich auch in unserer Studie nach fünf sowie zehn Jahren feststellen.

In ihren beiden Studiendesigns benutzten Elliott et al. (Elliott et al., 2011a; Elliott et al., 2011b) die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) festgeschriebene „defined daily dosage“ (DDD), welche sich aus der täglich eingenommenen Anzahl an Medikamenten sowie ihrer Dosierungen errechnet und die totale Medikamentenlast angibt. In unserer Studie haben wir ebenfalls sowohl die Anzahl, die Art als auch die Dosierung an Medikamenten erhoben, uns innerhalb der Auswertung aber lediglich mit der Anzahl an eingenommenen Medikamenten auseinandergesetzt. Trotz unterschiedlichen Vorgehens haben wir ähnliche Ergebnisse erzielt. Eine allgemeine Nutzung der DDD in Studien mit ähnlicher Fragestellung vereinfacht den Vergleich der Studienergebnisse und sollte in Zukunft angewandt werden.

Wasade et al. (Wasade et al., 2015) fanden heraus, dass die Responder ihrer Studie signifikant weniger Medikamente einnehmen mussten verglichen mit den Patienten mit ungünstigerem Outcome. Darüber hinaus berichteten sie von steigenden Medikamentenzahlen unter iVNS-Therapie (3,4 vs. 3,0), was den Ergebnissen unserer Studie ähnelt. Ähnlich unserer Vermutung des synergetischen Wirkmechanismus erwähnen Wasade et al. ebenfalls den möglichen Benefit-Effekt auf die Anfallsfrequenz bestehend aus dem gemeinsamen Wirken von AEDs sowie iVNS.

Ein erheblicher Confounder unserer und auch vieler anderer iVNS-Studien bestand sicherlich in dem Effekt des Medikamentenregimes auf die Anfallsfrequenz über die Zeit während der Vagusnervstimulation. Viele Veränderungen der Medikationen sowie auch der VNS-Parameter erschwerten eine Analyse der reinen Effektivität des iVNS. Eine langwierigere Titration der Stimulationsparameter und Adjustierungen des Medikamentenregimes könnte bei der Maximierung der Effektivität der iVNS-Therapie über die Zeit helfen, wenn vorherige Studien auch ergeben haben, dass die Veränderung

der Medikation den Outcome des iVNS nicht maßgeblich beeinflusst (García-Navarrete et al., 2013; García-Pallero et al., 2017; Labar, 2004).

Scherrmann et al. (Scherrmann et al., 2001) analysierten ihr Responder-Nicht-Responder-Verhältnis bezüglich der spezifischen antikonvulsiven Medikamente. Sie berichteten, dass Valproat, Oxcarbazepin sowie Primidon ein positives Verhältnis erzeugten. Das Verhältnis war gleich für die Medikamente Carbamazepin, Lamotrigin, Phenobarbital, Phenytoin sowie Topiramate. Bei den Patienten mit Gabapentin- sowie Tiagabin ergab sich ein Verhältnis zugunsten der Nicht-Responder. Aufgrund geringer Patientenzahlen konnte jedoch keine Substanz identifiziert werden, welche die iVNS-Effizienz inhibierte. Darüber hinaus misslang die Evaluation positiver Effekte bezüglich des Zusammenwirkens spezieller Medikamente mit dem iVNS.

Scherrmann et al. konnten in ihrer Studie dennoch Tendenzen bezüglich der Synergie verschiedener Medikamente mit dem iVNS feststellen. Ähnliche Untersuchungen diesbezüglich mit größeren Studienpopulationen wären wünschenswert, um die Effizienz der iVNS-Therapie im Zusammenspiel mit der medikamentösen, antikonvulsiven Therapie verbessern zu können.

4.1.3 Einstellungsparameter

Ein Vergleich der iVNS- Einstellungsparameter Standardstimulationsmodus mit dem Rapid Cycling ergab in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied bezüglich Reduktionen in der Anfallsfrequenz.

George et al. (George et al., 1994) tauschten Patienten, die ursprünglich der Gruppe mit niedriger Stimulation randomisiert zugeteilt wurden, in die Gruppe mit hoher Stimulation, nachdem die ersten drei Monate der Studie beendet waren. Sie berichteten über zunächst weniger gutes Ansprechen auf die niedrigere Stimulation. Diese Patienten erfuhren dann eine verbesserte Effektivität über die Zeit, sobald sie in die Gruppe mit hohen Stimulationsparametern gewechselt hatten - entsprechend der Gruppe, welche von Beginn an hohen Einstellungsparametern ausgesetzt war.

Wasade et al. (Wasade et al., 2015) beobachteten dagegen in ihrer Studie eine signifikante Assoziation ihrer Responder mit einem niedrigeren Output current. Außerdem fanden sie heraus, dass Patienten ohne Rapid Cycling mit höheren Responderraten einhergingen, auch wenn dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war.

Auch Galbarriatu et al. (Galbarriatu et al., 2015) konnten in ihrer Studie keine signifikante Verbesserung der Anfallsfrequenzen bei den Patienten feststellen, welche nicht vom Standardstimulationsmodus profitierten und aufgrund dessen ins Rapid Cycling wechselten.

Scherrmann et al. (Scherrmann et al., 2001) fanden heraus, dass Patienten mit einer Stimulationszeit von 30 Sek einen signifikant besseren Outcome bezüglich der Anfallsfrequenz vorweisen konnten als solche mit einer Stimulationszeit von sieben Sek (Rapid Cycling). Während einer geschlossenen, randomisierten, kontrollierten Studie wurde keine Evidenz für den unterschiedlichen Outcome des initialen Standardmodus vs. der initialen Rapid Cycling-Stimulations-Konditionen gefunden (Scherrmann et al., 2001).

Labar (Labar, 2002) beobachtete in seiner Studie mit einjährigem Follow-Up und gleichbleibender Medikation keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Reduktion der Anfallsfrequenzen bei normaler Einstellungsparameter und dem Rapid Cycling.

Die Ergebnisse unserer Studie lassen sich somit gut in die Ergebnisse der aktuellen Literatur einordnen, die bisher nicht vorhersagen können, welche Stimulationsparameter den bestmöglichen Outcome versprechen und teilweise sogar widersprüchlich sind. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen werden benötigt, um hier eindeutige Aussagen treffen zu können.

4.1.4 Nebenwirkungen

Von unseren 33 befragten iVNS-Nutzern berichteten 28 (84,85%) von Nebenwirkungen unter der Therapie. Mit 55% beklagte über die Hälfte der Patienten das Auftreten von Heiserkeit unter Stimulation. Jeweils sechs der Patienten berichteten von Husten sowie Schluckbeschwerden und drei Personen klagten über ein Hautkribbeln. Jeweils eine Person bemerkte Schmerzen, Übelkeit, Hörveränderungen, Gewichtsveränderungen, Zahnschmerzen, Herzprobleme und das gehäufte Auftreten von Infekten im Rahmen der iVNS-Therapie.

Unsere Ergebnisse bezüglich Nebenwirkungen der iVNS-Therapie stimmen größtenteils mit den Ergebnissen vorheriger publizierter Studien überein. Pakdaman et al. (Pakdaman et al., 2016) berichteten in ihrer Studie ebenfalls von Heiserkeit oder Stimmveränderungen als häufigste Nebenwirkung bei 37-55% ihrer Patienten. Scherrmann et al. (Scherrmann et al., 2011) beobachteten analog vorwiegend das

Auftreten milder Nebenwirkungen. In ihrer Studie traten bei 18% schwere Nebenwirkungen auf, wobei 26% gar keine Nebenwirkungen beklagen. 57% berichteten über leichte Heiserkeit während der Stimulation, 4% über Husten, 2% über leichte Atmungsschwierigkeiten und 4% hatten Probleme beim Schlucken. In der Studie von Carius et al. (Carius et al., 2013) wurden wie in unserer Studie bei 85% der Patienten Nebenwirkungen unter iVNS-Therapie festgestellt. 67,7% klagten über Heiserkeit, 21% über Husten, 10% über Hautkribbeln, 11% über Schluckstörungen, 19% über stimulationsabhängige Atemprobleme sowie 21% über stimulationsabhängige Schmerzen. Auch Uthman et al. (Uthman et al., 2004) analysierten die Nebenwirkungen unter iVNS-Therapie bei 48 Patienten mit zwölf Jahren Follow-Up und berichteten über folgende Ergebnisse: Heiserkeit bei 56%, Parästhesien bei 29%, Dyspnoe bei 27%, Husten bei 23%, Halsschmerzen bei 8%, Kopfschmerzen bei 8%, Hypophonie bei 4%, Stimmbandparalyse bei 4%, Gefühl der Halskonstriktion bei 2%, Bauchschmerzen bei 2%, Kieferschmerzen bei 2%, Doppelbilder bei 2%, Hitzewallungen bei 2% und Unruhe bei 2%. Bei insgesamt 83% präsentierten sich Nebenwirkungen, die größtenteils mit der Zeit verschwanden.

Es wird anhand unserer und auch der Ergebnisse anderer Studien ersichtlich, dass die iVNS-Therapie ein - verglichen mit anderen antiepileptischen Therapiemöglichkeiten - nebenwirkungsarmes Verfahren darstellt. Der Großteil der Nebenwirkungen schwächt außerdem mit der Zeit in seiner Schwere ab, ist nicht lebensgefährlich, wird von den Patienten toleriert und wirkt sich vor allem im Gegensatz zu neuen antiepileptischen Medikamenten nicht negativ auf die Kognition aus (Amar, 2007). Mit rund einer zu erwartenden milden Nebenwirkung pro Person sollte diese einem Therapieversuch bei bisher unkontrollierbarer Anfallssituation in keinem Fall im Wege stehen.

4.1.5 Stimmung, Schlaf und Konzentration

Von unseren 33 befragten iVNS-Patienten berichteten 20%, unter Stimulation eine fröhlichere Stimmung zu verspüren als zuvor. 5,71% gaben an, gereizter zu sein. Während 2,86% von einem besseren Schlaf postoperativ berichteten, beklagten 8,57% eine Verschlechterung. 17,24% unserer iVNS-Patienten gaben an, sich unter Stimulationstherapie besser konzentrieren zu können. Von einer verschlechterten Konzentrationsleistung berichtete niemand.

Wasade et al. (Wasade et al., 2015) analysierten die Anzahl der Patienten, die antidepressive Medikamente einnahmen. Diese erhöhte sich verglichen mit der Situation vor iVNS-Therapie (14% vs. 28%). Depression als verbreitete Komorbidität bei Epilepsiepatienten ist gut bekannt. Die Vagusnervstimulation wird auch zur Depressionsbehandlung eingesetzt und hat sich in Studien diesbezüglich als wirksam erwiesen (Panebianco et al., 2016). Da wir in unserer Studie lediglich die antikonvulsive Medikation erhoben haben, ist es unmöglich zu beurteilen, ob die antidepressive Medikation sich bei den Patienten in unserer Studie möglicherweise auch erhöht hat und somit zu der verbesserten Stimmungslage beigetragen hat. Zusammenhänge bezüglich iVNS, Stimmungslage sowie antidepressiver Medikation sollten in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. Ansonsten fällt es schwer, den iVNS alleine für die stimmungsaufhellende Wirkung verantwortlich zu machen.

Carius et al. (Carius et al., 2013) beobachteten bei 24,19% ihrer Patienten eine Besserung der psychischen Gestimmtheit. Ein Teil der Patienten, bei denen der iVNS keine Verbesserung der Anfallssituation erbrachte, verneinte eine Explantation des Gerätes aufgrund des subjektiv empfundenen positiven Effekts auf ihre Stimmung.

Auch Scherrmann et al. (Scherrmann et al., 2011) beobachteten Verbesserungen der Stimmungslage, gemessen an standardisierten Fragebögen, welche die Patienten vor iVNS-Therapie sowie sechs Monate nach Implantation ausfüllten.

Elger et al. (Elger et al., 2000) berichteten zudem, dass die Effekte des iVNS auf die Stimmungslage ihrer elf Patienten unabhängig von der verbesserten Anfallskontrolle oder von spezifischen Einstellungsparametern waren. Verglichen mit Scherrmann et al. benutzten auch sie standardisierte psychiatrische Rating Skalen und Selbstbeurteilungsfragebögen, die jeweils vier Wochen vor Implantation des iVNS sowie drei und sechs Monate danach erhoben wurden. Signifikante Verbesserungen der Stimmungslage wurden in den meisten Tests bereits nach drei Monaten beobachtet. Es zeigte sich neben einer Reduktion depressiver Symptome bei den Respondern darüber hinaus auch eine Verbesserung der Stimmung bei sechs von acht Nicht-Respondern.

Klinkenberg et al. (Klinkenberg et al., 2012) untersuchten prospektiv ebenfalls den Effekt der invasiven Vagusnervstimulation auf Stimmung sowie Lebensqualität in Abhängigkeit von der Anfallskontrolle. Sie testeten neuropsychologische Variablen sowohl vor Implantation als auch sechs Monate danach. Die Patienten führten Anfallstagebücher. Basierend auf den standardisierten Tests POMS und QOLIE-89 fanden sich signifikante

Verbesserungen sowohl für die Stimmung als auch für die Lebensqualität nach sechsmonatiger Therapie bei der Auswertung von 30 Patienten. Eine signifikante Korrelation dieser Verbesserungen mit der Veränderung der Anfallsfrequenzen zeigte sich nicht. Signifikante Verbesserungen der Kognition fanden sich nicht unter iVNS-Einfluss.

Auch weitere, frühere Studien zeigten keine Evidenz für kognitive Nebenwirkungen durch iVNS-Langzeittherapie bei Epilepsiepatienten (Hoppe et al., 2001). Sackeim et al. (Sackeim et al., 2001) beobachteten sogar kognitive Verbesserungen bei nichtepileptischen depressiven Patienten unter iVNS-Therapie.

Die Ergebnisse mehrerer Studien zeigen folglich eine Verbesserung der Stimmungslage sowie Lebensqualität unter invasiver Vagusnervstimulation unabhängig von dem Einfluss auf die Anfallskontrolle. Somit sind antidepressive Effekte des iVNS sehr wahrscheinlich, welche von großer Bedeutung hinsichtlich der hohen Komorbidität von Gemütszustandsstörungen bei Epilepsiepatienten sind.

In einer doppelblinden Studie untersuchten Dodrill et al. (Dodrill et al., 2001) mittels standardisierter Tests an 160 Patienten mit unkontrollierten partiellen Anfällen kognitive sowie lebensqualitative Effekte des iVNS nach zwölf bis 16 Wochen Therapie. Dabei wurden die Patienten randomisiert in zwei Gruppen, niedrige sowie hohe Stimulationsparametereinstellungen, eingeteilt. Während sich im Vergleich der beiden Gruppen keine kognitiven Veränderungen zeigten, wurden weniger emotionale und psychische Probleme in der Gruppe mit hoher Stimulation, verglichen mit niedriger Stimulation, beobachtet.

In einer prospektiven Studie von Ardesch et al. (Ardesch et al., 2007), die 19 iVNS-Patienten über einen Zeitraum von zwei bis sechs Jahren begleiteten, zeigten sich Reduktionen der durchschnittlichen Anfallsfrequenzen von bis zu 50% nach sechs Jahren. Neun iVNS-Nutzer (47%) berichteten zudem über eine Reduktion der Anfallsschwere sowie der postiktalen Periode.

Während die meisten Studien, welche sich mit Effekten des iVNS auf Stimmung, Lebensqualität, Kognition etc. befassten, validierte Fragebögen verwendeten, benutzten wir einen selbstständig erstellten Fragebogen zur Informationsgewinnung. Dennoch bestätigen unsere Daten die vorhergehenden Studien.

Es wird ersichtlich, dass der iVNS Stimmungslagen unabhängig von der Anfallskontrolle positiv beeinflusst. 17,24% unserer Patienten gaben eine Verbesserung der Konzentration unter iVNS-Therapie an und es gibt Berichte über verbesserte kognitive Leistungen (Sackeim et al., 2001). Es ist somit wichtig, darauf hinzuweisen, dass der Outcome des iVNS nicht alleine an der Wirkung auf die Anfallssituationen bemessen werden kann, sondern dass auch andere Faktoren berücksichtigt werden müssen, die zu einer Verbesserung der Gesamtsituation beitragen könnten.

Fast neun Prozent unserer Patienten bemängelten Schlafstörungen unter Stimulationstherapie. Die Studienlage bezüglich des Zusammenhangs zwischen Schlaf und iVNS-Therapie ist rar. Voges et al. führten eine Studie an Epilepsiepatienten mit einem tiefen Hirnstimulator im Gebiet des anterioren Thalamuskernes durch. In ihrer Studie zeigte sich, dass der Stimulator Schlafstörungen hervorrufen kann und dass diese mit der Stärke der Stimulation korrelieren (Voges et al., 2015). Ähnliche Effekte eines invasiven Vagusnervstimulators auf das Schlafverhalten wären denkbar. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen werden benötigt, um eine sichere Aussage bezüglich der Wirkung des iVNS auf das Schlafverhalten tätigen zu können.

4.1.6 Lebensqualität, Wiederwahl, Einschränkung im Alltag

Unsere Studie ergab eine signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Lebensqualität unter iVNS-Therapie um fast 20%. Fast 60% der iVNS-Nutzer würden sich wiederholt für einen iVNS entscheiden, ständen sie erneut vor der Wahl und lediglich 11,43% fühlten sich im Alltag durch das Gerät eingeschränkt.

Bernstein et al. (Bernstein et al., 2007) analysierten retrospektiv den Effekt der iVNS-Therapie auf den Nutzen medizinischer Services bei 138 Patienten mit therapieresistenter Epilepsie. Sie folgerten, dass es eine statistisch signifikante Reduktion in der Anzahl der Notaufnahmenbesuchen, Hospitalisationen und Länge der Krankenhausaufenthalte (Alexopoulos et al., 2006) nach iVNS-Implantation gab, beginnend innerhalb der ersten drei Monate nach Implantation und sich fortsetzend durch die gesamten Follow-Ups. Die durchschnittliche Zeit in der Klinik, die Patienten im Rahmen ihres epileptischen Leidens aufbrachten, war also signifikant reduziert ($p < 0,001$).

Scherrmann et al. (Scherrmann et al., 2011) referierten, dass in ihrer Studie 56% der Patienten über eine subjektiv empfundene Verbesserung ihrer Lebensqualität berichteten.

McLachlan et al. (McLachlan et al., 2003) befassten sich in ihrer prospektiven Studie mit der Frage, ob die Anfallskontrolle den einzigen zur Lebensqualität unter iVNS-Therapie beitragenden Faktor beisteuert. Sie analysierten den Outcome der iVNS-Therapie bei 26 Patienten nach einem Jahr Therapie bezüglich Anfallsfrequenz, antiepileptischer Medikation sowie der Lebensqualität mithilfe der Nutzung des QOLIE-89 und des ELDQL, zwei standardisierten Fragebögen zur Lebensqualität bei Epilepsiepatienten. Während McLachlan et al. eine Responderrate von 19% sowie eine Reduktion der durchschnittlichen Anfallsfrequenz von 29% erzielten, zeigte sich bei 35% der Patienten keine Auswirkung der Therapie. Bei 43% ließ sich die Anzahl der antikonvulsiven Medikamente unter Stimulation reduzieren. Signifikante Verbesserungen ergaben die Auswertung des QOLIE-89-Score, den 19 Patienten vor sowie nach Therapie vervollständigten, sowie weitere Messgrößen der Lebensqualität (signifikante Verbesserungen der Aufmerksamkeit/Konzentration, Gedächtnis sowie Sprache). ELDQOL Subskalen zeigten eine signifikante Verbesserung der Anfallsschwere. Diese korrelierten nicht mit den Änderungen der Anfallsfrequenzen. 84% berichteten zudem über eine subjektiv empfundene Verbesserung ihrer Gesamtsituation während Therapie.

Chavel et al. (Chavel et al., 2003) analysierten prospektiv den Outcome des iVNS bei 29 Epilepsiepatienten hinsichtlich spezifischer Anfallstypen, Lebensqualität, Depression sowie Angststörungen. Dafür führten sie validierte Tests (QOLIE-89, BAI, BDI) vor Therapiebeginn, nach einem sowie nach zwei Jahren VNS-Nutzung durch. Die Responderraten waren 54% nach zwölf und 61% nach 24 Monaten. Chavel et al. konnten im Gegensatz zu den vorher genannten Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Lebensqualität sowie Depressionen vor und während Therapie ergründen. Jedoch stellten sie fest, dass Responder signifikant weniger Angstsymptome zeigten als Nicht-Responder.

Es zeigt sich sowohl in unserer als auch in obigen Studien, dass der iVNS eine lebensqualitätsverbessernde sowie gesamtsituationsverbessernde Wirkung auf therapieresistente Epilepsiepatienten hat. Diese Verbesserungen gehen nicht zwangsweise mit einer Optimierung der Anfallssituation einher, sodass suggeriert werden kann, dass der iVNS ebenfalls andere zur Lebensqualität beitragenden Variablen maßgeblich positiv beeinflusst. Diese Hypothese wird auch durch unsere Studie unterstützt, in welcher nur 30% von einer Therapie bezogen auf die Anfallsfrequenz profitierten, sich jedoch 60% erneut für das Gerät entscheiden würden. Daher ist es wichtig, Patienten, die bezüglich ihrer epileptischen Situation nicht von dem iVNS

profitieren, nach ihrem Wohlbefinden und einer möglichen Verbesserung von diesem seit Therapiebeginn zu fragen, bevor der iVNS aufgrund mangelnden objektiven Effektes entfernt bzw. deaktiviert wird. Dass sich nur rund elf Prozent der Patienten unserer Studie im Alltag durch das Gerät eingeschränkt fühlten, unterstreicht das Auftreten lediglich weniger sowie milder Nebenwirkungen und die einfache Bedienung des Gerätes.

4.1.7 Schlussfolgerung

An unserem Patientenkollektiv konnte aufgezeigt werden, dass ein großer Teil von einer VNS Therapie profitiert. Dabei kam es nicht zu einer erheblichen Steigerung der Medikamentenanzahl. Mit durchschnittlich einer Nebenwirkung pro Patient kann der iVNS als sehr gut verträglich eingestuft werden, zumal in unserer Studie keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftraten und die am häufigsten vorkommende Nebenwirkung mit der Heiserkeit eine von den Patienten gut tolerierte und hinnehmbare sowie oftmals mit der Zeit sich zurückbildende Einschränkung darstellt. Positive Einflüsse auf die Stimmung und Konzentration wurden bei jeweils fast 20% unserer Patienten beobachtet. Fast 60% würden sich wiederholt für eine invasive VNS-Therapie entscheiden.

Diese Ergebnisse sowie die beachtliche signifikante Steigerung der Lebensqualität aller befragten Patienten um durchschnittlich fast 20% in unserer Studie zeigen, dass der iVNS eine wichtige Therapieoption in der Behandlung der therapieresistenten Epilepsie darstellt und den Patienten auf jeden Fall als Möglichkeit angeboten werden sollte. Weiterhin unklar ist derzeit, wie der genaue Wirkmechanismus der invasiven Vagusnervstimulation ist. Diesen gilt es zu ergründen. Mithilfe dieses Wissens lässt sich vermutlich auch die bisher noch offene Frage beantworten, wer von der Therapie profitiert und wer nicht. Die Beantwortung dieser Fragen ist von großem Interesse, sodass sich die invasive Vagusnervstimulationstherapie als feste Option in der Epilepsitherapie etablieren und therapieresistenten Patienten gezielt geholfen werden kann. Die zum Teil jetzt schon sehr hohen Responderraten auch ohne Kenntnis der genauen Funktionsweise lassen darauf schließen, dass mit der Vagusnervstimulationstherapie und seiner korrekten Anwendung und Verfeinerung seines Mechanismus ein großer sowie bedeutender Fortschritt in der Epilepsitherapie gelingen könnte. Die Möglichkeit der Magnetenutzung könnte zudem einigen Patienten das Gefühl von Kontrolle über ihre Krankheit vermitteln.

4.2 tVNS

Obwohl ein Großteil der Patienten von der invasiven Vagusnervstimulation profitiert, bleibt dennoch ein Teil der Patienten zurück, der einen iVNS implantiert bekam und weder eine verbesserte Anfallssituation noch Lebensqualität oder Stimmung verspürt. Diese Patienten sind dem allgemeinen Operations- sowie Narkoserisiko ausgesetzt und erfahren im schlimmsten Fall bei gleichbleibender bzw. sogar verschlechterter Gesamtsituation lediglich die Nebenwirkungen des iVNS. Insbesondere um diese Fälle zu vermeiden, ist das Herausfinden derjenigen Personen, die von der iVNS-Therapie profitieren, von großer Wichtigkeit. Eine Möglichkeit hierfür könnte der transkutane VNS darstellen. Seine Anwendung erfolgt ohne vorherigen invasiven Eingriff und er kann problemlos abgeschaltet oder entfernt werden. Unsere Ergebnisse mit dem tVNS stellen sich wie folgt in Zusammenschau mit der aktuellen Literatur dar.

4.2.1 Anfallsfrequenz

Bei den zehn der am Epilepsiezentrum Marburg mit einem tVNS behandelten Patienten zeigte sich ein Trend zur Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Anfallsfrequenz. Von durchschnittlich 11,7 Anfällen monatlich existierten unmittelbar nach Gerätenutzung noch 7,46, nach zwei Jahren 6,0 und nach fünf Jahren 4,5. Diese Reduktion ist zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant. Ursächlich ist hierfür vermutlich die zu kleine Anzahl an Patienten (N=10). Ein Drittel der Patienten konnte die Anfälle um 50% und mehr reduzieren und damit als Responder bezeichnet werden. 20% wurden anfallsfrei. Auch die Erhebung der Daten der tVNS-Patienten erfolgte wie bei den iVNS-Patienten durch Analyse der Arztbriefe sowie durch Interviews und Fragebögen mit den Patienten oder Familienangehörigen und Pflegern. Welche Probleme diese Art der Datenerhebung mit sich birgt, wurde bereits erläutert (siehe Kapitel 4.1.1). Eine Objektivierung der subjektiven Angaben bezüglich der Anfallsfrequenzen sowie -typen mittels Video-EEGs ist in zukünftigen Studien anzustreben.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe kann eine Regression zur Mitte nicht ausgeschlossen werden. Da unsere tVNS-Patienten aber alle unter einer langjährigen pharmakoresistenten Epilepsie litten (ca. 22 Jahre), unterstellen wir, dass eine spontane Anfallsreduktion all dieser Patienten unwahrscheinlich ist.

Stefan et al. (Stefan et al., 2012) führten eine Studie mit sieben tVNS-Patienten und einem Follow-Up von neun Monaten unter gleichbleibender Medikation durch. Bei fünf Patienten zeigte sich eine Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Anfallsfrequenz, wobei niemand eine Reduktion der Anfälle um 50% und mehr sowie Anfallsfreiheit erreichte. Die Anfälle wurden per Anfallstagebüchern erhoben. Zur Objektivierung dieser subjektiven Angaben verordneten Stefan et al. jedem Patienten ein Video-EEG von einer Länge von einer Woche vor Therapiebeginn sowie drei Monate nach Therapiebeginn. Durch die Nutzung standardisierter Fragebögen sowie die Objektivierung der Angaben bezüglich der Anfallsfrequenzen können genauere Daten erfasst werden. Die Ergebnisse von Stefan et al. bleiben hinter unseren zurück. Dies könnte der Tatsache verschuldet sein, dass wir unsere Patienten über einen sehr viel längeren Zeitraum beobachtet haben und die optimale Wirkung des tVNS wie die des iVNS in der Langzeittherapie vermutet wird (Aihua et al., 2014).

Aihua et al. (Aihua et al., 2014) teilten in ihrer Studie 60 Patienten in zwei Gruppen auf. In der Therapiegruppe erfolgte die Stimulation in der Ramsay-Hunt-Zone (korrekter Stimulationsort für den tVNS) und in der Kontrollgruppe am Ohr läppchen. Mithilfe von Anfallstagebüchern wurden in der Therapiegruppe signifikant reduzierte durchschnittliche monatliche Anfallsfrequenzen um ca. 40% nach zwölf Monaten im Vergleich zur Baseline beobachtet. Die Medikation blieb über den Therapiezeitraum unverändert. In der Kontrollgruppe fanden sich erhöhte Anfallsfrequenzen um durchschnittlich 0,85%. In unserer Studie zeigte sich eine durchschnittliche Reduktion der monatlichen Anfallsfrequenzen um 61,54% nach fünf Jahren (11,7 Anfälle/Monat präoperativ vs. 4,5 Anfälle/Monat fünf Jahre postoperativ). Nach zwei Jahren wiesen unsere Patienten eine Reduktion von ca. 48,7% (11,7 Anfälle/Monat präoperativ vs. 6,0 Anfälle/Monat zwei Jahre postoperativ) auf. Eine Erhebung der Daten nach zwei sowie fünf Jahren Follow-Up in der Studie von Aihua et al. wäre wünschenswert, um einen optimalen Vergleich der beiden Studien ziehen zu können und um zu prüfen, ob sich, wie bei unseren Patienten, ebenfalls eine Steigerung des Therapieeffekts über den fortschreitenden Therapiezeitraum zeigt. Außerdem wäre eine Erhebung der Responderraten hilfreich. Ein großer Vorteil in der Studie von Aihua et al. ist das Bestehen einer Kontrollgruppe. Mithilfe dieser konnte gezeigt werden, dass die Reduktion der Anfälle wahrscheinlich auf das Gerät und weniger auf einen Placeboeffekt zurückzuführen ist. Eine Aussage diesbezüglich lässt unsere Studie nicht zu.

Bauer et al. (Bauer et al., 2016) verglichen in ihrer prospektiven und randomisierten Doppel-blind-Studie vor allem die 1Hz-Stimulation mit der 25Hz-Stimulation des tVNS bei 76 Patienten, während sie die Medikation während des Follow-Ups von 20 Wochen nicht veränderten. Anfallsfrequenzen wurden per Anfallstagebücher erfasst. Bauer et al. berichteten über Reduktionen der Anfallsfrequenzen um durchschnittlich 2,9% in der 1Hz-Stimulationsgruppe und 23,4% in der 25Hz-Stimulationsgruppe. Eine solche Aufteilung in zwei Gruppen anhand der Stimulationsstärken war uns aufgrund unserer geringen Patientenanzahl nicht möglich. Wie auch bei dem invasiven VNS wäre es jedoch wichtig, herauszufinden, ob stärkere Stimulationsstärken wie bei Bauer et al. mit höheren Reduktionsraten korrelieren. Dafür werden weitere Studien mit größeren Patientenzahlen benötigt.

Unsere Studie lieferte sehr gute Ergebnisse für den tVNS bezüglich Anfallsreduktion sowie -freiheit. Zu beachten ist, dass uns lediglich sehr wenige Patienten zur Verfügung standen. Darüber hinaus waren alle unsere Patienten von einer weniger schweren Epilepsie betroffen und alle in der Lage, den tVNS selbstständig zu benutzen. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen sowie krankeren Patienten werden benötigt, um jegliche Zufallseinflüsse sicher ausschließen zu können. Der Trend unserer und auch die Ergebnisse der anderen Studien lassen jedoch vermuten, dass der tVNS zukünftig eine wichtige Rolle in der Behandlung therapierefraktärer Epilepsie darstellen könnte, da ein Trend zur Anfallsreduktion in jedem Fall ersichtlich wurde.

4.2.2 Medikation

Unsere Studie erlaubte über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg eine Veränderung der Medikation, sowohl in Anzahl als auch Dosierung. Verglichen mit der Situation vor Stimulation konnten wir einen leichten Trend zur Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Medikamentenanzahl pro Person unter Stimulationstherapie feststellen (präoperativ 2,8 Medikamente, nach 0-3 Monaten 2,56 Medikamente, nach zwei Jahren 2,67 Medikamente, nach fünf Jahren 2,5 Medikamente). Ca. einem Zehntel unserer Patienten ist es gelungen, die absolute Medikamentenanzahl zu reduzieren.

Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur konnte leider nicht erfolgen, da es keine vergleichbare tVNS-Studie mit einem Follow-Up von fünf Jahren unter veränderter Medikation gibt. Vergleichbare Studien wurden unter stabilem

Medikamentenregime über kürzere Zeiträume durchgeführt (Aihua et al., 2014; Stefan et al., 2012). Unsere Studie kam der klinischen Realität mit Medikamentenwechseln nahe. Dennoch könnten die Beibehaltung einer gleichbleibenden Medikation sowie auch der Einstellungsparameter - wie auch beim iVNS bereits diskutiert - dabei helfen, die reine Effektivität des tVNS zu beurteilen. Langzeit-Studien mit gleichbleibender Medikation gilt es in Zukunft durchzuführen.

4.2.3 Nebenwirkungen

Von unseren zwölf befragten tVNS-Nutzern beobachteten fünf (41,67%) Nebenwirkungen unter der Therapie. Mit jeweils 25% berichteten die Patienten über Schmerzen sowie Missempfindungen als häufigste Nebenwirkungen. 17% klagten jeweils über das Auftreten von Rötungen, Druckgefühl und Hautläsionen. Alle Nebenwirkungen unserer tVNS-Patienten waren auf die Lokalisation am Ohr beschränkt, welcher der Stimulator aufliegt.

Bauer et al. (Bauer et al., 2016) beobachteten bei ihren Patienten vor allem Kopfschmerzen, Ohrenscherzen, Erythema an der Anwendungsseite, Schwindel, Erschöpfung sowie Übelkeit als Nebenwirkungen unter tVNS-Therapie. Der Großteil der Patienten gab dabei an, die Nebenwirkungen als „mild“ oder „moderat“ wahrzunehmen. Schwere Nebenwirkungen wie Palpitationen, eine Verschlimmerung der Anfälle, Synkopen, schwere Erytheme, eine Vestibularneuritis, ein suspektes Basallzellkarzinom sowie das kombinierte Auftreten von Kopfschmerzen, Erschöpfung und Übelkeit wurden nur in Einzelfällen berichtet. Eine Korrelation dieser Nebenwirkungen mit dem tVNS wurde zudem in einigen Fällen als fraglich bezeichnet. In der 25Hz-Gruppe traten mehr Nebenwirkungen auf als in der 1Hz-Gruppe. An dieser Stelle ist hinzuzufügen, dass die Nebenwirkungen subjektiv von den Patienten berichtet wurden. Wir haben in unserer Studie selbstständig einen Fragebogen erstellt. Die systematische Erfassung der Nebenwirkungen mithilfe eines validierten Fragebogens könnte ein Bias in Zukunft verhindern. In unserer Studie traten lediglich hautbezogene Nebenwirkungen sowie Schmerzen an der Stimulationsstelle auf, die vermutlich viel mehr dem Gerät und weniger der Stimulation an sich verschuldet waren. Es sollte überprüft werden, ob das Auftreten der Nebenwirkungen sowie ihre Schwere von Stimulationsparametern etc. abhängig sind. Letztendlich lässt sich aber festhalten, dass die Nebenwirkungen unter tVNS-Therapie in unserer Studie und auch in der Vergleichsstudie größtenteils harmlos waren und vermutlich von den Patienten gerne in Kauf genommen werden, wenn sich die

Anfallssituation dafür bessert. Mit durchschnittlich einer Nebenwirkung pro Person präsentierte sich der tVNS in unserer Studie als sehr verträglich. Es muss vor allem beachtet werden, dass weder zerebral-toxische noch die Kognition beeinträchtigende Nebenwirkungen auftraten, wie dies häufig der Fall bei neuen antikonvulsiven Medikamenten ist (Amar, 2007).

4.2.4 Stimmung, Schlaf und Konzentration

Von unseren zwölf befragten tVNS-Patienten berichteten 8,33%, unter Stimulation eine fröhlichere Stimmung zu verspüren als zuvor und 16,07% erklärten, dass sie sich unter tVNS-Therapie besser konzentrieren konnten. Auswirkungen des tVNS auf den Schlaf bemerkte niemand.

Stefan et al. (Stefan et al., 2012) untersuchten mithilfe des BDI die Wirkung des tVNS auf die Stimmung. Darüber hinaus analysierten sie das Verhalten kognitiver Variablen wie die des Arbeitsgedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der kognitiven Geschwindigkeit, des verbalen sowie des visuell-räumlichen Gedächtnis. Die Mehrheit der kognitiven Funktionen und auch die Messwerte des BDIs verhielten sich konstant über die Zeit unter tVNS-Therapie.

Aihua et al. (Aihua et al., 2014) berichteten über signifikante Verbesserungen des SAS sowie des SDS nach zwölf Monaten Therapiezeit. Auch der Liverpool Seizure Severity Score (LSSS) zeigte sich signifikant verbessert. Zwei Patienten (6,67%) führten sogar die transkutane Vagusnervstimulation trotz unveränderter Anfallsfrequenz fort, da sie Verbesserungen ihrer Stimmung, ihres Schlafes sowie ihrer Anfallsschwere bemerkten. Vier Patienten (13,33%) berichteten zudem über Verbesserungen ihrer Tagesschläfrigkeit. Im Gegensatz dazu bemerkten drei Patienten (10%) eine verschlechterte Tagesschläfrigkeit unter tVNS, die aber nach Verringerung der Stimulationseinstellungsparameter wieder verschwand. Die Patienten unserer Studie dagegen berichteten von keinen Auswirkungen des tVNS auf das Schlafverhalten. Weitere Studien bezüglich der Korrelation von Schlaf und transkutaner Vagusnervstimulation werden benötigt, um hier eindeutige Aussagen tätigen zu können, da gerade der gesunde Schlaf einen wichtigen Faktor der Lebensqualität darstellt.

Auch Bauer et al. (Bauer et al., 2016) führten mit ihren Patienten den LSSS durch. Darüber hinaus unterzogen sich ihre Patienten dem Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) zur Untersuchung der Stimmungslage sowie den Clinical Global

Impression rating scales for severity (CGI-S) sowie improvement (CGI-I) zur Erhebung subjektiver Parameter bezüglich der Symptomschwere und dem Therapieansprechen. Sie referierten sowohl über Verbesserungen des LSSS, des MADRS als auch des CGI-S bei der Mehrheit der Patienten beider Gruppen.

Sowohl unsere als auch die Vergleichsstudien zeigen, dass sich der tVNS neben einer Verbesserung der Anfallsituation zudem positiv auf die Anfallsschwere, Stimmungslage, Angststörungen sowie auf das subjektiv empfundene Therapieansprechen auswirkten. Während die Vergleichsstudien diese Daten mithilfe standardisierter Tests erhoben haben, erfolgte unsere Durchführung anhand selbst entworfener Fragen. Validierte Tests erhöhen die Vergleichbarkeit von unterschiedlichen Studienergebnissen, weshalb weitere Untersuchungen ebenfalls standardisierte Fragenkataloge verwenden sollten. Dennoch lässt sich sowohl aufgrund unserer als auch aufgrund der Ergebnisse aus validierten Fragebögen feststellen, dass es von großer Wichtigkeit ist, das Outcome des tVNS nicht nur an seinem Effekt auf die Anfallsfrequenzen zu beurteilen. Selbst wenn eine Verbesserung der antiepileptischen Gegebenheiten nicht durch den tVNS erfolgen kann, so kann eine Reduktion der Angst, eine Verbesserung der Stimmung sowie Konzentrationsfähigkeit und vor allem auch das subjektive Gefühl des Patienten einer verbesserten Gesamtsituation die Lebensqualität enorm steigern.

4.2.5 Lebensqualität, Gesamtsituation und Wiederwahl

Unsere Studie zeigte eine signifikante durchschnittliche Verbesserung der Lebensqualität unter tVNS-Therapie um fast 20%. Fast 45% der tVNS-Nutzer würden sich wiederholt für einen tVNS entscheiden, ständen sie erneut vor der Wahl und 16,67% fühlten sich im Alltag durch das Gerät eingeschränkt.

Stefan et al. (Stefan et al., 2012) testeten in ihrer Studie die Wirkung des tVNS auf die Lebensqualität (mittels QOLIE-89) und konnten keine Veränderungen dieser über die Zeit unter tVNS-Therapie beobachten. Bauer et al. (Bauer et al., 2016) berichteten über verbesserte Ergebnisse des QUOLIE-31.

Auch Aihua et al. (Aihua et al., 2014) führten bei ihren Patienten den QOLIE-31 durch und berichteten über signifikante Verbesserungen der Lebensqualität ihrer Therapiegruppe nach zwölf Monaten transkutaner Stimulation. Eine Korrelation der verbesserten Lebensqualität mit der Reduktion von Anfällen zeigte sich nicht. Bauer et

al. (Bauer et al., 2016) berichteten ebenfalls über verbesserte Ergebnisse des QUOLIE-31 sowohl bei den 1Hz- als auch bei den 25Hz- tVNS-Patienten.

Da die Ergebnisse unserer Studie mit denen vorhergehender übereinstimmen, ist davon auszugehen, dass einige Patienten von einer Verbesserung der Lebensqualität unter tVNS Therapie profitieren. Diese scheint, wie auch die Beeinflussung der Stimmung sowie Angststörungen, unabhängig von dem Effekt auf die Anfallsfrequenz zu sein. Zwar wurde in unserer Studie kein validierter Test verwendet, dennoch erhielten wir mit einer Befragung auf der visuellen Analogskala ähnliche Ergebnisse. Wir befragten unsere Patienten im selben Gespräch nach der Höhe ihrer Lebensqualität vor sowie während der tVNS-Therapie. Eine Erhebung der Lebensqualität in einer Sitzung vor Beginn der tVNS-Therapie sowie eine Erhebung in einer zweiten Sitzung während tVNS-Therapie hätte die Angaben objektiviert. Optimalerweise wäre eine Erinnerung der Patienten an ihre zuerst genannte Lebensqualität nicht mehr gegeben gewesen. Unsere Methodik mag die Patienten dazu veranlasst haben, aktuell höhere Werte ihrer Lebensqualität auszuweisen, da sie sich im Moment des Gespräches zu sozial erwünschten Antworten gedrängt fühlten.

Während 50% unserer tVNS-Patienten von dem Gerät anfallsmäßig profitierten, würden sich nur knapp 45% erneut für das Gerät entscheiden. Möglicherweise ist diese Differenz durch eine zu geringe Wirkung des Gerätes auf die Anfallssituation und ein Überwiegen der Nebenwirkungen zu erklären. Vielleicht störten sich einige Patienten aus Schamgefühlen auch daran, das sichtbare Gerät im Ohr zu tragen.

4.2.6 Schlussfolgerung

Unsere Studie sowie auch die Ergebnisse anderer tVNS-Studien zeigen, dass der tVNS sicher ist, gut toleriert wird und praktikabel für eine Langzeittherapie erscheint.

Unsere Studie und auch die vergleichbaren Studien der aktuellen Literatur zeigen, dass der tVNS zu einer Anfallsreduktion bei therapieresistenten Epilepsiepatienten fähig ist. Bisher gibt es wenige Studien zur Therapie mit dem tVNS. Unsere Studie ist unserer Erkenntnis zufolge die erste, die über ein Langzeit-Follow-Up von fünf Jahren berichtete. Der tVNS ist nebenwirkungsarm, und wenn Nebenwirkungen auftreten, sind diese mit hoher Wahrscheinlichkeit sehr tolerabel und mild. In unserer Studie erfuhren 30% unserer Patienten eine Anfallsreduktion von mindestens 50% und 20% wurden sogar anfallsfrei. Nach Fünf Jahren zeigte sich eine durchschnittliche Reduktion der monatlichen

Anfallsfrequenzen um 61,54%. Darüber hinaus hat der tVNS unabhängig von seiner Anfallskontrolle positive Effekte auf die Stimmung und auf die Lebensqualität. Ein großer Vorteil des tVNS gegenüber des iVNS ist der nicht-invasive Einsatz und damit das Ausbleiben möglicher operativer Komplikationen. Es stellt sich die Frage, welches der beiden Geräte, ob iVNS oder tVNS, eine bessere Wirkung zeigt und somit bevorzugt zur Therapie der pharmakoresistenten Epilepsie eingesetzt werden sollte. Dies soll im Folgenden diskutiert werden.

4.3 iVNS vs. tVNS

Unsere Studie war unseres Wissens nach die erste, die das Outcome von iVNS und tVNS gegenüberstellte. In unserer Studie zeigte sich bei beiden Geräten ein Responderanteil von 30%. Mittels Kaplan-Meyer-Analyse ergab sich die Tendenz, dass bis zum 5-Jahres-Follow-Up vor allem die tVNS-Nutzer bis zu 50% weniger Anfälle erlitten als vor der Verschreibung, danach jedoch die iVNS-Nutzer höhere Responder-Raten aufwiesen. Es machte in der Langzeittherapie hinsichtlich der Responderraten somit keinen Unterschied, ob der Patient einen iVNS oder einen tVNS benutzte. Während unsere Patienten mit iVNS keine durchschnittliche Reduktion der monatlichen Anfallsfrequenz zeigten, - wobei diese Ergebnisse nicht den Ergebnissen ähnlicher Studien entsprechen, mögliche Gründe dafür wurden bereits genannt - beobachteten wir bei den tVNS-Patienten einen Trend zur kontinuierlichen Anfallsreduktion. Dieser Trend stimmt mit den Ergebnissen ähnlicher Studien überein. Während ca. 9% unserer iVNS-Nutzer anfallsfrei wurden, gelang dies 20% unserer tVNS-Nutzer. An dieser Stelle ist wiederum zu berücksichtigen, dass die iVNS-Nutzer tendenziell schwerer von der Epilepsie betroffen waren. Eine statistisch signifikante Reduktion der Medikamentenanzahl erfolgte unter keiner der beiden Therapien.

Unsere Auswertung hat ergeben, dass mit einem Anteil von 84,85% unsere iVNS-Patienten deutlich mehr Nebenwirkungen unter Stimulation zeigten als unsere tVNS-Patienten mit einem Anteil von 41,67%. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl an Nebenwirkungen ergab sich jedoch nicht und beide Geräte können mit durchschnittlich einer Nebenwirkung pro Person als sehr gut verträglich angesehen werden. Darüber hinaus ist an dieser Stelle hinzuzufügen, dass sich die Nebenwirkungen unter tVNS-Therapie vermutlich gerätebedingt und nicht stimulationsbedingt waren. Die Nebenwirkungen unter iVNS-Therapie dagegen waren sowohl stimulations- als auch gerätebedingt und wirkten sich mit bspw. Übelkeit, Gewichtsveränderungen,

Herzproblemen sowie dem häufigeren Auftreten von Infekten auch systemisch aus. Die tVNS-Nebenwirkungen unserer Studie zeigten sich ausschließlich lokal begrenzt.

Während sich der iVNS in unserer Studie bei einigen Patienten positiv auf ihre Stimmung sowie Konzentration auswirkte, gelang dem tVNS nur bei halb so vielen Patienten eine Verbesserung der Stimmungslage (20% vs. 8,33%). Die Konzentrationsverbesserung ereignete sich unter beiden Geräten zu etwa gleichen Anteilen. 8,57% der iVNS-Patienten bemerkten jedoch eine Verschlechterung ihres Schlafverhaltens, was von den tVNS-Nutzern niemand bemängelte.

Unter beiden Geräten ereignete sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität um 19% (iVNS) bzw. 18% (tVNS). Während sich von den iVNS-Patienten fast 60% erneut für die Therapie entscheiden würden, belief sich dieser Anteil unter transkutaner Stimulation auf ca. 45%. Mit 16,67% fühlten sich mehr tVNS-Patienten durch das Gerät im Alltag eingeschränkt als durch den iVNS mit 11,43%.

Unsere Untersuchungen haben zudem ergeben, dass sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Auswirkungen auf eine bessere oder verschlechtere Stimmungslage, das Schlafverhalten, die Konzentration, die Gesamtsituation sowie eine Wiederwahl des Gerätes in Abhängigkeit von der Stimulationsart zeigten.

Die Ergebnisse unserer Studie lassen die Aussage zu, dass beide Geräte, sowohl iVNS als auch tVNS, als sicher, gut tolerabel und langzeittherapiegeeignet eingestuft werden können. Beide bewirkten eine Steigerung der Lebensqualität und hatten positive Einflüsse auf Stimmung sowie Konzentration. Letztendlich benötigt die Nutzung des tVNS keinen chirurgischen Eingriff. Chirurgische Komplikationen lassen sich vermeiden und im Fall einer ausbleibenden ausreichenden Wirkung ist auch die Entfernung des Gerätes nichtinvasiv und einfach. Der tVNS ist mit weniger systemischen Nebenwirkungen vergesellschaftet und im Vergleich zum iVNS kosteneffizienter (Assenza et al., 2017).

Jedoch muss an dieser Stelle hinzugefügt werden, dass für die Nutzung des tVNS eine gewisse Selbstständigkeit des Patienten vorausgesetzt wird. Er muss das Gerät zuverlässig jeden Tag für die vereinbarte Zeit tragen. Epilepsien sind oft mit geistigen Retardierungen verbunden. Die Patienten, die für die Nutzung eines tVNS in Frage kommen, sind somit meistens auch weniger schwer betroffen. Dies trifft auch auf unsere Studie zu. Unsere Studienergebnisse beruhen, vor allem, was die Werte für unsere tVNS-Patienten angeht, auf relativ kleinen Patientenzahlen. Ein Vergleich beider Geräte mit standardisierten Mitteln, Video-EEG-Aufzeichnungen zur Objektivierung der Aussagen

bezüglich der Anfallsfrequenzen sowie größeren Patientengruppen inklusive einer Kontrollgruppe werden benötigt. Bei der Nutzung eines tVNS kommt darüber hinaus neben den bisher erwähnten Vorteilen hinzu, dass die Patienten in ihrer Souveränität durch die selbstständige Anwendung sowie Bedienung des Gerätes bestärkt werden. Letztendlich besteht diese auch bei der Anwendung der invasiven Vagusnervstimulation durch die Nutzung des Magneten, ist aber weitaus geringer. Dafür besteht beim iVNS durch die programmierte kontinuierliche Stimulation eine hohe Compliance.

Es sollte für jeden Patienten individuell entschieden werden, ob der Nutzen der Souveränität oder Compliance zu überwiegen hat. Unseren Ergebnissen zufolge und vor allem auch aus Kostengründen sowie dem ausschlaggebenden Grund der nichtinvasiven Behandlungsweise sollte bei therapieresistenten Epilepsiepatienten, bei denen sowohl eine invasive als auch eine transkutane Behandlung möglich wäre, zunächst die transkutane Stimulation ausprobiert werden. Sollte diese ausreichende Wirkung zeigen, ist die Möglichkeit der weiteren, möglicherweise einfacher zu handhabenden, invasiven Stimulation noch immer gegeben. Eine unserer Patientinnen wurde unter transkutaner Vagusnervstimulation anfallsfrei. Sie entschied sich für die Implantation eines invasiven Gerätes. Unter dieser Therapie traten die Anfälle wieder auf. Assenza et al. (Assenza et al., 2017) berichteten über den Fall einer 44-jährigen Frau, die einen invasiven Stimulator besaß und unter diesem schmerzhaft Parästhesien auf der Rückseite ihres linken Unterarms verspürte, sodass eine Explantation des iVNS erfolgen musste. Die Anfallsfrequenz der Frau hatte sich unter Stimulation nicht verändert. Sieben Jahre später erhielt sie einen transkutanen VNS und es traten exakt dieselben Parästhesien wie unter iVNS-Therapie auf. Auch unter der tVNS-Therapie ergab sich keine Verbesserung der Anfallssituation. Assenza et al. kamen folglich zu dem Schluss, dass beide Techniken die gleichen neuronalen Leitungsbahnen stimulieren müssten. Diese These wird darüber hinaus unterstützt durch Bildgebungen, die eine Verringerung des zerebralen Blutflusses in limbischen sowie temporalen Hirnarealen unter beiden Stimulationstechniken demonstrierten (Henry et al., 2004; Kraus et al., 2007). Neurophysiologische Studien bekräftigten dies durch transkranielle, magnetische Stimulationen, in welchen sich zeigte, dass der tVNS sich sehr ähnlich auf die Erregbarkeit des Gehirns auswirkte, wie dies bereits für den iVNS gezeigt wurde (Capone et al., 2015). Einige weitere Wissenschaftler beobachteten sogar eine selektive Steigerung der intrakortikalen Inhibition nach transkutaner Vagusnervstimulation, wie es ebenfalls zuvor für invasive Vagusnervstimulation gezeigt wurde (Di Lazzaro et al., 2004). Die kurz andauernde,

intrakortikale Inhibition ist ein stark mit der Aktivität der GABA-inhibitorischen Schaltung des Motorkortexes assoziiertes Phänomen (Di Lazzaro et al., 2007), sodass vermutet werden kann, dass invasive und transkutane Vagusnervstimulationen eine ähnliche GABAerge, kortikale Aktivität modulieren (Assenza et al., 2017). Auch Tierstudien zeigen ähnliche antikonvulsive Effekte von iVNS und tVNS, wobei die tVNS-Effizienz bisher noch nicht zuverlässig bei therapieresistenten Epilepsiepatienten repliziert werden konnte (He et al., 2013). Unter dem Hintergrund dieser Ergebnisse ist es fraglich, warum unsere Patientin unter tVNS-Therapie anfallsfrei wurde und unter iVNS-Therapie nicht. Um solche offenen Fragen zu klären, ist es von besonderer Bedeutung, den Wirkmechanismus der Vagusnervstimulation zu ergründen.

4.4 Limitationen der Studie

Wir sind uns der Limitationen unserer Studie bewusst. Die Stimulationen wurden weder randomisiert noch kontrolliert durchgeführt. Unsere Studie enthielt nur eine kleine Anzahl an Patienten, welche aus einer inhomogenen Gruppe (fokale sowie generalisierte Epilepsie) bestand. Außerdem benutzten wir selbst erstellte Fragebögen und trauten den Angaben der Arztbriefe bezüglich der Anfallsfrequenzen, welche auf den Berichten von Familienangehörigen sowie Pflegepersonen beruhten. Eine Objektivierung mittels Video-EEG nahmen wir nicht vor. Auch fehlte unserer Studie eine Kontrollgruppe. Unter Berücksichtigung dieser Punkte ist die Durchführung weiterer Studien erwünscht.

Die größte Limitation unserer Studie ist ihr retrospektives Design. Die Follow-Up-Daten bezüglich Anfallsfrequenzen sowie Medikation waren nicht für jeden Patienten zu jedem Zeitpunkt verfügbar. Aus diesem Grund haben wir sowohl die adhärennten Patienten in ihrer Gesamtheit als auch nur die Patienten mit kompletten Follow-Up separat betrachtet. In beiden Populationen fanden sich keine signifikanten Reduktionen bezüglich Anfallsfrequenzen und Medikation, sodass ein systematisches Bias nahezu ausgeschlossen werden kann. Dennoch werden retrospektive Studien stets auch durch ein Selektions-Bias beeinflusst, was bei der Betrachtung der Ergebnisse stets berücksichtigt werden sollte. Die Angaben zu den Anfallsfrequenzen stützen sich auf Patienten- bzw. Angehörigenaussagen und sind grundsätzlich fehleranfällig- eine Limitation, die die Mehrzahl der Studien betrifft, welche Anfallsfrequenzen und Therapieoutcomes analysieren. Video-EEGs zur Objektivierung der Aussagen aus Anfallstagebüchern wären für zukünftige Studien wünschenswert. Die Anfallsfrequenz wurde als ein zusammengesetzter Wert mehrerer verschiedener Anfallsarten (partial, generalisiert,

Absencen...) berichtet und verbot eine Analyse des Verhaltens der einzelnen Subgruppen der Anfallstypen auf die VNS-Therapie. Veränderungen der Stimulationsparameter über die Zeit wurden nicht konsequent notiert, sodass eine Bewertung der Auswirkung von Stimulationsänderungen auf die Anfallsfrequenz verhindert wurde. Auch die Heterogenität der Studienpopulationen kann für nicht randomisierte, vorwiegend retrospektive Untersuchungen nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Limitation des von uns verwendeten Studiendesigns besteht in dem Fehlen einer Kontrollgruppe. Es existierten spärliche Daten bezüglich der Anamnese der Anfallsschwere und -frequenz bei den therapieresistenten Epilepsiepatienten. Ein direkter Vergleich der präoperativen Anfallsfrequenz mit derjenigen zu den verschiedenen Follow-Ups setzt voraus, dass die Anfallsfrequenz über die Zeiträume dazwischen hinweg konstant bleibt. Inkonstante Verläufe können reduzierte Anfallsfrequenzen fälschlicherweise als eine Konsequenz der iVNS-Therapie erklären, wenn die Regression zur Mitte mit der Vorgeschichte der Epilepsie eines Patienten assoziiert wird.

Langzeitbehandlungen mit stabilen Medikamentenregimen sowie Stimulationseinstellungsparametern könnten helfen, das Wissen über die Effektivität des iVNS sowie tVNS über einen längeren Zeitpunkt hinweg zu maximieren. Darüber hinaus könnten die Studien mit größeren Patientenzahlen helfen, einen möglichen Therapie-Synergismus des iVNS und tVNS mit bestimmten AEDs zu ergründen. Weitere Studien sind notwendig, um die Rolle der iVNS- sowie tVNS-Effektivität, der Medikamentenwechsel, den potenziellen Synergismus mit Medikamentenregimes sowie die Regression zur Mitte zu ergründen. Dennoch sind wir der Meinung, dass unsere Studie einen guten Leitfaden für die Beurteilung des Outcomes von iVNS und tVNS sowie für den Vergleich dieser beiden Geräte darstellt. Unsere Studie sollte jedem Kliniker bei der Entscheidung gegen oder für eine Stimulationstherapie helfen. Im Falle einer Entscheidung für die Therapie sollte sie ebenfalls Hilfestellung in der Wahl des Gerätes, ob invasiv oder transkutan, bieten.

5. Zusammenfassung

Weltweit leiden etwa 50 Millionen Menschen unter einer Epilepsie, von denen ein Drittel unter antiepileptischer Medikation nicht anfallsfrei wird. Für diese Patienten besteht die Möglichkeit einer invasiven oder transkutanen Vagusnervstimulation. Ziel unserer Studie war die Analyse sowie Beurteilung des Langzeit-Outcomes der beiden

Stimulationsmöglichkeiten sowie ein Vergleich dieser. Im Rahmen einer retrospektiven Studie mit 34 adhärennten iVNS- sowie zehn adhärennten tVNS-Patienten, welche sich am Epilepsiezentrum Marburg einer Behandlung unterzogen, wurden die benötigten Daten mittels Arztbriefen, Fragebögen sowie Interviews erhoben. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug bei den iVNS-Patienten 60 und bei den tVNS-Patienten 48 Monate. Das maximale Follow-Up wurde bei den iVNS-Nutzern nach zehn Jahren und bei den tVNS-Patienten nach fünf Jahren erhoben. 30% aller Patienten erfuhren unter Therapie eine Reduktion der monatlichen Anfallsfrequenzen um 50% und mehr. 20% der iVNS- sowie 10% der tVNS-Patienten wurden zudem anfallsfrei. Unter iVNS-Therapie wurden mehr Nebenwirkungen beobachtet als unter tVNS-Therapie (84,85% vs. 41,67%). Bei den iVNS-Patienten trat als häufigste Nebenwirkung Heiserkeit auf. Bei den tVNS-Patienten waren, im Gegensatz zum iVNS, lediglich lokale gerätebedingte Nebenwirkungen zu verzeichnen. Beide Geräte konnten mit durchschnittlich einer Nebenwirkung pro Person als sehr gut verträglich eingestuft werden. Unter iVNS-Therapie zeigten sich Verbesserungen der Stimmung und der Konzentration. Auch die tVNS-Nutzer bemerkten teilweise eine verbesserte Stimmung sowie Konzentration, wenn auch zu geringerem Anteil. Beide Stimulationsgeräte bewirkten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität um fast 20%. Wir kamen zu dem Entschluss, dass beide Geräte eine sichere, tolerable sowie effektive Möglichkeit der Behandlung der therapieresistenten Epilepsie Erwachsener darstellen. Bei einem für beide Geräte geeigneten Patienten sollte sich, aufgrund des guten Outcomes für iVNS und tVNS, jedoch zunächst für die transkutane Variante entschieden werden. Diese ist gleichermaßen effektiv, vermeidet jedoch ein chirurgisches Procedere mit sämtlichen Komplikationen und stellt sich zudem als kosteneffizienter dar. Im Falle einer Wirkung der transkutanen Stimulation besteht zusätzlich die weitere Möglichkeit einer Implantation eines invasiven Gerätes. Weitere Forschungsmöglichkeiten sind zum einen die Durchführung von sich anschließenden Vergleichsstudien und zum anderen die Klärung der genauen Funktionsweise der Vagusnervstimulation.

6. Englischsprachige Zusammenfassung: Summary

Approximately 50 million people worldwide suffer from epilepsy. Despite anticonvulsive therapy, one third still experience seizures. For such patients, invasive (iVNS) or transcutaneous (tVNS) vagus nerve stimulation presents a therapeutic option. The aim of our study was to analyze, evaluate and compare the long-term outcome of both treatment

options. Within the framework of a retrospective study that included 34 patients with an invasive vagus nerve stimulator and ten with a transcutaneous vagus nerve stimulator, all of whom were treated at the Marburg Epilepsy Center (Epilepsiezentrum Marburg), the necessary information was collected using medical reports, questionnaires and interviews. iVNS and tVNS patients were treated for a mean of 60 and 48 months, respectively. The maximum follow-up was ten years for individuals with iVNS and five years for those with tVNS. Thirty percent of those treated with vagus nerve stimulation reported a seizure frequency reduction of at least 50%. Another 20% of the patients with iVNS and 10% of the patients with tVNS were observed to be completely free of seizures.

Invasive vagus nerve stimulation was associated with a higher rate of adverse events in comparison to those with transcutaneous vagus nerve stimulation (84,85% vs. 41,67%). The most frequent adverse effect of invasive stimulation was hoarseness. In comparison to invasive stimulation, the patients with transcutaneous stimulators suffered only local side effects resulting from the device. With an average of one side effect per person both treatment options can be perceived as well-tolerated. Under therapy with iVNS our study recorded improvements in mood and concentration. Those with tVNS also reported these effects, although to a lesser degree. Both devices resulted in a significant improvement in the quality of life by 20%. We concluded that both stimulators are a safe, tolerable and effective treatment option for therapy-resistant epilepsy in adults. For those candidates suitable for either the invasive or transcutaneous devices, we would suggest choosing the transcutaneous option. It offers a comparable efficacy and avoids the risk of significant surgical complications. Furthermore, it is more cost-efficient than invasive stimulation. If the impact is positive, the use of an invasive stimulator remains an option. Subsequent research opportunities are for example the implementation of comparatistics and the clarification of the detailed functioning of the vagus nerve stimulation.

IV. Literaturverzeichnis

- Aalbers, Marlien Wilhelmina; Klinkenberg, Sylvia; Rijkers, Kim; Verschuure, Pauline; Kessels, Alfons; Aldenkamp, Albert et al. (2012): The effects of vagus nerve stimulation on pro- and anti-inflammatory cytokines in children with refractory epilepsy. An exploratory study. In: *Neuroimmunomodulation* 19 (6), S. 352–358.
- Aihua, Liu; Lu, Song; Liping, Li; Xiuru, Wang; Hua, Lin; Yuping, Wang (2014): A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmaco-resistant epilepsy. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 39, S. 105–110.
- Alexopoulos, Andreas V.; Kotagal, Prakash; Loddenkemper, Tobias; Hammel, Jeffrey; Bingaman, William E. (2006): Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmaco-resistant epilepsy. In: *Seizure* 15 (7), S. 491–503.
- Amar, Arun Paul (2007): Vagus nerve stimulation for the treatment of intractable epilepsy. In: *Expert review of neurotherapeutics* 7 (12), S. 1763–1773.
- Amar, Arun Paul; Apuzzo, Michael L. J.; Liu, Charles Y. (2008): Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy. Results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. In: *Neurosurgery* 62 Suppl 2, S. 506–513.
- Annegers, J. F.; Coan, S. P.; Hauser, W. A.; Leestma, J.; Duffell, W.; Tarver, B. (1998): Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. In: *Epilepsia* 39 (2), S. 206–212.
- Ardesch, J. J.; Buschman, H. P. J.; Wagener-Schimmel, L. J. J. C.; van der Aa, H. E.; Hageman, G. (2007): Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy. A long-term follow-up study. In: *Seizure* 16 (7), S. 579–585.
- Assenza, Giovanni; Campana, Chiara; Colicchio, Gabriella; Tombini, Mario; Assenza, Federica; Di Pino, Giovanni; Di Lazzaro, Vincenzo (2017): Transcutaneous and invasive vagal nerve stimulations engage the same neural pathways. In-vivo human evidence. In: *Brain stimulation* 10 (4), S. 853–854.
- Bauer, S.; Baier, H.; Baumgartner, C.; Bohlmann, K.; Fauser, S.; Graf, W. et al. (2016): Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-

- Resistant Epilepsy. A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). In: *Brain stimulation* 9 (3), S. 356–363.
- Ben-Menachem, E. (2001): Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. In: *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 18 (5), S. 415–418.
- Ben-Menachem, Elinor; Edrich, Pascal; van Vleymen, Betty; Sander, Josemir W. A. S.; Schmidt, Bernd (2003): Evidence for sustained efficacy of levetiracetam as add-on epilepsy therapy. In: *Epilepsy research* 53 (1-2), S. 57–64.
- Ben-Menachem, E.; Hamberger, A.; Hedner, T.; Hammond, E. J.; Uthman, B. M.; Slater, J. et al. (1995): Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. In: *Epilepsy research* 20 (3), S. 221–227.
- Bernstein, Allan L.; Hess, Terry (2007): Vagus nerve stimulation therapy for pharmaco-resistant epilepsy. Effect on health care utilization. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 10 (1), S. 134–137.
- Bonaz, B.; Picq, C.; Sinniger, V.; Mayol, J. F.; Clarençon, D. (2013): Vagus nerve stimulation. From epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. In: *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 25 (3), S. 208–221.
- Boon, Paul; Vonck, Kristl; van Rijckevorsel, Kenou; El Tahry, Riem; Elger, Christian E.; Mullatti, Nandini et al. (2015): A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. In: *Seizure* 32, S. 52–61.
- Capone, Fioravante; Assenza, Giovanni; Di Pino, Giovanni; Musumeci, Gabriella; Ranieri, Federico; Florio, Lucia et al. (2015): The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cortical excitability. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 122 (5), S. 679–685.
- Carius, A.; Wintermantel, A. (2013): Vagusnervstimulationstherapie bei Epilepsiepatienten. Langzeitoutcome und Nebenwirkungen: eine retrospektive Analyse. In: *Der Nervenarzt* 84 (12), S. 1473–1485.

- Carpenter, Linda L.; Moreno, Francisco A.; Kling, Mitchel A.; Anderson, George M.; Regenold, William T.; Labiner, David M.; Price, Lawrence H. (2004): Effect of vagus nerve stimulation on cerebrospinal fluid monoamine metabolites, norepinephrine, and gamma-aminobutyric acid concentrations in depressed patients. In: *Biological psychiatry* 56 (6), S. 418–426.
- Chavel, Severine M.; Westerveld, Michael; Spencer, Susan (2003): Long-term outcome of vagus nerve stimulation for refractory partial epilepsy. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 4 (3), S. 302–309.
- Dalkilic, Evren Burakgazi (2017): Neurostimulation Devices Used in Treatment of Epilepsy. In: *Current treatment options in neurology* 19 (2), S. 7.
- DeGiorgio, C.; Heck, C.; Bunch, S.; Britton, J.; Green, P.; Lancman, M. et al. (2005): Vagus nerve stimulation for epilepsy. Randomized comparison of three stimulation paradigms. In: *Neurology* 65 (2), S. 317–319.
- DeGiorgio, C. M.; Schachter, S. C.; Handforth, A.; Salinsky, M.; Thompson, J.; Uthman, B. et al. (2000): Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. In: *Epilepsia* 41 (9), S. 1195–1200.
- Di Lazzaro, V.; Oliviero, A.; Pilato, F.; Saturno, E.; Dileone, M.; Meglio, M. et al. (2004): Effects of vagus nerve stimulation on cortical excitability in epileptic patients. In: *Neurology* 62 (12), S. 2310–2312.
- Di Lazzaro, V.; Pilato, F.; Dileone, M.; Profice, P.; Ranieri, F.; Ricci, V. et al. (2007): Segregating two inhibitory circuits in human motor cortex at the level of GABAA receptor subtypes. A TMS study. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 118 (10), S. 2207–2214.
- Dodrill, Carl B.; Morris, George L. (2001): Effects of Vagal Nerve Stimulation on Cognition and Quality of Life in Epilepsy. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 2 (1), S. 46–53.
- Dorr, Adrienne E.; Debonnel, Guy (2006): Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission. In: *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 318 (2), S. 890–898.

- Ekmekçi, Hakan; Kaptan, Hülagu (2017): Vagus Nerve Stimulation. In: Open access Macedonian journal of medical sciences 5 (3), S. 391–394.
- Elger, G.; Hoppe, C.; Falkai, P.; Rush, A. J.; Elger, C. E. (2000): Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. In: Epilepsy research 42 (2-3), S. 203–210.
- Elliott, Robert E.; Morsi, Amr; Kalhorn, Stephen P.; Marcus, Joshua; Sellin, Jonathan; Kang, Matthew et al. (2011a): Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy. Long-term outcomes and predictors of response. In: Epilepsy & behavior : E&B 20 (1), S. 57–63.
- Elliott, Robert E.; Morsi, Amr; Tanweer, Omar; Grobelny, Bartosz; Geller, Eric; Carlson, Chad et al. (2011b): Efficacy of vagus nerve stimulation over time. Review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS 10 years. In: Epilepsy & behavior : E&B 20 (3), S. 478–483.
- Fauser, Susanne; Tumani, Hayrettin (2017): Epilepsy. In: Handbook of clinical neurology 146, S. 259–266.
- Fisher, Robert S.; Acevedo, Carlos; Arzimanoglou, Alexis; Bogacz, Alicia; Cross, J. Helen; Elger, Christian E. et al. (2014): ILAE official report. A practical clinical definition of epilepsy. In: Epilepsia 55 (4), S. 475–482.
- Fisher, Robert S.; Cross, J. Helen; D'Souza, Carol; French, Jacqueline A.; Haut, Sheryl R.; Higurashi, Norimichi et al. (2017): Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. In: Epilepsia 58 (4), S. 531–542.
- Fisher, Robert; Salanova, Vicenta; Witt, Thomas; Worth, Robert; Henry, Thomas; Gross, Robert et al. (2010): Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. In: Epilepsia 51 (5), S. 899–908.
- Forsgren, Lars; Sillanpää, Matti (2012): Natural course of epilepsies. In: Handbook of clinical neurology 108, S. 643–661.
- Franzoni, Emilio; Gentile, Valentina; Colonnelli, Maria Chiara; Brunetto, Daniela; Cecconi, Ilaria; Iero, Luisa et al. (2010): VNS in drug resistant epilepsy. Preliminary report on a small group of patients. In: Italian journal of pediatrics 36, S. 30.

- Freitag, C. M.; May, T. W.; Pfäfflin, M.; König, S.; Rating, D. (2001): Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents. A population-based prospective study in Germany. In: *Epilepsia* 42 (8), S. 979–985.
- Frost, M.; Gates, J.; Helmers, S. L.; Wheless, J. W.; Levisohn, P.; Tardo, C.; Conry, J. A. (2001): Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. In: *Epilepsia* 42 (9), S. 1148–1152.
- Galbarriatu, L.; Pomposo, I.; Aurrecoechea, J.; Marinas, A.; Agúndez, M.; Gómez, J. C. et al. (2015): Vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant epilepsy. A 15-year experience at a single institution. In: *Clinical neurology and neurosurgery* 137, S. 89–93.
- García-Navarrete, Eduardo; Torres, Cristina V.; Gallego, Isabel; Navas, Marta; Pastor, Jesús; Sola, R. G. (2013): Long-term results of vagal nerve stimulation for adults with medication-resistant epilepsy who have been on unchanged antiepileptic medication. In: *Seizure* 22 (1), S. 9–13.
- García-Pallero, María A.; García-Navarrete, Eduardo; Torres, Cristina V.; Pastor, Jesús; Navas, Marta; Sola, R. G. (2017): Effectiveness of vagal nerve stimulation in medication-resistant epilepsy. Comparison between patients with and without medication changes. In: *Acta neurochirurgica* 159 (1), S. 131–136.
- George, R.; Salinsky, M.; Kuzniecky, R.; Rosenfeld, W.; Bergen, D.; Tarver, W. B.; Wernicke, J. F. (1994): Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures. 3. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. In: *Epilepsia* 35 (3), S. 637–643.
- Groves, Duncan A.; Brown, Verity J. (2005): Vagal nerve stimulation. A review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 29 (3), S. 493–500.
- Hauser, W. A. (1994): The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. In: *Epilepsia* 35 Suppl 2, S.1-6.
- Helmers, S. L.; Wheless, J. W.; Frost, M.; Gates, J.; Levisohn, P.; Tardo, C. et al. (2001): Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy. Retrospective study. In: *Journal of child neurology* 16 (11), S. 843–848.

- Henry, Thomas R. (2002): Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. In: *Neurology* 59 (6 Suppl 4), S. S3-14.
- Henry, Thomas R.; Bakay, Roy A. E.; Pennell, Page B.; Epstein, Charles M.; Votaw, John R. (2004): Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy. II. prolonged effects at high and low levels of stimulation. In: *Epilepsia* 45 (9), S. 1064–1070.
- Henry, T. R.; Bakay, R. A.; Votaw, J. R.; Pennell, P. B.; Epstein, C. M.; Faber, T. L. et al. (1998): Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy. I. Acute effects at high and low levels of stimulation. In: *Epilepsia* 39 (9), S. 983–990.
- Herbert, H.; Saper, C. B. (1992): Organization of medullary adrenergic and noradrenergic projections to the periaqueductal gray matter in the rat. In: *The Journal of comparative neurology* 315 (1), S. 34–52.
- Herdt, Veerle de; Boon, Paul; Ceulemans, Bertien; Hauman, Henri; Lagae, Lieven; Legros, Benjamin et al. (2007): Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. A Belgian multicenter study. In: *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 11 (5), S. 261–269.
- Hoppe, C.; Helmstaedter, C.; Scherrmann, J.; Elger, C. E. (2001): No evidence for cognitive side effects after 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 2 (4), S. 351–356.
- Howland, Robert H. (2014): New developments with vagus nerve stimulation therapy. In: *Journal of psychosocial nursing and mental health services* 52 (3), S. 11–14.
- Huf, Roger L.; Mamelak, Adam; Kneedy-Cayem, Kara (2005): Vagus nerve stimulation therapy. 2-year prospective open-label study of 40 subjects with refractory epilepsy and low IQ who are living in long-term care facilities. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 6 (3), S. 417–423.
- Jacoby, Ann; Snape, Dee; Baker, Gus A. (2005): Epilepsy and social identity. The stigma of a chronic neurological disorder. In: *The Lancet Neurology* 4 (3), S. 171–178.

- Klinkenberg, S.; Majoie, H. J. M.; van der Heijden, M. M. A. A.; Rijkers, K.; Leenen, L.; Aldenkamp, A. P. (2012): Vagus nerve stimulation has a positive effect on mood in patients with refractory epilepsy. In: *Clinical neurology and neurosurgery* 114 (4), S. 336–340.
- Krahl, S. E.; Clark, K. B.; Smith, D. C.; Browning, R. A. (1998): Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. In: *Epilepsia* 39 (7), S. 709–714.
- Kraus, T.; Hösl, K.; Kiess, O.; Schanze, A.; Kornhuber, J.; Forster, C. (2007): BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 114 (11), S. 1485–1493.
- Kwan, P.; Brodie, M. J. (2000): Early identification of refractory epilepsy. In: *The New England journal of medicine* 342 (5), S. 314–319.
- Labar, Douglas R. (2002): Antiepileptic drug use during the first 12 months of vagus nerve stimulation therapy. A registry study. In: *Neurology* 59 (6 Suppl 4), S.38-43.
- Labar, Douglas (2004): Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. In: *Seizure* 13 (6), S. 392–398.
- Lotufo, Paulo A.; Valiengo, Leandro; Benseñor, Isabela M.; Brunoni, Andre R. (2012): A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. In: *Epilepsia* 53 (2), S. 272–282.
- McLachlan, Richard S.; Sadler, Mark; Pillay, Neelan; Guberman, Alan; Jones, Michael; Wiebe, Samuel; Schneiderman, Jack (2003): Quality of life after vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. Is seizure control the only contributing factor? In: *European neurology* 50 (1), S. 16–19.
- Marrosu, Francesco; Serra, Alessandra; Maleci, Alberto; Puligheddu, Monica; Biggio, Giovanni; Piga, Mario (2003): Correlation between GABA(A) receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. In: *Epilepsy research* 55 (1-2), S. 59–70.
- Morris, G. L.; Mueller, W. M. (1999): Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. In: *Neurology* 53 (8), S. 1731.

- Murphy, J. V. (1999): Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. In: *The Journal of pediatrics* 134 (5), S. 563–566.
- Oliveira, Tatiana Von Hertwig Fernandes de; Francisco, Alexandre Novicki; Demartini, Zeferino; Stebel, Sergio Leandro (2017): The role of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. In: *Arquivos de neuro-psiquiatria* 75 (9), S. 657–666.
- Panebianco, Mariangela; Zavanone, Chiara; Dupont, Sophie; Restivo, Domenico A.; Pavone, Antonino (2016): Vagus nerve stimulation therapy in partial epilepsy. A review. In: *Acta neurologica Belgica* 116 (3), S. 241–248.
- Patwardhan, R. V.; Stong, B.; Bebin, E. M.; Mathisen, J.; Grabb, P. A. (2000): Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. In: *Neurosurgery* 47 (6), S. 1353-1357.
- Pavlov, Valentin A.; Tracey, Kevin J. (2012): The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism. In: *Nature reviews. Endocrinology* 8 (12), S. 743–754.
- Penry, J. K.; Dean, J. C. (1990): Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans. Preliminary results. In: *Epilepsia* 31 Suppl 2, S.40-43.
- Pohlmann-Eden, Bernd; Beghi, Ettore; Camfield, Carol; Camfield, Peter (2006): The first seizure and its management in adults and children. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 332 (7537), S. 339–342.
- Premchand, Rajendra K.; Sharma, Kamal; Mittal, Sanjay; Monteiro, Rufino; Dixit, Satyajit; Libbus, Imad et al. (2014): Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure. Results of the ANTHEM-HF trial. In: *Journal of cardiac failure* 20 (11), S. 808–816.
- Raedt, Robrecht; Clinckers, Ralph; Mollet, Lies; Vonck, Kristl; El Tahry, Riëm; Wyckhuys, Tine et al. (2011): Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model. In: *Journal of neurochemistry* 117 (3), S. 461–469.

- Rektor, Ivan; Schachter, Steven C.; Arzy, Shahar; Baloyannis, Stavros J.; Bazil, Carl; Brázdil, Milan et al. (2013): Epilepsy, behavior, and art (Epilepsy, Brain, and Mind, part 1). In: *Epilepsy & behavior : E&B* 28 (2), S. 261–282.
- Rush, A. J.; George, M. S.; Sackeim, H. A.; Marangell, L. B.; Husain, M. M.; Giller, C. et al. (2000): Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions. A multicenter study. In: *Biological psychiatry* 47 (4), S. 276–286.
- Sackeim, H. A.; Keilp, J. G.; Rush, A. J.; George, M. S.; Marangell, L. B.; Dormer, J. S. et al. (2001): The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. In: *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology* 14 (1), S. 53–62.
- Scheffer, Ingrid E.; Berkovic, Samuel; Capovilla, Giuseppe; Connolly, Mary B.; French, Jacqueline; Guilhoto, Laura et al. (2017): ILAE classification of the epilepsies. Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. In: *Epilepsia* 58 (4), S. 512–521.
- Scherrmann, J.; Hoppe, C.; Kral, T.; Schramm, J.; Elger, C. E. (2001): Vagus nerve stimulation. Clinical experience in a large patient series. In: *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 18 (5), S. 408–414.
- Schulze-Bonhage, Andreas (2017): Brain stimulation as a neuromodulatory epilepsy therapy. In: *Seizure* 44, S. 169–175.
- Shiozawa, Pedro (2015): Vagus nerve stimulation in neuropsychiatry. Targeting anatomy-based stimulation sites. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 51, S. 18.
- Shin, C.; McNamara, J. O. (1994): Mechanism of epilepsy. In: *Annual review of medicine* 45, S. 379–389.
- Shin, Jung-Hyun; Eom, Tae-Hoon; Kim, Young-Hoon; Chung, Seung-Yun; Lee, In-Goo; Kim, Jung-Min (2017): Comparative analysis of background EEG activity in childhood absence epilepsy during valproate treatment. A standardized, low-resolution, brain electromagnetic tomography (sLORETA) study. In: *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 38 (7), S. 1293–1298.

- Simula, Sakari; Vanninen, Esko; Lehto, Seppo; Hedman, Antti; Pajunen, Pia; Syväne, Mikko; Hartikainen, Juha (2014): Heart rate variability associates with asymptomatic coronary atherosclerosis. In: *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 24 (1), S. 31–37.
- Sprengers, Mathieu; Vonck, Kristl; Carrette, Evelien; Marson, Anthony G.; Boon, Paul (2017): Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 7, S. 13-28.
- Stefan, Hermann; Kreiselmeier, Gernot; Kerling, Frank; Kurzbuch, Katrin; Rauch, Christophe; Heers, Marcel et al. (2012): Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmaco-resistant epilepsies. A proof of concept trial. In: *Epilepsia* 53 (7), S. 115-118.
- St Louis, Erik K.; Rosenfeld, William E.; Bramley, Thomas (2009): Antiepileptic drug monotherapy. The initial approach in epilepsy management. In: *Current neuropharmacology* 7 (2), S. 77–82.
- Tatum, William O.; Vale, Fernando L. (2009): Vagus nerve stimulation and cardiac asystole. In: *Epilepsia* 50 (12), S. 2671–2672.
- Ułamek-Kozioł, Marzena; Pluta, Ryszard; Bogucka-Kocka, Anna; Czuczwar, Stanisław J. (2016): To treat or not to treat drug-refractory epilepsy by the ketogenic diet? That is the question. In: *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM* 23 (4), S. 533–536.
- Uthman, B. M.; Reichl, A. M.; Dean, J. C.; Eisenschenk, S.; Gilmore, R.; Reid, S. et al. (2004): Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. A 12-year observation. In: *Neurology* 63 (6), S. 1124–1126.
- Uthman, B. M.; Wilder, B. J.; Penry, J. K.; Dean, C.; Ramsay, R. E.; Reid, S. A. et al. (1993): Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. In: *Neurology* 43 (7), S. 1338–1345.
- Ventureyra, E. C. (2000): Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept. In: *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 16 (2), S. 101–102.

- van Bockstaele, E. J.; Peoples, J.; Telegan, P. (1999): Efferent projections of the nucleus of the solitary tract to peri-locus coeruleus dendrites in rat brain. Evidence for a monosynaptic pathway. In: *The Journal of comparative neurology* 412 (3), S. 410–428.
- van Janse Rensburg, Dina C.; Ker, James A.; Grant, Catharina C.; Fletcher, Lizelle (2012): Autonomic impairment in rheumatoid arthritis. In: *International journal of rheumatic diseases* 15 (4), S. 419–426.
- Voges, Berthold R.; Schmitt, Friedhelm C.; Hamel, Wolfgang; House, Patrick M.; Kluge, Christian; Moll, Christian K. E.; Stodieck, Stefan R. (2015): Deep brain stimulation of anterior nucleus thalami disrupts sleep in epilepsy patients. In: *Epilepsia* 56 (8), S. 99-103.
- Vonck, Kristl; Thadani, Vijay; Gilbert, Karen; Dedeurwaerdere, Stefanie; Groote, Liesbeth de; Herdt, Veerle de et al. (2004): Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. A transatlantic experience. In: *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 21 (4), S. 283–289.
- Wasade, Vibhangini S.; Schultz, Lonni; Mohanarangan, Karthik; Gaddam, Aryamaan; Schwalb, Jason M.; Spanaki-Varelas, Marianna (2015): Long-term seizure and psychosocial outcomes of vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 53, S. 31–36.
- Yuan, Hsiangkuo; Silberstein, Stephen D. (2016): Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review. Part II. In: *Headache* 56 (2), S. 259–266.
- Yuen, Alan W. C.; Sander, Josemir W. (2017): Can natural ways to stimulate the vagus nerve improve seizure control? In: *Epilepsy & behavior : E&B* 67, S. 105–110.
- Zanchetti, A.; Wang, S. C.; Moruzzi, G. (1952): The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 4 (3), S. 357–361.
- Zhao, Yu Xue; He, Wei; Jing, Xiang Hong; Liu, Jun Ling; Rong, Pei Jing; Ben, Hui et al. (2012): Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation protects endotoxemic rat from lipopolysaccharide-induced inflammation. In: *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* 2012, S. 627023.

V. Anhang

Im Anhang sind die beiden von uns erstellten sowie verwendeten Fragebögen dargestellt.

Fragebogen VNS

Wie kommen Sie mit der Bedienung des VNS-Gerätes zurecht (Benutzung des Magneten etc.)?

→ sehr gut / gut / befriedigend / weniger gut / gar nicht

Hat der Stimulator Ihnen schon einmal Probleme bereitet?

→ ja / nein

Bereitet Ihnen der Stimulator Schmerzen in der Brust?

→ ja / nein

→ wenn ja: stimulationsabhängig / stimulationsunabhängig

Haben Sie seit Beginn der VNS-Therapie Veränderungen im Schlafrhythmus / -verhalten bemerkt?

→ ja / nein /

→ der Schlaf ist seit VNS-Therapie besser / gleichbleibend / schlechter als vor VNS-Therapie

Wie haben Sie sich VOR Beginn der VNS-Therapie nach einem Anfall gefühlt?

Mehrere Ankreuzmöglichkeiten!

→ Ich habe geschlafen / sehr müde / müde / erschöpft / geschwächt / Muskelkater / keine Veränderung zu vor dem Anfall

→ Ich war sofort / nach wenigen Sekunden / nach wenigen Minuten / nach einer halben Stunde und mehr wieder reorientiert

Wie haben Sie sich NACH Beginn der VNS-Therapie nach einem Anfall gefühlt?

Mehrere Ankreuzmöglichkeiten!

→ Ich habe geschlafen / sehr müde / müde / erschöpft / geschwächt / Muskelkater / keine Veränderung zu vor dem Anfall

→ Ich war sofort / nach wenigen Sekunden / nach wenigen Minuten / nach einer halben Stunde und mehr wieder reorientiert

Wie schätzen Sie den Einfluss des Stimulators auf Ihre Stimmungslage ein?

Mehrere Ankreuzmöglichkeiten!

→ Ich fühle mich öfter traurig / öfter fröhlich / gereizter / gelassener / mutiger / inaktiver / aktiver / sozial involvierter / sozial isolierter / keine Veränderung der Stimmung

Nebenwirkungen unter tVNS-Therapie:

Mehrere Ankreuzmöglichkeiten!

→ Heiserkeit / Atmungsprobleme / Schluckbeschwerden / Husten / Schwindel / Erschöpfung / niedrigere Belastbarkeit / Übelkeit / häufiger Infekte / Hautkribbeln / Verdauungsstörungen / Magenprobleme / Tinnitus / Hörveränderungen / Gewichtsveränderungen / Herzprobleme / Zahnschmerzen

→ Gleichgewichtsprobleme / Unruhe / aggressive Gefühle / Reizbarkeit / zitternde Hände / Depression /

→ die Nebenwirkungen treten stimulationsabhängig / stimulationsunabhängig auf

Haben Sie das Gefühl, dass sich Ihre Gesamtsituation seit Beginn der VNS-Therapie verbessert hat?

→ ja / nein

Können Sie sich seit Beginn der VNS-Therapie besser konzentrieren?

→ ja / nein / schlechter

Wie würden Sie Ihre Lebensqualität VOR und NACH VNS-Therapie einschätzen?

Stufe 1 (keine Lebensqualität) – 10 (volle Lebensqualität)

→ vorher: → nachher:

Fühlen Sie sich im Alltag durch den Stimulator eingeschränkt?

→ ja / nein

Wenn Sie noch einmal vor der Entscheidung ständen- Würden Sie sich wiederholt für die VNS-Therapie entscheiden?

→ ja / nein

Fragebogen tVNS

Wie kommen Sie mit der Bedienung des tVNS-Gerätes zurecht?

→ sehr gut / gut / befriedigend / weniger gut / gar nicht

Bereitet das tVNS-Gerät Ihnen Schmerzen am Ohr?

→ ja / nein

→ wenn ja: stimulationsabhängig / stimulationsunabhängig

Haben Sie seit Beginn der tVNS-Therapie Veränderungen im Schlafrhythmus / -verhalten bemerkt?

→ ja / nein /

→ der Schlaf ist seit tVNS-Therapie besser / gleichbleibend / schlechter als vor tVNS-Therapie

Wie haben Sie sich VOR Beginn der tVNS-Therapie nach einem Anfall gefühlt?

Mehrere Ankreuzmöglichkeiten!

→ Ich habe geschlafen / sehr müde / müde / erschöpft / geschwächt / Muskelkater / keine Veränderung zu vor dem Anfall

→ Ich war sofort / nach wenigen Sekunden / nach wenigen Minuten / nach einer halben Stunde und mehr wieder reorientiert

Wie haben Sie sich NACH Beginn der tVNS-Therapie nach einem Anfall gefühlt?

Mehrere Ankreuzmöglichkeiten!

→ Ich habe geschlafen / sehr müde / müde / erschöpft / geschwächt / Muskelkater / keine Veränderung zu vor dem Anfall

→ Ich war sofort / nach wenigen Sekunden / nach wenigen Minuten / nach einer halben Stunde und mehr wieder reorientiert

Wie schätzen Sie den Einfluss des Stimulators auf Ihre Stimmungslage ein?

Mehrere Ankreuzmöglichkeiten!

→ Ich fühle mich öfter traurig / öfter fröhlich / gereizter / gelassener / mutiger / inaktiver / aktiver / sozial involvierter / sozial isolierter / keine Veränderung der Stimmung

Nebenwirkungen unter tVNS-Therapie:

Mehrere Ankreuzmöglichkeiten!

→ Juckreiz / Missempfindungen am Ohr / Schmerzen / Rötungen / Druckstellen / Hautläsionen

→ Kopfschmerzen / Übelkeit / Schwindelgefühl / Tinnitus / Hörveränderungen / Zahnschmerzen / Doppelbilder oder unscharfes Sehen / Gewichtsveränderungen

→ Gleichgewichtsprobleme / Unruhe / aggressive Gefühle / Reizbarkeit / zitternde Hände / Depression

→ die Nebenwirkungen treten stimulationsabhängig / stimulationsunabhängig auf

Haben Sie das Gefühl, dass sich Ihre Gesamtsituation seit Beginn der tVNS-Therapie verbessert hat?

→ ja / nein

Können Sie sich seit Beginn der tVNS-Therapie besser konzentrieren?

→ ja / nein / schlechter

Wie würden Sie Ihre Lebensqualität VOR und NACH tVNS-Therapie einschätzen?

Stufe 1 (keine Lebensqualität) – 10 (volle Lebensqualität)

→ vorher: → nachher:

Fühlen Sie sich im Alltag durch den Stimulator eingeschränkt?

→ ja / nein

Wenn Sie noch einmal vor der Entscheidung ständen- Würden Sie sich wiederholt für die tVNS-Therapie entscheiden?

→ ja / nein

VI. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren aus Marburg:

Adamkiewicz, Adarkwah-Yiadam, Balz, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Becker A., Becker S., Bender, Berger, Bertoune, Bette, Bien, Bösner, Bonaterra, Braun, Brehm, Bücking, Burchert, Cetin, Czubayko, Daut, Decher, del Rey, Dettmeyer, Dietz, Dodel, Donner-Banzhoff, Duda, Eberhart, Fendrich, Feuser, Frink, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Geks, Göbert, Görg, Gress, Grosse, Grundmann, Hegele, Hertl, Hildebrand, Höffken, Hofmann, Holst, Hoyer, Hundt, Jerrentrup, Kalder, Kampmann, Kann, Kanngießer, Kimberger, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Knake, Köhler U., Köhler S., König, Kolb-Niemann, Koolmann, Krieg, Kruse, Kühnert, Leonhardt, Lill, Lohoff, Luster, Mahnken, Maier, Maisner, Milani, Mirow, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oberkircher, Oberwinkler, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Pankuweit, Patrascan, Peter, Peterlein, Pfützner, Plant, Preisig-Müller, Printz, Quint, Reese, Renz, Rost, Rothmund, Ruchholtz, Rust, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schu, Schütz, Schwarz, Seipelt, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sommer, Steininger, Stuck, Suske, Tackenberg, Thieme, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Westermann, Wilhelm, Worzfeld, Wrocklage, Wulf, Zemlin.

VII. Danksagung

Frau Prof. Dr. med. Knake danke ich für ihre ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Sie sorgte stets für eine sehr angenehme Arbeitsatmosphäre und trug mit ihrem immerwährenden freundlichen Auftreten mir gegenüber maßgeblich dazu bei, dass ich Spaß am wissenschaftlichen Arbeiten fand.

Frau Dr. med. Anna Weyand danke ich ebenfalls für ihre andauernde Unterstützung und dafür, dass sie mir beständig ihre Zeit zur Verfügung stellte. Ich freue mich sehr, dass wir auch über die Arbeit hinaus privaten Kontakt pflegten und hoffe, dass dieser auch in Zukunft bestehen bleibt.

Auch Frau Dr. sc. hum. dipl. Psych. Kristina Krause möchte ich für ihren ständigen Beistand danken.

Mein besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Studie in Marburg sowie allen Probanden und Probandinnen, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

Auch möchte ich meiner Freundin Julia Kathinka Nolting sowie meinem Partner Julian Fend denken, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und mir stets jegliche Zweifel nahmen.

Meinen Eltern, meinen Großeltern und meinem Bruder Nicolai möchte ich für ihre Unterstützung und Ermutigung sowohl während dieser Arbeit sowie des gesamten Studiums als auch darüber hinaus danken.