

# Die Vagusnervstimulation bei konservativ therapierefraktärer Epilepsie und Depression

## Vagus nerve stimulation for conservative therapy-refractive epilepsy and depression



Autoren

H Möbius<sup>1,2</sup>, H J Welkoborsky<sup>1,2</sup>

### Institute

- 1 Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, KRH Klinikum Nordstadt, Hannover
- 2 Abt. für HNO-Heilkunde, Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover

### Schlüsselwörter

Epilepsie, Depression, Vagusnervstimulation, responsive Vagusnervstimulation, transkutane Vagusnervstimulation, Lebensqualität, Biomarker, Wirkmechanismus

### Key words

epilepsy, depression, vagus nerve stimulation, responsive vagal nerve stimulation, transcutaneous vagal nerve stimulation, quality of life, biomarker, mechanism of action

### Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2022; 101: S114–S143

DOI 10.1055/a-1660-5591

ISSN 0935-8943

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Dr. Hartmut Möbius  
Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie  
Klinikum Nordstadt des KRH  
Haltenhoffstr. 41  
30167 Hannover  
Deutschland  
hartmut.moebius@krh.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Zahlreiche Studien belegen, dass die Vagusnervstimulation (VNS) eine effiziente indirekte neuromodulatorische Therapie mit intermittierend appliziertem elektrischen Strom darstellt für die medikamentös therapierefraktäre Epilepsie, die nicht epilepsiechirurgisch interveniert werden kann, und die medikamentös therapierefraktäre Depression. Bei der VNS handelt es sich um eine etablierte, Evidenz basierte und in der Langzeit-

betrachtung kosteneffektive Therapie in einem interdisziplinären Gesamtkonzept.

Es existieren Langzeitdaten zu Sicherheit und Verträglichkeit der Methode trotz großer Heterogenität der Patientenkollektive. Stimulationsbedingte Nebenwirkungen wie Heiserkeit, Parästhesien, Husten, Dyspnoe sind abhängig von der Stimulationsstärke und häufig mit fortschreitender Therapiedauer in den Folgejahren rückläufig. Stimulationsbezogene Nebenwirkungen der VNS sind durch Veränderung der Stimulationsparameter gut beeinflussbar. Insgesamt ist die invasive Vagusnervstimulation als sichere und gut verträgliche Therapieoption anzusehen. Für die invasive und transkutane Vagusnervstimulation sind die antiepileptischen und antidepressiven sowie positive kognitive Effekte belegt. Im Gegensatz zu den Medikamenten wirkt sich die VNS nicht negativ auf die Kognition aus. Eine verbesserte Lebensqualität ist in vielen Fällen möglich.

Die iVNS-Therapie hat eine geringe Wahrscheinlichkeit der kompletten Anfallsfreiheit bei fokaler und genetisch generalisierter Epilepsie. Sie ist als palliative Therapie anzusehen, dass heißt, sie führt nicht zur Heilung und erfordert die Fortführung der spezifischen Medikation. Als Wirkprinzip wird eine allgemeine Reduktion neuronaler Exzitabilität betrachtet. Dieser Effekt stellt sich in einer langsamen Wirksamkeitssteigerung zum Teil über Jahre ein. Als Responder zählen Patienten mit einer mindestens 50 %igen Reduktion der Anfallshäufigkeit. In Studien zeigt sich zum Teil in 20 % der Fälle eine Anfallsfreiheit. Derzeit ist es nicht möglich, prätherapeutisch/präoperativ zwischen potentiellen Respondern und Non- Respondern zu differenzieren.

Durch die aktuellen technischen Weiterentwicklungen der VNS zur responsiven VNS Therapy mit Herzraten-basierter-Anfalls-Erkennung (CBSD) reduziert sich neben der Epilepsie-Anfalls-schwere auch das SUDEP-Risiko (sudden unexpected death in epilepsy patients).

Die iVNS kann ein Schlaf-Apnoe-Syndrom verschlechtern und kann neben der engen Zusammenarbeit mit den Schlafmedizinern gegebenenfalls eine nächtliche Therapiepause (z. B. Tag/Nacht-Programmierung) erfordern.

In Auswertung der zahlreichen iVNS-Studien der letzten 2 Jahrzehnte zeigten sich vielfältige positive Effekte auf weitere immunologische, kardiologische und gastroenterologische Erkrankungen, so dass sich je nach zukünftigen Studienergebnissen

zusätzliche Therapieindikationen erwarten lassen. Aktuell ist die Vagusnervstimulation Gegenstand der Forschung in den Bereichen der Psychologie, Immunologie, Kardiologie, sowie Schmerz- oder Plastizitätsforschung mit erhofftem Potenzial zur zukünftigen medizinischen Anwendung.

Neben der invasiven Vagusnervstimulation wurden in den letzten Jahren Geräte zur transdermalen und somit nicht invasiven Vagusnervstimulation entwickelt. Diese haben nach den derzeit zur Verfügung stehenden Daten eine etwas geringere Wirksamkeit hinsichtlich der Verminderung von Anfallsschwere und Anfallsdauer bei der therapierefraktären Epilepsie und eine etwas geringe Wirksamkeit bei der Verbesserung von Symptomen der Depression. Hierzu fehlen in vielen Fällen noch Studien, die eine hohe Evidenz der Wirksamkeit nachweisen. Gleiches gilt für die beschriebenen sonstigen Indikationen wie z. B. Tinnitus, Cephalgien, Magen-Darm-Beschwerden etc. Ein weiterer Nachteil der transkutanen Vagusnervstimulation liegt darin, dass die Stimulatoren vom Patienten aktiv angesetzt werden müssen und somit nur intermittierend wirksam sind, was eine hohe Therapieadhärenz unsicher macht.

## ABSTRACT

Numerous studies confirm that the vagus nerve stimulation (VNS) is an efficient, indirect neuromodulatory therapy with electrically induced current for epilepsy that cannot be treated by epilepsy surgery and is therapy-refractory and for drug therapy-refractory depression. VNS is an established, evidence-based and in the long-term cost-effective therapy in an interdisciplinary overall concept.

Long-term data on the safety and tolerance of the method are available despite the heterogeneity of the patient populations. Stimulation-related side effects like hoarseness, paresthesia, cough or dyspnea depend on the stimulation strength and often decrease with continuing therapy duration in the following years. Stimulation-related side effects of VNS can be well influenced by modifying the stimulation parameters. Overall, the invasive vagus nerve stimulation may be considered as a safe and well-tolerated therapy option.

For invasive and transcutaneous vagus nerve stimulation, antiepileptic and antidepressant as well as positive cognitive effects could be proven. In contrast to drugs, VNS has no negative effect on cognition. In many cases, an improvement of the quality of life is possible.

iVNS therapy has a low probability of complete seizure-freedom in cases of focal and genetically generalized epilepsy. It must be considered as palliative therapy, which means that it does not lead to healing and requires the continuation of specific medication. The functional principle is a general reduction of the neuronal excitability. This effect is achieved by a slow increase of the effectiveness sometimes over several years. Responders are those patients who experience a 50% reduction of the seizure incidence. Some studies even reveal seizure-freedom in 20% of the cases. Currently, it is not possible to differentiate between potential responders and non-responders before therapy/implantation.

The current technical developments of the iVNS generators of the new generation like closed-loop system (cardiac-based seizure detection, CBSD) reduce also the risk for SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy patients), a very rare, lethal complication of epilepsies, beside the seizure severity.

iVNS may deteriorate an existing sleep apnea syndrome and therefore requires possible therapy interruption during nighttime (day-night programming or magnet use) beside the close cooperation with sleep physicians.

The evaluation of the numerous iVNS trials of the past two decades showed multiple positive effects on other immunological, cardiological, and gastroenterological diseases so that additional therapy indications may be expected depending on future study results. Currently, the vagus nerve stimulation is in the focus of research in the disciplines of psychology, immunology, cardiology as well as pain and plasticity research with the desired potential of future medical application.

Beside invasive vagus nerve stimulation with implantation of an IPG and an electrode, also devices for transdermal and thus non-invasive vagus nerve stimulation have been developed during the last years. According to the data that are currently available, they are less effective with regard to the reduction of the seizure severity and duration in cases of therapy-refractory epilepsy and slightly less effective regarding the improvement of depression symptoms. In this context, studies are missing that confirm high evidence of effectiveness. The same is true for the other indications that have been mentioned like tinnitus, cephalgia, gastrointestinal complaints etc. Another disadvantage of transcutaneous vagus nerve stimulation is that the stimulators have to be applied actively by the patients and are not permanently active, in contrast to implanted iVNS therapy systems. So they are only intermittently active; furthermore, the therapy adherence is uncertain.

## Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1	5. Arten der Vagusnervstimulation	7
Abstract	2	5.1. Invasive Vagusnervstimulation (iVNS)	7
1. Einleitung	3	5.1.1. Operationstechnik	7
2. Historie der Vagusnervstimulation	3	5.1.2. Kontraindikationen	9
3. Anatomische Grundlagen des Nervus vagus	4	5.1.3. Mögliche Nebenwirkungen und Risiken	10
4. Neurophysiologische Grundlagen des Wirkmechanismus der Vagusnervstimulation	6	5.1.4. Stimulationsparameter	12
		5.1.4.1. Biomarker: Die iktale Tachykardie	13
		5.2. Nicht-invasive transkutane Vagusnervstimulation (tVNS)	14
		5.2.1. Transkutane aurikuläre Vagusnervstimulation (taVNS)	14

5.2.2.	Transkutane cervicale Vagusnervstimulation (tcVNS)	15
5.2.3.	Perkutane auriculäre VNS (paVNS)	15
6.	Patientenselektion/Prädiktoren für das VNS-Ansprechen	16
7.	Therapieergebnisse und Lebensqualität	16
7.1.	Vagusnervstimulation bei konservativ therapierefraktärer Epilepsie	16
7.2.	Vagusnervstimulation bei chronischer Depression	19
7.3.	Weitere Therapiewirkungen – zukünftige Indikationen?	19
8.	Gesundheitsökonomie: Kosten-Nutzen-Übersicht	20
9.	Invasive Vagusnervstimulation aus interdisziplinärer Sicht – Besonderheiten	21
9.1.	Magnetresonanztherapie (MRT)	21
9.2.	Sonstige Warnhinweise	22
	Danksagung	22
	Literatur	22

## 1. Einleitung

Epilepsie und Depression zählen zu den häufigsten neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen. Weltweit sind etwa 50 Mio. Menschen von einem Epilepsieleiden betroffen [1]. Jeder Mensch hat ein Lebenszeitrisiko von 8 bis 10 %, einen epileptischen Anfall zu erleiden [2]. Jährlich erkranken 50 bis 100 von 100 000 Menschen neu an einer Epilepsie bzw. an einem Epilepsiesyndrom [3]. Nach der Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE) werden epileptische Anfälle in fokale und generalisierte Anfälle sowie in Anfälle mit unbekanntem Ursprung unterteilt [4, 5].

Die Jahresinzidenz der Depression liegt bei ein bis 2 Erkrankungen auf 100 Personen. Das Risiko, im Laufe des Lebens an einer Depression zu erkranken (Lebenszeitprävalenz), liegt bei 16–20 % [6–8]. Die Häufigkeit einer unipolaren Depression in der Allgemeinbevölkerung wird in einem Zeitfenster von 12 Monaten auf 7,7 %, die 12-Monatsprävalenz für eine Major Depression auf 6 % und für eine Dysthymie auf 2 % geschätzt. In Deutschland liegt die Anzahl der Betroffenen bei ca. 6,2 Mio. Menschen, die in einem Zeitraum von 12 Monaten an einer unipolaren Depression erkranken [9].

Die Therapie der Epilepsie und der Depression orientiert sich an den aktuellen Leitlinien. Es existieren verschiedene therapeutische Ansätze. Den zentralen Baustein bilden die medikamentösen Mono- oder Kombinationstherapien.

Im Rahmen der mehrstufigen Therapiekonzepte bestehen bei den konservativ therapierefraktären Verlaufsformen der Epilepsie und der Depression die Möglichkeit chirurgischer Therapieansätze. Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs-Leitlinie Unipolare Depression [9] sowie der S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter [10] (angemeldete Fertigstellung der nachfolgenden S2k-Leitlinie zum 31.12.2021) ist als nichtmedikamentöses somatisches Therapieverfahren die Vagusnervstimulation erwähnt, eine neuromodulatorische Therapie, die eine intermittierende elektrische Stimulation des linken Vagusnervs durch einen programmierbaren Pulsgenerator beinhaltet [11]. (Die S3-Leitlinie Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen Registrierungsnummer: 028–043, Entwicklungsstufe: S3 aus dem Jahr 2013 befindet sich derzeit in Überarbeitung.)

Nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren sind je nach Ätiologie der Depression leitliniengerecht die elektrokonvul-

sive Therapie (EKT), Wachtherapie (Schlafentzugstherapie), Lichttherapie („Phototherapie“), körperliches Training, die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die Vagusnervstimulation (VNS) [9].

Von einer pharmakoresistenten Epilepsie spricht man entsprechend der aktuellen ILAE-Definition nach 2 voneinander erfolglosen Antiepileptika-Therapieversuchen mit adäquater Dosierung und Dauer in Mono- und/oder Kombinationstherapie. Dies trifft auf etwa ein Drittel der Epilepsiepatienten zu [12]. Aus chirurgischer Sicht stehen neben resektiven und nichtresektiven Operationstechniken die Stimulationsverfahren tiefe Hirnstimulation (DBS) und Vagusnervstimulation zur Verfügung.

Während die erstgenannten Interventionen eine neurochirurgische Domäne darstellen, gehört die Implantation eines Vagusnervstimulators inzwischen auch zur Routineversorgung in großen HNO-chirurgischen Zentren. Die Versorgung mit einem implantierbaren Vagusnervstimulator ist immer eine interdisziplinäre Therapie, bei der der HNO-Chirurg für den operativen Part, der Neurologe bzw. Psychiater für die Einstellung des implantierbaren Pulsgenerators (IPG) und für die Therapieüberwachung zuständig ist. Auch wird die Indikation für die Implantation eines Vagusnervstimulators in der Regel durch die behandelnden Neurologen oder Psychiater gestellt.

In Deutschland ist derzeit nur ein implantierbares System, das System VNS Therapy der Firma Liva Nova Deutschland GmbH, München, erhältlich.

Seit nunmehr 30 Jahren ist die VNS Therapy (LivaNova PLC) in vielen Ländern der Erde zur Zusatzbehandlung von Epilepsien und Depressionen zugelassen, und seitdem kam sie weltweit bei mehr als 130 000 Patienten zur Anwendung (Stand August 2021).

## 2. Historie der Vagusnervstimulation

Seit dem Ende des 19. Jahrhunderts versuchten Neurowissenschaftler, Methoden zur Stimulation des Gehirns zu entwickeln. Der amerikanische Neurologe James Corning präsentierte 1882 mit seiner „carotid fork“ ein Verfahren zur Behandlung von Krampfanfällen durch mechanische Kompression der Karotiden (*Arteria carotis communis*), da man damals vermutete, die Ursache einer Epilepsie seien Störungen im zerebralen Blutfluss. Später kombinierte Corning diese Methode sogar mit transkutaner elektrischer Stimulation des Vagusnervs [13]. Mitte des 20. Jahrhunderts folgten zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen. Zanchetti und Mitarbeiter entdeckten 1952 mittels Epilepsie-Modellen an Katzen, dass eine Vagusnervstimulation Strychnin-induzierte epileptische Spikes blockieren kann [14]. Weitere tierexperimentelle Studien an Katze, Hund und Affe zeigten grundlegende Zusammenhänge zwischen einer Vagusnervstimulation und EEG-Veränderungen sowie deren Einfluss auf Krampfanfälle [15, 16].

Die Erkenntnisse aus der Vielzahl an Tierexperimenten zur Wirkung der Vagusnervstimulation und der induzierten Änderungen von Hirnaktivitäten führten zu Tierexperimenten mit dem Ziel, über eine Vagusnervstimulation gezielt Krampfanfälle zu durchbrechen [17–19].

1992 beobachtete Zabara, dass bei Hunden experimentell induzierte Anfälle durch VNS unterbrochen werden konnten [20]. Die Entdeckung der antikonvulsiven Wirkung in den vielversprechenden präklinischen Studien führte zur Weiterentwicklung der VNS

für die klinische Anwendung der Vagusnervstimulation als Behandlungsmöglichkeit von Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie. Penry und Dean [21], Rutecki [22] und Uthman [23] führten 1988 erstmals den therapeutischen Gebrauch der VNS im Rahmen der Behandlung von Epilepsiepatienten ein.

#### Meilensteine der Implantation von Vagusnervstimulatoren:

1988	Erste Implantation am Patienten bei Epilepsie J. Kiffin Penry; Bowman Gray School of Medicine (North Carolina) [21]
1988–1996	Studienprogramm, Epilepsie (E-01 – E-05; 454 Patienten) [24]
1994	CE Zertifizierung Epilepsie
1997	FDA Zulassung Epilepsie
2000	Pilot-Studie, Epilepsie (Early Observation Mood Improvement) [25]
2000	Studienprogramm, Depression (D-01 & D-03) [26–28]
2001	CE Zertifizierung Depression (Europa & Kanada)
2005	FDA Zulassung Depression
2007	weiterführende klinische Studien, Depression (D-21; D-23; Medicare, RESTORE, RECOVER) [29–30]
Seit 2015	Kommerzialisierung „VNS bei Depression“ weltweit

Seit Mitte der 1990er Jahre wird die VNS in Europa (1994) und in den USA (1997) zur Behandlung therapieresistenter Epilepsien eingesetzt. Seit Anfang der 2000er findet die VNS in den USA, Kanada und Europa (Deutschland 2001) auch zur Behandlung der Depression Anwendung [31, 32].

Im Jahr 2015 erhielt die Vagusnervstimulation in Europa die Genehmigung zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (CHF). In einer Studie mit 60 herzinsuffizienten Patienten konnte eine signifikante Verbesserung einiger Herzparameter gezeigt werden [33].

Außerhalb der USA ist die invasive Vagusnervstimulation (VNS Therapy) aktuell zugelassen als Zusatztherapie der Epilepsie zur Reduzierung der Häufigkeit von Anfällen bei pharmako-resistenten Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder bei Patienten mit generalisierten Anfällen [34, 35]. Es liegt hierbei keine Altersbeschränkung vor.

Im Rahmen der Depressionsbehandlung ist die VNS Therapy indiziert zur Behandlung chronischer oder wiederkehrender Depressionen bei Patienten, die sich in einer behandlungsresistenten oder behandlungsintoleranten Episode einer Major Depression befinden [35].

Gegenüber den Interventionen im Rahmen einer resektiven Epilepsiechirurgie hat die Stimulationstherapie mit der invasiven Vagusnervstimulation den großen Vorteil der Reversibilität [5].

Zur Behandlung der Epilepsie und Depression mittels Vagusnervstimulation existieren aktuell (Stand August 2021) in den Datenbanken mehr als 1300 peer-reviewed Publikationen (► **Tab. 1**), darunter 12 Grundlagen-/Zulassungsstudien.

Neben der invasiven Form der Vagusnervstimulation (VNS Therapy) erfolgte die Entwicklung von nicht-invasiven transkutanen Stimulationsverfahren. Im Jahr 2010 wurden die ersten transkutanen Vagusstimulatoren (tvNS) zum Einsatz im Bereich der Ohrmuschel (Ramus auricularis) in Europa zugelassen, zunächst zur Therapie der Epilepsie und der Depression [28], seit 2012 besteht auch eine Zulassung zur Schmerztherapie [36].

► **Tab. 1** Anzahl von publizierten Arbeiten zur VNS bei Depressionen und bei der therapierefraktären Epilepsie (Quelle: www.ncbi.nlm.gov, Abfrage August 2021).

Primärfokus	Anzahl der Publikationen
Effektivität	> 500
Sicherheit	> 150
Handhabung	> 30
Ökonomie	> 15
Wirkmechanismus	> 250
Review-Artikel	> 50

### 3. Anatomische Grundlagen des Nervus vagus

Der Vagusnerv (VN), auch X. Hirnnerv, ist paarig angelegt und breitet sich als längster der Hirnnerven vom Kopf bis zur Bauchhöhle aus. Er führt neben somato- und visceroefferenten (= parasympathischen) auch somato- und viscerafferente Fasern sowie sensorische Fasern für den hintersten Zungenabschnitt [37]. Einzelne afferente sensible Fasern entstammen der Concha des Ohres [38]. Der Nervus vagus ist der parasympathische Hauptnerv des autonomen Nervensystems (ANS) [39].

Der Vagusnerv innerviert die folgenden Organe: Herz, Atemwege und Lunge, Speiseröhre, Magen, Leber, Bauchspeicheldrüse, Gastrointestinaltrakt und Nieren [40–43].

Der Nervus vagus tritt aus dem Sulcus lateralis posterior der Medulla oblongata zwischen der Olive und dem Fasciculus cuneatus/gracilis hervor [44] und verlässt den Schädel gemeinsam mit dem Nervus glossopharyngeus (IX. Hirnnerv) und Nervus accessorius (XI. Hirnnerv) durch das Foramen jugulare [37]. Ihm sind 4 Hirnnervenkerne zugehörig: der Nucleus tractus solitarius (NTS), der Nucleus spinalis nervi trigemini, der Nucleus dorsalis nervi vagi sowie der Nucleus ambiguus [45]. Im zervikalen Bereich liegt der Vagusnerv tief in der Halsgefäßscheide zwischen der Arteria carotis und der Vena jugularis interna und verläuft nach kaudal rechts- und linksseitig der Trachea mit nachfolgendem komplexen abdominopelvinen Verlauf [46].

Cervical führt der Nerv ca. 80 % afferente und 20 % efferente Fasern [47]. Der Vagusnerv stellt einen gemischten Nerven dar und besteht im zervikalen Bereich aus ca. 10 bis 15 einzelnen Nervenfaserbündeln [48–50].

Durch systematische funktionelle Untersuchungen konnten die Neuronen des Vagusnervs in A-, B- und C-Fasern unterteilt werden [51]. Die A-Fasern (einschließlich A $\alpha$ , A $\beta$  und A $\delta$ ) bestehen aus myelinisierten somatischen afferenten und efferenten Neuronen mit Durchmessern von 1 bis 22 Mikrometern ( $\mu$ m) und Leitungsgeschwindigkeiten von 5 bis 120 Metern pro Sekunde (m/s). Die B-Fasern sind mäßig myelinisiert, efferent und hauptsächlich präganglionäre autonome Fasern mit einem Durchmesser von 3  $\mu$ m und Leitungsgeschwindigkeiten von 3 bis 15 m/s. Die myelinisierten A- und B-Fasern bilden etwa 20 % der Neuronen des Vagusnervs. Die etwa 80 % unmyelinisierten C-Fasern sind nachweislich nicht an der antikonvulsiven Wirkung der VNS Therapie beteiligt [52] sondern sie benötigen einen 10 - 100fach höheren Erregungsstrom bei elek-

trischer Stimulation (s. Kap. 5.1.4.) und sind wahrscheinlich verantwortlich für die Schmerzübertragung [5].

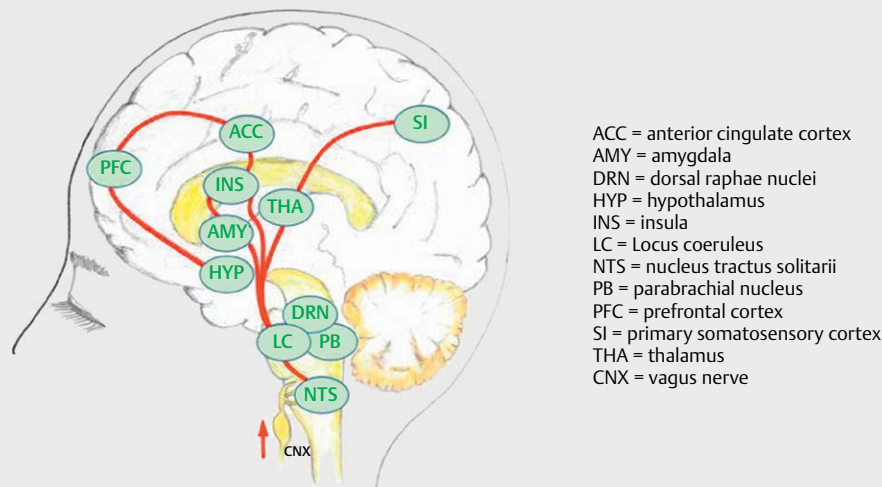
Die sensorischen afferenten Fasern mit Zellkörper im Ganglion inferius (früher: Ganglion nodosum) verschalten im Nucleus tractus solitarius (NTS) und projizieren zu unterschiedlichen Hirnregionen [53–57] (► **Abb. 1** und **2**). Sie übermitteln Schmerz-, Temperatur- und Berührungsempfindungen [58, 59]. Nicht-schmerzhaft viszerale Reize werden über parasympathische Fasern übermittelt [60], während viszerale Schmerzreize über sympathische Fasern weitergeleitet werden [61].

Eintreffende sensorische Informationen vom NTS werden über 3 Hauptwege zum Rest des Gehirns geleitet: 1) über eine autonome Feedbackschleife, 2) über direkte Projektionen zur Formatio reticularis in der Medulla oblongata und 3) über aufsteigende Projektionen über den Nucleus parabrachialis (PB) und Locus coeruleus

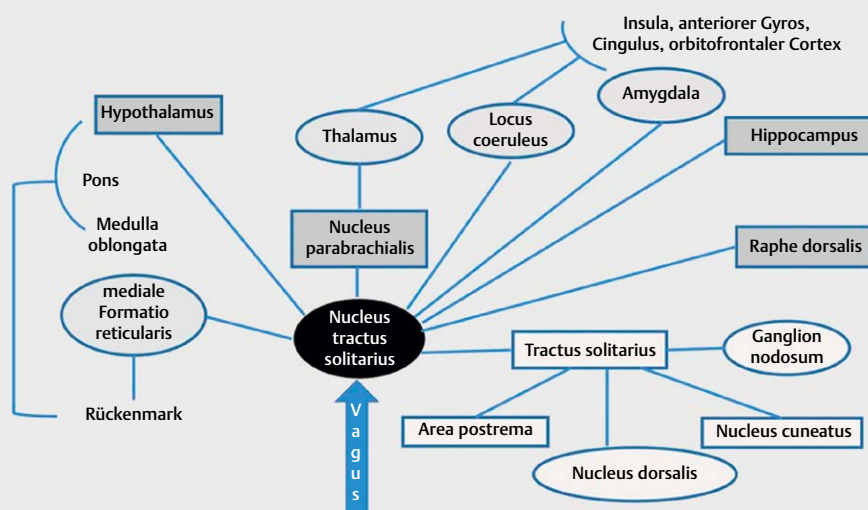
(LC) zum Vorderhirn [63, 64]. Durch die multiplen parabrachialen Reflexprojektionen kann der NTS respiratorische Aktivitäten sowie die Schmerzmodulation beeinflussen.

Über die Projektionen des NTS zur Amygdala erhält der NTS direkten Zugang zum amygdala-hippokampus-entorhinalen Kortex des limbischen Systems, welches den Ort darstellt, der am häufigsten komplex-partielle Anfälle generiert [5].

Nucleus parabrachialis (PB) und Locus coeruleus (LC) projizieren direkt zu Schlüsselstrukturen des limbischen Systems, die bei der Verarbeitung von Affekten und der emotionalen Bewertung von Informationen eine wichtige Rolle spielen (Hypothalamus, bestimmte thalamische Regionen, Inselregion, orbitofrontaler und präfrontaler Kortex, Amygdala und Stria terminalis) [66]. Die funktionelle Bedeutung dieser Verbindungen des Vagusnervs zum Hirnstamm und zum limbischen System wurde vielfach beschrieben [67–71].



► **Abb. 1** Anatomische Verbindungen des Nervus vagus 1: Mit freundlicher Genehmigung von S. Fetzer, LivaNova 2021, modifiziert nach Hachem et al. 2018 [62].



► **Abb. 2** Anatomische Verbindungen des Nervus vagus 2, Zeichnung Möbius 2021 nach Rush et al. 2002 [65].



Der Vagusnerv enthält somatische und viszerale Afferenzen sowie Efferenzen. Die **efferenten** Fasern entspringen hauptsächlich aus dem in der Medulla oblongata lokalisierten [72] motorischen 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 [31, 44] sowie der Stimmbänder [72]. Der Vagus-NTS-Parabrachialkerne-Weg ist unter anderem bei der Verarbeitung pulmonaler Informationen beteiligt, weshalb veränderte vagale sensorische Inputs in dieses System während der Vagusnervstimulation gelegentlich zu einer subjektiv empfundenen Dyspnoe führen kann, jedoch ohne nachweisbare Veränderungen der pulmonalen Parameter [5].

Die vagalen parasympathischen Efferenzen führen zu Neuronen, welche sich in parasympathischen Ganglien befinden. Diese Ganglien sind in der Nähe der Zielorgane anzutreffen. Die Vagusnerven sind asymmetrisch in Bezug auf die kardiale Innervation. Der linke Vagusnerv enthält mehr der parasympathischen Fasern, die v. a. die Ventrikel und den AV-Knoten innervieren, und der rechte Vagusnerv enthält mehr Fasern, die vorzugsweise die kardialen Vorhöfe [72] sowie den Sinusknoten innervieren. Verschiedene tierexperimentelle Studien bestätigten den rechtsseitig stärkeren kardialen Effekt [73, 74].

Daher wird bei der invasiven Vagusnervstimulation die Nutzung des linken Vagusnervs gegenüber dem rechten bevorzugt, um kardiale Nebeneffekte wie Arrhythmien zu vermeiden [31, 44].

Die **afferenten** Fasern entspringen hauptsächlich 2 parasympathischen Ganglien nahe der Schädelbasis [72]. 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 [31, 44], dem Nucleus dorsalis nervi vagi und dem Nucleus ambiguus [72].

Für die **sensible** Innervation von Teilen der Ohrmuschel und der Gehörgangshinterwand ist der R. auricularis nervi vagi (Synonym Arnold's Nerv) verantwortlich. Dies hat Bedeutung für den Therapieansatz der nichtinvasiven VNS. Auch der Arnold-Reflex, ein unwillkürlicher Hustenreflex durch Stimulation des R. auricularis nervi vagi z. B. bei mechanischer Manipulation, wird hierdurch ausgelöst [75]. Der Arnold's Nerv verläuft vom Ganglion superius kurz oberhalb des Foramen jugulare durch ein knöchernes Ostium in das Felsenbein und mit dem N. facialis im Canalis nervi facialis. Er tritt aus der tympanomastoidalen Fissur oberhalb des Foramen styloideum aus und spaltet sich auf zu Fasern für die Gehörgangshinterwand und für Teile der Ohrmuschel (siehe Kapitel 5.2.) [75–77]. Zentral hat der R. auricularis nervi vagi über das Ganglion superius Verbindungen zum Hirnstamm, insbesondere zum NTS [78].

## 4. Neurophysiologische Grundlagen des Wirkmechanismus der Vagusnervstimulation

In den Synapsen der vagalen Afferenzen finden sich exzitatorische (Glutamat und Aspartat) und inhibitorische (GABA) Neurotransmitter sowie Acetylcholin und eine große Auswahl an Neuropeptiden.

Über den Nucleus tractus solitarius werden die vagalen Afferenzen zu noradrenergen sowie serotonergen neuromodulatorischen

Systemen im Gehirn und Rückenmark projiziert. Im Locus coeruleus befindet sich die höchste Dichte an noradrenergen Neuronen im Gehirn. Damit sorgt der LC für eine weitreichende noradrenerge Innervation des gesamten Kortex, Diencephalons und vieler anderer Hirnstrukturen. Im Gegensatz zu dem morphologisch klar abgegrenzten LC sind die Raphekerne in der Formatio reticularis diffus verteilt. Sie stellen die Hauptquelle für Serotonin dar und bewirken eine weitreichende serotonerge Innervation des gesamten Kortex, des Diencephalons und anderer Hirnstrukturen [5].

Vagus - Locus coeruleus- und Vagus - Raphekerne-Interaktionen sind somit potenziell passend zum Mechanismus der invasiven Vagusnervstimulation, da Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin unter anderem antikonvulsive und antidepressive Effekte ausüben [5].

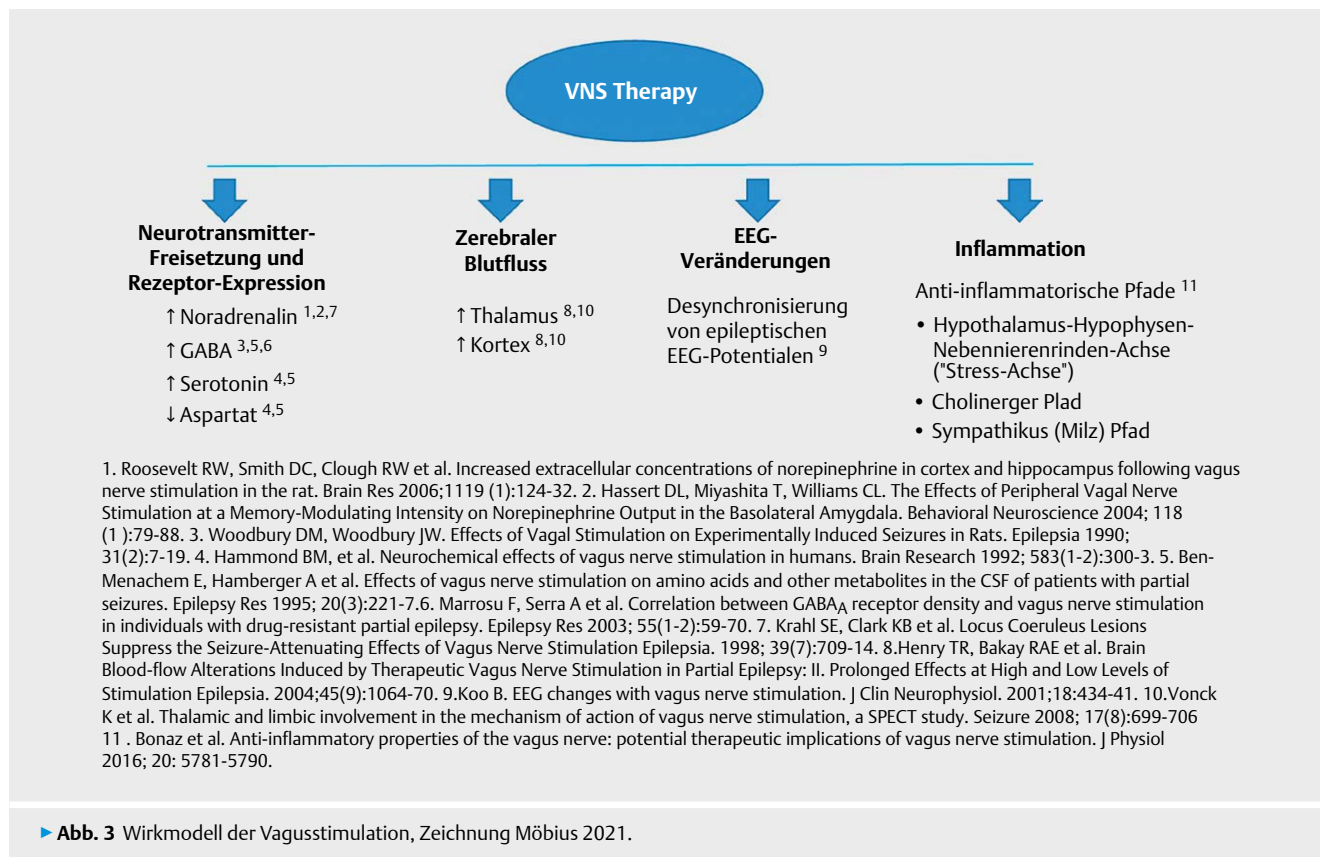
Walker und Mitarbeiter zeigten experimentell die zentrale Rolle des NTS bei dem antikonvulsiven Effekt der invasiven VNS. Der Anstieg von GABA und die Abnahme der Glutamat-Konzentration mit nachfolgender Aktivitätsabnahme im NTS wirkten antikonvulsiv [79]. In einem Modell limbischer Anfälle bei Ratten belegten Raedt und Mitarbeiter, dass der antikonvulsive Effekt der VNS durch die Erhöhung der Ausschüttung von Noradrenalin im Hippocampus erfolgt; es zeigte sich eine Korrelation zwischen Noradrenalin-Konzentration und antikonvulsivem Effekt [38, 80].

Die Affekt-modulierende Funktion des limbischen Systems ist zunehmend Forschungsgebiet bei der Indikation Depression. Mit modernen bildgebenden Verfahren (fMRT; PET; SPECT; MEG) wurde vielfach der physiologische Einfluss der Vagusnervstimulation auf diese und höhere Hirnstrukturen untersucht, wodurch der Wirkmechanismus dieser Therapie zunehmend transparenter wird [81–85].

Zusammengefasst werden Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin unter anderem auch antikonvulsive und stimmungsaufhellende Effekte zugesprochen.

Zwei Hauptfunktionen des Nervus vagus sind Sprechen und Schlucken, vermittelt über spezielle viszerale efferente Fasern, die dem Nucleus ambiguus entspringen [58, 59]. Der Nervus laryngeus recurrens beinhaltet ebenfalls solche speziellen Fasern und versorgt die Adduktoren und Abduktoren des Larynx [86], eine Voraussetzung, um grobe Laute in differenzierte Sprache zu formen [59]. Dies könnte die temporären Stimmirritationen während der aktiven Stimulationsphase der VNS Therapie erklären. Somatosensorische thalamische Neuronen projizieren sich auf den inferioren postzentralen Gyrus und den inferioren parietalen Lappen. Vago-trigemino-thalamokortikale Prozesse vermitteln laryngeale und pharyngeale Empfindungen [5].

Der Vagusnerv ist zudem ein sehr bedeutender Bestandteil bei der Bekämpfung von chronischen Entzündungsprozessen im Körper. Hier besteht eine bidirektionale Kommunikation zwischen Gehirn und Magen-Darm-Trakt. Die entzündungshemmende Rolle des Vagusnervs erfolgt entweder durch vagale Afferenzen mittels der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse („Stressachse“) oder vagale Efferenzen, die auf den cholinergen entzündungshemmenden Weg abzielen und über die Blockade der Freisetzung von Entzündungsmediatoren durch Makrophagen, wie dem Tumornekrosefaktor (TNF $\alpha$ ) wirken. Die Neuroimmunologie ist folglich ein junges, aufstrebendes Forschungsgebiet für die Anwendung der VNS Therapy [87–89]. Aus all diesen vagalen Funktionen ergibt sich das nachfolgende Wirkmodell einer Vagusstimulation (► **Abb. 3**).



Eine verbesserte Tages-Wachsamkeit unter VNS resultiert durch eine verbesserte retikuläre aktivierende Systemfunktion, obwohl der Mechanismus der Veränderungen durch invasive Vagusnervstimulation bisher weitgehend unklar ist [72].

## 5. Arten der Vagusnervstimulation

Die Vagusnervstimulation ist als nichtmedikamentöses somatisches Therapieverfahren eine neuromodulatorische Therapie, die eine intermittierende elektrische Stimulation des linken Vagusnervs durch einen (programmierbaren) Pulsgenerator beinhaltet.

Generell kann zwischen verschiedenen Arten der Vagusnervstimulatoren unterschieden werden:

- der operativ zu implantierende (= invasive) Vagusnervstimulator (iVNS bzw. VNS Therapy),
- der nicht-invasive transkutane auriculäre und cervicale Vagusnervstimulator (taVNS und tcVNS).

### 5.1. Invasive Vagusnervstimulation (iVNS)

In der invasiven VNS Therapy wird der batteriebetriebene Generator (aktuelles Modell: Sentiva) und die Stimulationselektrode während einer ca. 1–2stündigen Operation implantiert. Nach abgeschlossener Wundheilung (ca. 14 Tage) wird die elektrische Stimulation (und damit die Therapie) begonnen. Dabei werden die zum Gehirn führenden Nervenfasern des linken Nervus vagus mit schwachen elektrischen Impulsen depolarisiert und nachfolgend Aktionspotenziale ausgelöst. Über die Afferenzen führt dies zu vielfältigen physiologischen und strukturellen Auswirkungen im Gehirn

ohne Wirkung auf innere Organe zu verursachen. Letzteres wäre nur mit deutlich höheren Stromstärken als die technisch durch den VNS Generator erzeugbaren möglich und erfordert zudem eine spezifische Anordnung (Polarität) der Stimulationselektroden.

Postoperativ wird der Generator von aussen mit einem Computer (Programmer) und einer vor die Brust gehaltenen Programmierereinheit („Wand“) verbundenen und vom Arzt patientenspezifisch programmiert (► **Abb. 4** und **5**).

Über die regelmäßigen automatisch vom VNS Therapy Generator applizierten Stimulationsimpulse hinaus ist es für den Epilepsie-Patienten auch möglich, den Generator bei Bedarf (z. B. wenn der Patient eine epileptische Aura verspürt) zusätzlich von aussen mit einem speziellen VNS Therapy Magneten zu aktivieren. Der Patient streicht dabei einen Magneten (► **Abb. 6**) kurz über den Impulsgeber. Damit ist es Epilepsie-Patienten bzw. deren Angehörigen/dem Pflegepersonal möglich, einen beginnenden Anfall zu unterbinden, abzukürzen oder abzuschwächen. Des Weiteren kann durch Auflegen des Magneten auf den IPG die Stimulation gestoppt werden, z. B. bei unerwünschten Nebenwirkungen [90].

#### 5.1.1. Operationstechnik

Die Implantation erfolgt unter Vollnarkose links cervical in Rückenlage. Die Gabe einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe (single shot) ist obligat. Die Schnittführung erfolgt unter Beachtung der Hautspannungslinien (RSTL) und idealerweise in Höhe des Ringknorpels/am Vorderrand des M. sternocleidomastoideus (► **Abb. 7**).

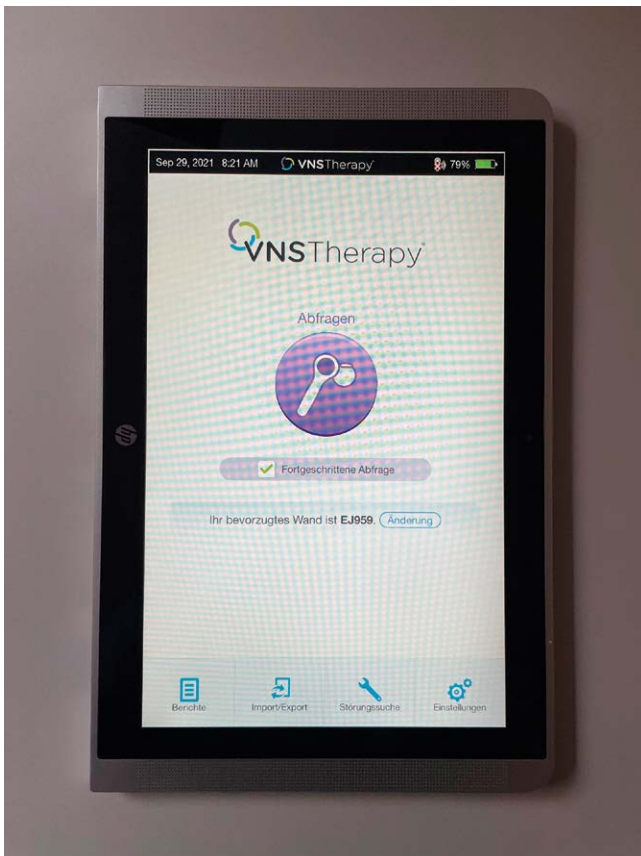
Unter Schonung der Halsgefäßscheidentstrukturen wird eine bipolare Elektrode um den zervikalen Anteil des N. vagus etwa in der



► **Abb. 4** Wand Model 2000.



► **Abb. 6** Magnet zur VNS Therapy (► **Abb. 4–6:** privat. H. Möbius, 2021).



► **Abb. 5** Programmierer Model 3000.

Höhe des fünften bis sechsten Halswirbels platziert. In dieser Region ist zu erwarten, dass der Anschluss der Elektrodenkontakte kaudal der Abgänge des Ramus cardiacus superior et inferior n. vagi erfolgt. Der Elektrodenverlauf wird unter Schlingenbildung fadenfixiert gesichert (► **Abb. 8** und **9**). Die Nutzung eines bipolaren Nervenreizgerätes oder eines intraoperativen Neuromonitorings ist zu empfehlen, zum OP-Ende kann so bei abschließender vagaler Nervstimulation proximal des Elektrodenanschlusses die regelrechte recurrenente Antwort am Kehlkopf (via N. laryngeus inferior) abgeleitet werden.

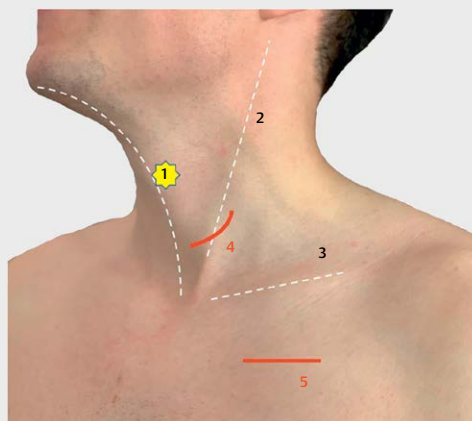
Anschließend wird der Impulsgenerator unterhalb der linken Clavicula auf der Fascie des Musculus pectoralis major implantiert und fadenfixiert. Die Elektrode und der Impulsgenerator werden über einen subkutanen Tunnel miteinander verbunden (► **Abb. 10** und **11**).

Noch während der Operation wird der VNS Therapy Generator mittels des beschriebenen Programmiersystems getestet (Impedanz-Test). Nach 14 Tagen wird die VNS Therapy mit einer Stimulationsintensität von 0,25 Milliampere (mA) begonnen (s. Kapitel 5.1.4.). Ab diesem Zeitpunkt wird der Vagusnerv in regelmäßigen Abständen (z. B. alle 5 Minuten für 30 Sekunden) elektrisch stimuliert und aktiviert. Die verwendeten Stromstärken sind sehr niedrig (0,25 bis max. 3,5 mA) und werden patientenspezifisch eingestellt (Aufdosierung).

Optional erfolgt am 1. oder 2. postoperativen Tag eine röntgen-gestützte Lagekontrolle der Implantate (► **Abb. 12**).

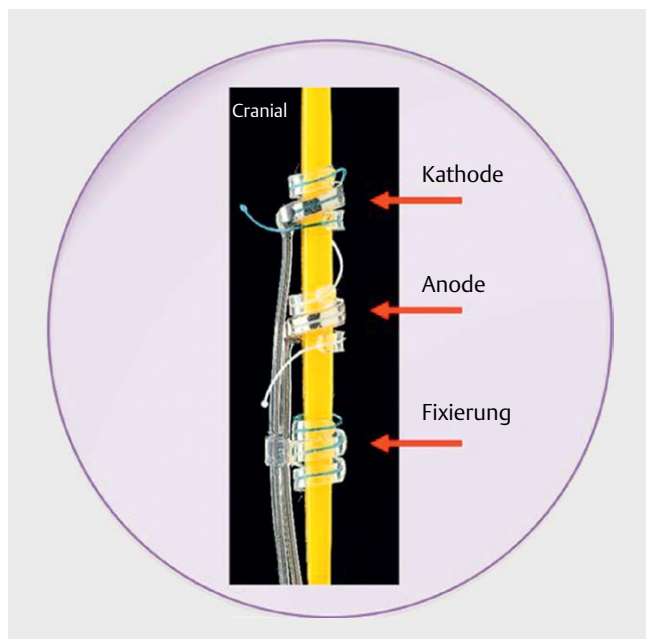
Ist die Generatorbatterie in Abhängigkeit von den verwendeten Stimulationsparametern nach circa 6 bis 10 Jahren erschöpft, er-





- 1 = Prominentia laryngis/Medianlinie
- 2 = Vorderrand des M. sternocleidomastoideus
- 3 = Clavicula
- 4 = Hautinzision Elektrode
- 5 = Hautinzision des IPG

► **Abb. 7** Hautinzisionen (Abb.: privat. H. Möbius, 2021).



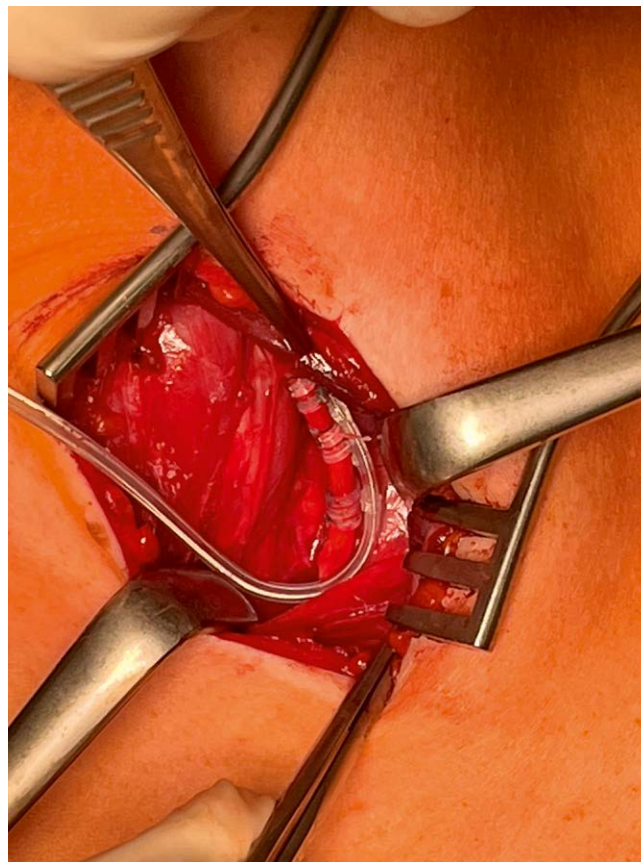
► **Abb. 8** Anordnung der Elektroden um den Vagusnerv. (mit freundlicher Genehmigung: Fa. LivaNova PLC, 2021).

folgt der Wechsel (nur) des VNS Generators in einem erneuten etwa einstündigen operativen Eingriff.

### 5.1.2. Kontraindikationen

Zu berücksichtigende Kontraindikationen einer VNS-Implantation sind der Zustand nach linksseitiger Vagotomie, die Therapie mit therapeutischem Ultraschall sowie spezielle Elektrotherapien, bei denen der Körper einem Strom- bzw. Energiefluss ausgesetzt wird (z. B. hydroelektrisches Vollbad, TENS, therapeutischer Ultraschall etc.). **HINWEIS:** Die Nutzung **diagnostischen Ultraschalls ist uneingeschränkt möglich!**

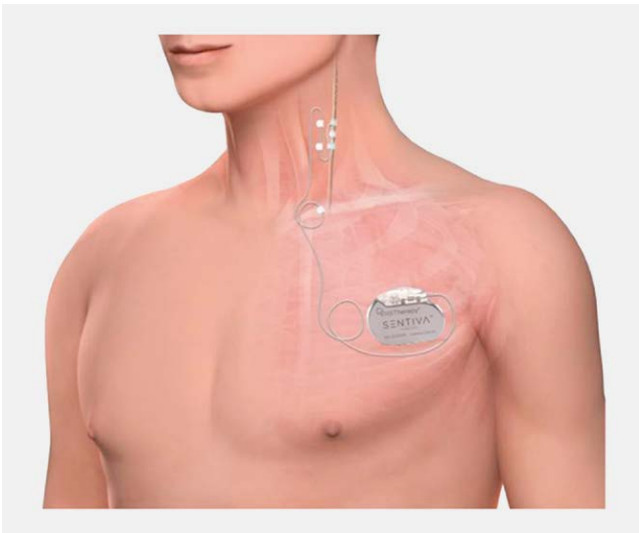
(Hinweise zur MRT-Tauglichkeit s. Kapitel 9.1.)



► **Abb. 9** N. vagus mit Stimulationselektrode (Abb.: .privat. H. Möbius, 2021).

Hinsichtlich des Patientenalters zum Zeitpunkt der Implantation gibt es entsprechend der Herstellerempfehlungen in Deutschland und Europa keine Einschränkungen.

Alleinig vorbekannte Allergien auf die Implantatmaterialien (z. B. Titan, Polyurethane, Silikon) und vorbestehende schwergradige kardiopulmonale bzw. anästhesiologische allgemeine Kontraindikationen sprechen gegen die Implantation bzw. müssen im inter-



► **Abb. 10** Schematische Illustration des VNS Therapy Systems in situ (mit freundlicher Genehmigung: Fa. LivaNova PLC, München, 2021).

disziplinären Experten-Team evaluiert werden. Das VNS Therapy System beinhaltet keinerlei Naturlatex.

Bei vorbestehender Besiedlung mit einem multiresistenten Erreger (MRE) wie z. B. MRSA muss eine Sanierung entsprechend aktueller hygienischer Konzepte erfolgen, um das Risiko einer postoperativen Wundinfektion mit konsekutiver Transplantatbesiedlung zu minimieren.

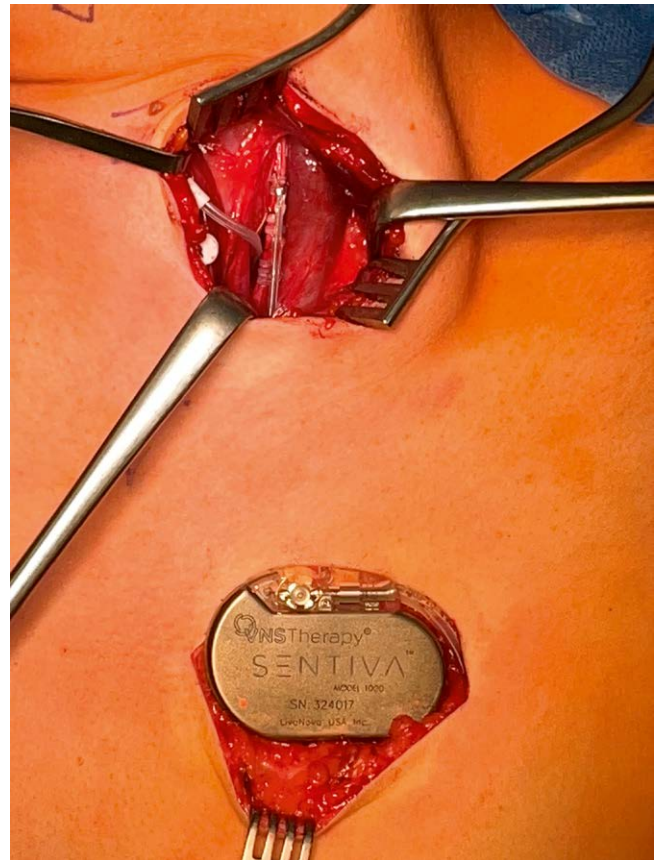
Ein Zustand nach Strahlentherapie im geplanten OP-Gebiet stellt ebenfalls keine Kontraindikation dar. Des Weiteren bestehen bei Patienten mit bereits implantierten VNS System keine Therapieeinschränkungen für eine erforderliche Strahlentherapie im Implantationsbereich. Seitens des Herstellers wird jedoch darauf hingewiesen, dass kumulierte Röntgenstrahlung generell Mikroelektronik schädigen kann.

Im Rahmen späterer Operationen ist die Verwendung monopolarer Koagulation über dem Implantationsgebiet zu vermeiden. Es wird auf die Verwendung eines bipolaren Elektrokauters hingewiesen. Ist in diesem Kontext jedoch die Verwendung monopolarer Koagulation zwingend notwendig, muss darauf geachtet werden, dass der Stromvektor (Plus nach Minus) nicht durch den VNS Therapy Generator führt, was dessen Elektronik beschädigen könnte und zwangsläufig eine Revision zur Folge hätte.

### 5.1.3. Mögliche Nebenwirkungen und Risiken

Zu differenzieren ist zwischen **operationsbezogenen** und stimulationsbezogenen Risiken und Nebenwirkungen.

Die Implantation ist mit vertretbar geringen Risiken und Nebenwirkungen verbunden speziell im Vergleich zu anderen epilepsiechirurgischen Interventionen. Die operativen Nebenwirkungen wie Blutung, Nachblutung, Wundinfektion (3–6% der Patienten) [91] und intraoperatives Trauma an den Strukturen im OP-Feld sind unter Beachtung der üblichen OP-Standards im Allgemeinen nahezu vermeidbar, ebenso wie intraoperativ cerebrovasculäre Komplikationen bei arteriosklerotischer Grunderkrankung der Carotiden.



► **Abb. 11** Implantate in situ (Abb.: privat. H. Möbius, 2021).



► **Abb. 12** postoperatives Röntgen (Abb.: privat. H. Möbius, 2021).

Zu diskutieren ist außerdem ein eventuell erhöhtes Narkoserisiko durch die vorbestehende Polypharmazie (simultane Einnahme multipler Antiepileptika).

Selten erfordert eine protrahierte Wundinfektion die Explantation des VNS Systems [92]. Einige Studien zeigten eine Rate von 4–6% postoperativen Infektionen und 1–5,6% Stimmbandparesen der Patienten, die jedoch mit verbesserter OP-Technik abnahmen [93].

Eine seltene intraoperative Nebenwirkung ist im Rahmen des perioperativen Impedanztests das Auftreten einer Bradykardie oder

Asystolie [94, 95]. Die Testung findet deshalb unter strengem Herzkreislaufmonitoring und in Interventionsbereitschaft durch die Anästhesiologen statt. Als Grund für das intraoperative Auftreten einer Asystolie wurde diskutiert: eine fehlerhafte Elektrodenplatzierung, eine indirekte Stimulation der zervikalen kardialen Nerven, technisches Versagen des Stimulators, eine Polaritätsumkehrung durch den Chirurgen oder spezifische Reaktionen des Patienten [96].

Kasuistiken beschreiben das Auftreten kardialer Synkopen auch nach längerer Therapiezeit unter Stimulation mit Sistieren nach Abschalten der Vagusnervstimulation [97]. Eventuell könnte auch eine unerkannte Dunkelziffer kardialer Synkopen bei Epilepsiepatienten bestehen, da Bewusstseinsverluste dieser Patienten zunächst häufig auf epileptische Anfälle zurückgeführt werden [32].

Selten tritt eine Therapieunterbrechung wegen eines Elektrodendefektes (Kabelbruch) auf verursacht durch zu starke körperliche Bewegung oder lokale Traumata [98, 99]. Die beste Prophylaxe für eine Migration des Generators im Transplantatlager (sog. „Twiddler“) mit nachfolgender Änderung der Elektrodenlage ist die initial konsequente Fixation des IPG mit nichtresorbierbarem Nahtmaterial auf der Pectoralisfaszie während der Implantation. Auch das Risiko eines Kabelbruchs oder Dislokation der Elektroden im Halsbereich kann durch konsequentes Verlegen und Fixierung der Entlastungsschleife mittels nicht-resorbierbarem Nahtmaterial minimiert werden.

Die häufigsten **stimulationsbezogenen** Nebenwirkungen sind Heiserkeit, Husten oder empfundene Atemnot während der kurzen elektrischen Stimulationsphasen. Seltener sind Atemstörungen, Schluckstörungen oder Hals- und Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen klingen bei fast allen Patienten mit der Zeit ab. Bereits in 1999 publizierte Daten zu Nebenwirkungen der Vagusnervstimulation aus 5 klinischen Studien stellten nach einem Jahr Therapie Heiserkeit (28 %), Parästhesien im Hals-Kinn-Bereich (12 %) und Husten (7,8 %) die häufigsten therapieassoziierten Beschwerden dar. Nach 3 Jahren Stimulationsdauer wurden Heiserkeit nur noch mit der Häufigkeit von 2 %, Husten (1,6 %) und Kurzatmigkeit (3,2 %) nur noch selten angegeben, wobei 72,1 % der

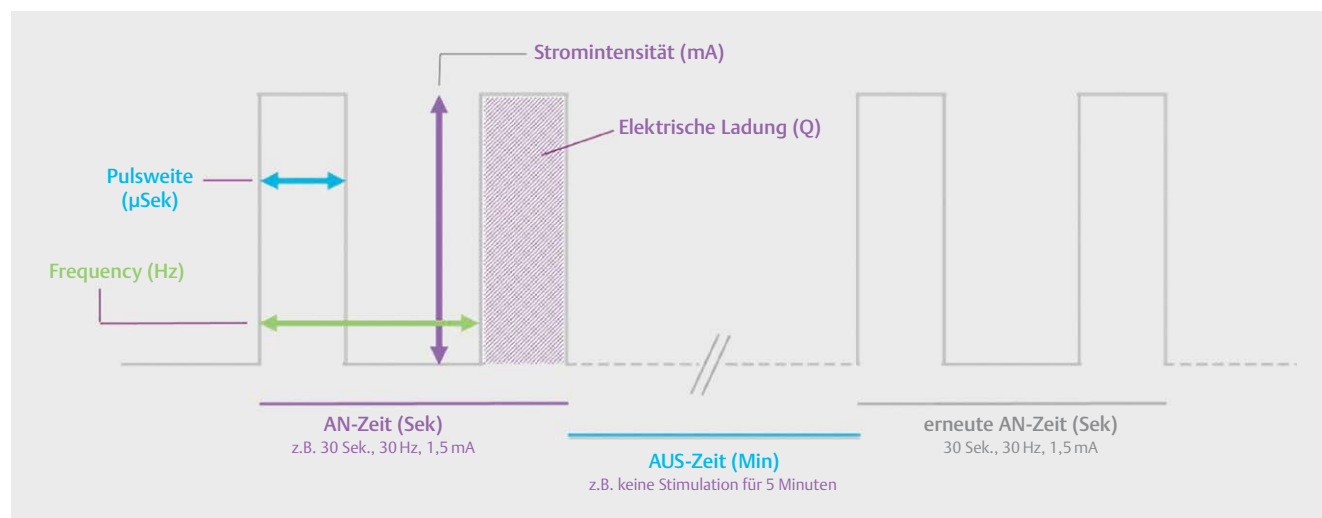
Patienten die VNS auch nach 3 Jahren fortsetzten. Diese Nebenwirkungen bestätigt 2001 eine weitere Studie von Ben-Menachem [96]: geringe Stimmveränderungen 3 Monate nach Implantation bei 62 % der Patienten und postoperativ 5 Jahre bei 18,7 % der Patienten [100].

Auch die Ergebnisse jüngerer Studien bestätigen, dass die VNS Therapy gut vertragen wird mit nur milden temporären Nebenwirkungen wie Heiserkeit oder Husten [101–104].

Diese Nebenwirkungen sind auf die Stimulation selbst zurückzuführen und mit der Therapiedauer rückläufig [105] und sollten allesamt tolerabel sein. Mit rund einer zu erwartenden milden Nebenwirkung pro Person und einer Nutzen-Risiko-Abwägung dürfte diese einem Therapieversuch bei bisher unkontrollierbarer epileptischer Anfallsituation oder einer konservativ therapieresistenten Depression in keinem Fall im Wege stehen [5].

Bekannt ist das Auftreten beziehungsweise die Verschlechterung eines obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms (OSAS) unter iVNS bei Erwachsenen und Kindern [106, 107]. Neben der erhöhten OSAS-Tagessymptomatik ist durch die gestörte Schlafarchitektur eine Verschlechterung der Anfallsituation denkbar [108]. Ein unter VNS Therapy bestehendes oder neu auftretendes OSAS sollte in enger interdisziplinärer Kooperation mit schlafmedizinischer Kontrolle erfolgen, durch Änderungen der VNS-Stimulationsparameter Frequenz und Stimulationsintervall lassen sich diese Beschwerden bessern [109–111]. Diese klinische Notwendigkeit führte dazu, dass die neueste Generation der VNS Therapy - Generatoren (Modell Sentiva) über einen sogenannten „Tag/Nacht-Modus“ verfügt, welcher es erlaubt, unterschiedliche Stimulationsparameter während 2 definierten Zeitfenstern (z. B. Tag/Nacht) zu programmieren. Es wäre auch möglich, den Vagusnervstimulator durch das nächtliche Ankleben des Magneten über dem Aggregat während des Schlafs auszuschalten. Diesbezüglich belegbare Daten auf die VNS-Wirksamkeit oder den Epilepsieverlauf existieren allerdings derzeit nicht [32].

Stimulationsbezogene Nebenwirkungen der VNS sind durch Veränderung der Stimulationsparameter gut beeinflussbar. Insgesamt ist die invasive Vagusnervstimulation als sichere und gut verträgliche Therapieoption anzusehen [112].



► **Abb. 13** Schematische Darstellung der VNS Therapy Stimulationsparameter (mit freundlicher Genehmigung: Fa. LivaNova PLC, 2021).



#### 5.1.4. Stimulationsparameter

Bei der VNS Therapy wird der Vagusnerv elektrisch gereizt. Die nachfolgenden Stimulationsparameter sind von Bedeutung (► **Abb. 13**):

**(a) Stromintensität.** Sie wird in Milliampere (mA) angegeben bzw. programmiert und definiert die Stärke eines einzelnen applizierten elektrischen Impulses. Die VNS Therapy funktioniert nach dem „Constant-Current-Prinzip“: unter Berücksichtigung des vorherrschenden Widerstandes (R) variiert der Generator nur die elektrische Spannung (V) und kontrolliert und gewährleistet so eine sichere und präzise Stimulation des Nervus vagus. Der therapeutische Bereich liegt im Bereich von 1,5–2,25 mA [113].

**(b) Pulsweite.** Sie definiert die Dauer eines einzelnen Stimulationsimpulses und wird in Mikrosekunden ( $\mu\text{sek}$ ) programmiert. Mögliche programmierbare Pulsweiten bei der VNS Therapy sind 130, 250, 500, 750 oder 1000  $\mu\text{sek}$ . Multipliziert man die Pulsweite (sek) mit der Stromstärke (A) ergibt sich die elektrische Ladung (Coulomb;  $Q = A \cdot s$ ).

**(c) Frequenz.** Während eines Stimulationszyklus (z. B. 30 Sekunden) definiert die Anzahl der Stimulationsimpulse pro Sekunde die Stimulationsfrequenz in Hertz (Hz). Üblicherweise verwendet der Anwender Frequenzen von 20, 25 oder 30 Hertz.

**(d) Arbeitszyklus (AN/AUS-Zeit).** Dieser Parameter spiegelt das Verhältnis von Stimulation (AN-Zeit) und Pausenzeit (AUS-Zeit) während der Therapie wider. In der praktischen Anwendung folgt jeder AN-Zeit immer eine definierte AUS-Zeit. Das Verhältnis beider Größen kann in Prozent angegeben werden und wird vom Anwender individuell programmiert. Wird beispielweise eine AN-Zeit von 30 Sekunden, gefolgt von einer AUS-Zeit von 5 Minuten (300 Sekunden) programmiert, entspricht dies einem Arbeitszyklus von etwa 10 %. Dem gegenüber stehen „schnelle“ Stimulations-Pausenwechsel, z. B. 7 Sekunden AN-Zeit und 18 Sekunden AUS-Zeit. Dies ergibt rechnerisch einen Arbeitszyklus von 44 % (in der Literatur [5] häufig als „rapid cycle“ bezeichnet).

**(e) Dauer der Stimulation** ist definiert als die kumulative Zeit der VNS Therapy [114]. Erhält ein Patient bspw. seine Therapie regelmäßig seit einem Jahr, spricht man von einer Therapiedauer von 12 Monaten. Diese Angabe muss allerdings kritisch betrachtet werden, da sie nicht die tatsächlich applizierte elektrische Ladung (Q) widerspiegelt, die Therapie könnte während der 12 Monate gestoppt oder die Stromstärke variiert worden sein.

Die Wirksamkeit der VNS Therapy hängt entscheidend von einer ausreichenden Aktivierung des Vagusnervs ab. Das Maß der Vagus-Aktivierung ist abhängig vom Zusammenspiel der Stimulationsparameter Stromstärke, Frequenz und Pulsweite und folgt einer konventionellen Dosis-Wirkungs-Beziehung. Daher kann die Verwendung von kürzeren Pulsbreiten eine Erhöhung des Stimulationsstromes erfordern, um die gleiche klinische Response zu erhalten [115, 116]. Andere Studien zur Dosis-Wirksamkeits-Beziehung mit Tiermodellen präsentieren ähnliche Ergebnisse bei Hunden [117], aber nicht bei Nagetieren [118]. Helmers und Mitarbeiter [115] führen die variablen Befunde auf Unterschiede in der Anatomie des Vagusnervs oder Unterschiede bei den Messtechniken zurück.

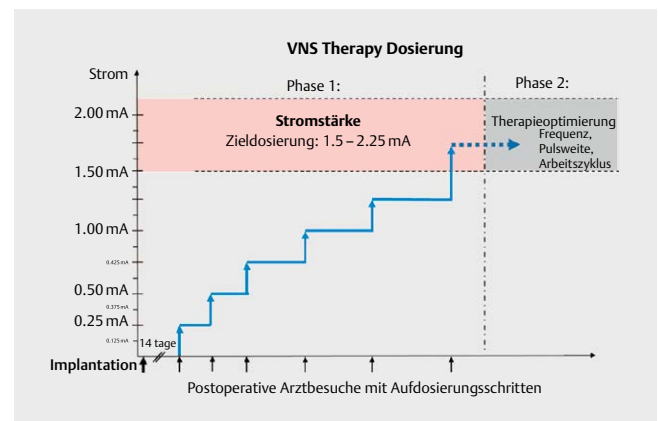
Ein wichtiger Aspekt bei der Wahl der Stimulationsparameter, insbesondere der Stromstärke und der Impulsbreite, ist auch das Alter des Patienten. Alle 3 Parameter zeigen eine gegenseitige Abhängigkeit. Leitungsgeschwindigkeit und Erregungsschwelle des

Vagusnervs zeigen zum einen eine Altersabhängigkeit, zum anderen korreliert die Erregungsschwelle mit der verwendeten Pulsweite. Koo et al. konnten zeigen, dass die Leitungsgeschwindigkeit bei Kindern unter 12 Jahren signifikant langsamer ist im Vergleich zu älteren Patienten, was die Autoren auf eine langsamere Ausreifung des Vagusnervs zurückführen. Die Erregungsschwelle folgt nicht nur einer Altersabhängigkeit (sinkt mit zunehmendem Alter), sondern korreliert auch mit abnehmender Pulsweite (geringere Pulsweiten brauchen höhere Stimulationsströme) [119].

Evans et al. 2004 [120] konnten intraoperativ am Patienten nachweisen, dass die Stimulation des Vagusnervs ein Summenaktionspotenzial hervorruft, wobei die Aktivierung der A-Fasern dominierte. C-Fasern benötigen einen 10 bis 100-fach höheren Erregungsstrom [121–123]. Sobald der Reizstrom hoch genug war, um alle eingebetteten Nervenfasern zu aktivieren, erreichte das aufgezeichnete Signal sein Maximum. Eine weitere Erhöhung des Reizstroms (supramaximale Reizung) erhöhte das aufgezeichnete Summenaktionspotenzial nicht. In der Studie von Evans war diese Sättigung bereits bei einem Ausgangsstrom von 1 mA und einer Pulsweite von 130  $\mu\text{sek}$  erreicht. Es kann davon ausgegangen werden, dass postoperativ ein Vernarbungsprozess (Fibrose) stattfindet, welcher den elektrischen Übergangswiderstand am Nerven erhöht und folglich mehr Strom benötigt wird, um eine maximale Aktivierung des Vagusnervs zu erreichen [124].

Postoperativ wird der IPG von aussen mit einem Computer und einer kabellos verbundenen und vor die Brust gehaltene Programmierereinheit vom Arzt eingestellt. Mit Therapiebeginn, 2 Wochen postoperativ, wird mit einer Stimulationsintensität von 0,25 mA begonnen und nachfolgend in 0,25 mA-Schritten patientenspezifisch bis zu einer Zieldosis von 1,25–2,5 mA hochtitriert (Aufdosierung, Phase 1 s. ► **Abb. 14**). Häufig verwendete Stimulationsparameter sind: Frequenz: 20–30 Hz, Pulsweite: 250–500  $\mu\text{s}$ , Arbeitszyklus: 10–50 %.

Die VNS Therapy ermöglicht eine Vielzahl von Arbeitszyklen. So besteht z. B. auch die Möglichkeit einen schnellen Arbeitszyklus („Rapid Cycling“) zu programmieren. Dieser hat eine AN-Zeit von 7 Sekunden und eine AUS-Zeit von 18 Sekunden [125]. Die verschiedenen Arbeitszyklen (Standard versus „Rapid Cycling“) zeig-



► **Abb. 14** Schematische Darstellung der Aufdosierung bei der VNS Therapy. Zeichnung: H. Möbius nach LivaNova Dosierungs-Richtlinien, 2021.



ten in diversen Studien eine Überlegenheit des „Rapid Cycling“ [126–128].

In einer tierexperimentellen Studie zeigte das „Rapid Cycling“ auch einen stärkeren Einfluss auf die Elektrophysiologie des Hippocampus [129].

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen bereits 2004 Suresh und Mitarbeiter bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie. In ihrer Studie konnten sie zeigen, dass bei der Vagusnervstimulation sowohl der Standard Arbeitszyklus (10 %) als auch der „rapid cycle“ (44 %) die Anfallshäufigkeit verringern. Allerdings war ein Arbeitszyklus von 44 % signifikant wirksamer bei Kindern, jedoch nicht in der Erwachsenengruppe. Pädiatrische Patienten mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom zeigten dabei die größte Response [130]. In einer anderen Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Einfluss der Arbeitszyklen auf die Anfallsfrequenz [131].

Mu et al. untersuchten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) den Effekt von unterschiedlichen Pulsweiten (130, 250 und 500  $\mu$ sek) auf spezifische Hirnregionen bei Patienten mit Major Depression. Sie konnten nachweisen, dass unterschiedliche Pulsweiten unterschiedliche akute Effekte bei der Aktivierung, aber auch Deaktivierung spezifischer Hirnregionen hervorrufen [132].

Bei der Vagusnervstimulation ist das Ziel der Titration die Optimierung des Ausgangstroms auf ein therapeutisches Niveau, welches von dem Patienten gut toleriert wird. Eine suprathérapeutische Dosierung sollte vermieden werden, da sie eine vorzeitige Batterieentladung induziert und eine vorzeitige chirurgische Intervention mit einem Schrittmacherwechsel resultiert.

Zur Optimierung einer personalisierten Therapie verfügt die aktuelle IPG-Generation Modell 1000 (SenTiva) über zusätzliche zeitbasierte Funktionen, wie die Tag-Nacht-Programmierung (zur Programmierung von 2 verschiedenen Stimulationsparametern in einem 24-Stunden-Zeitfenster) sowie die Möglichkeit der geplanten Programmierung, bei welcher im Rahmen von Therapieeinstellungen in gewählten Abständen Dosisanpassungen vorprogrammiert sind. Durch diese automatisierte Aufdosierung können engmaschige Folgetermine reduziert werden. Die Tag-Nacht-Programmierung stellt sich jedoch nicht automatisch auf Sommer- oder Winterzeit oder andere Zeitzonen um. Bei Verwendung dieser Funktion müssen etwaige Zeitumstellungen vom Arzt neu in den Generator einprogrammiert werden [34].

Jeder Patient bzw. Angehörige hat die Möglichkeit, durch einen speziellen VNS Therapy Magneten eine zusätzliche Stimulation auszulösen, um einen Anfall zu unterbrechen oder abzuschwächen [133]. Die ausgelöste Stimulation wird in der Regel um 0,25 mA stärker und mit 60 s länger eingestellt als die Intervallstimulation.

Studien analysierten den Magneteinsatz der Patienten, 50 % der Patienten gaben an, von der zusätzlichen Stimulation im Anfall zu profitieren [134].

Generell besteht für Patienten mit implantiertem VNS Therapy System (unabhängig vom Modell) immer die Möglichkeit, im Falle von unerwünschten Nebenwirkungen durch dauerhaftes Fixieren (Sport-Tape) des VNS Therapy Magneten über dem Generator die Stimulation zu stoppen und dann zeitnah die behandelnden Ärzte zu konsultieren.

#### 5.1.4.1. Biomarker: Die ikhtale Tachykardie

Die im Zusammenhang mit epileptischen Anfällen entstehenden gestörten elektrischen Erregungsmuster im Gehirn führen zu hypersynchronen Erregungen im autonomen Nervensystem (Amygdala und Hypothalamus) und konsekutiv zu einem Herzfrequenzanstieg, der ikhtalen Tachykardie [135]. Diese gilt heute als potenzieller Biomarker und extrazerebraler Indikator für das Auftreten eines Anfalls bei Patienten mit Epilepsie.

Die Prävalenz einer ikhtalen Tachykardie bei Patienten mit Epilepsie liegt bei 82 % [136]; sie tritt bei Temporallappenepilepsien meist früh und vor messbaren epileptischen Potenzialen im EEG auf [137, 138].

Die ikhtale Tachykardie wurde in der aktuellen Generation der VNS Therapy-Generatoren zu einem Parameter, um Krampfanfälle zu detektieren. Das Funktionieren konnte in Studien bestätigt werden [139, 140].

Die VNS Modelle Sentiva und AspireSR verfügen über die sogenannte responsive Herzraten-basierte-Anfalls-Erkennung (CBSD; Cardiac-Based-Seizure-Detection). Der Algorithmus hinter der CBSD misst kontinuierlich die Herzschläge eines Patienten. Über einen rollierenden Zeitraum von 5 Minuten wird die mittlere Herzrate errechnet und als Baseline definiert. Kommt es jetzt mit Beginn eines epileptischen Anfalls zu einem spezifischen Anstieg der Herzrate (der Algorithmus kann die Anstiegsdynamik interpretieren), erkennt dies der Generator und startet die zuvor vom Arzt definierten und programmierten Stimulationsparameter (AutoStim/Autostimulation). Ein entscheidender Parameter ist dabei die eingestellte Höhe des Schwellenwertes für das Auslösen der AutoStim. Erst nach Überschreiten dieses Wertes setzt die Stimulation ein. Dieser Wert kann zwischen 20 und 70 Prozent relativem Herzfrequenzanstieg programmiert werden.

Bei einem programmierten Schwellenwert von 20 % muss die Herzrate nur 20 Prozent ansteigen, damit die automatische Stimulation getriggert wird. Diese Einstellung ist sehr empfindlich und der Anfallsdetektionsalgorithmus kann die meisten Anfälle (Sensitivität 98 %) erfassen. Der klinisch wichtige Effekt dabei ist, dass die Vagusnervstimulation (AutoStim) sehr zeitnah zu dem Entstehen des epileptischen Anfalls beginnt. In den klinischen Zulassungsstudien lag die Latenz bis zum Beginn der AutoStim (mit 20 % Schwelle) bei nur etwa 5 Sekunden. Das heißt, nach dem zerebralen Anfallsbeginn dauert es stellenweise weniger als 5 Sekunden, bis die VNS Therapy einsetzt [141].

Der programmierte Schwellenwert ist nicht starr und unveränderlich, sondern passt sich der jeweiligen Situation an (sog. Flowing Threshold). Errechnet der Algorithmus in Berücksichtigung der Anstiegssteilheit der Tachykardie über die letzten 5 Minuten eine höhere dauerhafte **Baseline-Herzrate** (z. B. beim **Sport**), so passt er den programmierten Schwellenwert dieser neuen aktiven Situation (höhere Baseline) an und erhöht ihn entsprechend. Es kommt also nicht zu einer Dauerstimulation bei körperlichen Aktivitäten. Außerdem ist die Gesamtstimulationsdauer durch eine Funktionalität des Generators, einer technischen Refraktärzeit als Sicherheitsfenster, begrenzt.

Die klinischen Zulassungsstudien (E36 & E37) zeigten signifikant, je kürzer die Latenz der Stimulation, also je früher das Einsetzen der Stimulation in Bezug auf die ikhtale Tachykardie, desto kürzer war die Anfallsdauer bei den Patienten [140]. Andere Studien

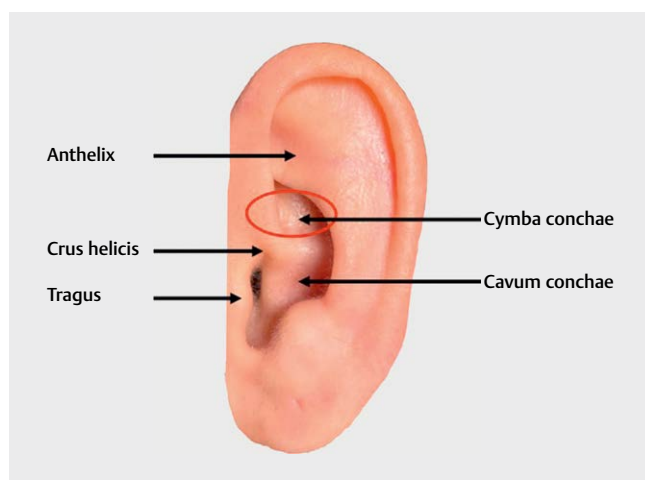
bestätigen, dass durch die responsive VNS Therapy die Anfallsdauer signifikant reduziert werden konnte [142]. Die Anfallsdauer ist verkürzt, weil die Ausbreitung der pathologischen Potenziale während eines epileptischen Anfalls über das gesamte Gehirn unterdrückt wird [143]. Das induziert weniger generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Mit reduzierter Generalisierung normalisiert sich auch die autonome Dysfunktion und verkürzt die Dauer der ikталen Tachykardie. Neben den anfallsbedingten Risiken kann man diese Normalisierung auch als ein reduziertes kardiales Risiko diskutieren. Mit Verkürzung der ikталen Tachykardie reduziert sich ebenfalls die Gefahr des **SUDEP** (sudden unexpected death in epilepsy patients). Der SUDEP ist eine sehr seltene, aber tödlich verlaufende Komplikation von Epilepsien, die in den meisten Fällen wahrscheinlich durch eine Hemmung der Herz-Lungenfunktion im Anschluss an einen generalisierten tonisch-klonischen Anfall verursacht wird [144, 145].

Mit der Entwicklung des CBSD Algorithmus wird die herkömmliche Vagusnervstimulation zu einem responsiven System aufgewertet, welches in der Lage ist, in sehr kurzer Zeit auf beginnende epileptische Anfälle zu reagieren.

Die Zunahme der Gesamtstimulationsdauer ist durch die Eigenschaften des IPG limitiert. Nach einer bspw. auf 60 Sekunden programmierten Stimulation folgt eine automatische ebenso lange Refraktärphase. Des Weiteren wird nach der Autostimulation die normale OFF-Periode (bei Standardeinstellungen 5 min) zurückgesetzt, sodass erst wieder nach dieser Zeit die nächste reguläre Intervallstimulation erfolgt [32].

## 5.2. Nicht-invasive transkutane Vagusnervstimulation (tvNS)

Die nicht-invasiven transkutanen Stimulationen unterscheiden sich in aurikuläre (taVNS) und cervicale (tcVNS) Verfahren. Die Grundidee der tvNS war, über einen atraumatischen Applikationsweg die Vagusnervstimulation durchzuführen ohne die theoretisch möglichen operativen Risiken der ivNS (siehe Kapitel 5.1.3.). Darüber hinaus sollte sie kostengünstiger und einfach in der Handhabung sein. Auch eine hohe Therapieadhärenz sollte gegeben sein. Beide



► **Abb. 15** Relief der Ohrmuschel. Rotes Oval: Cymba conchae = Stimulationsort der taVNS. (Abb.: privat, H. Möbius, 2021).

Methoden sind explizit patientenkontrollierte Stimulationen, jedoch ohne closed-looped-Funktion.

### 5.2.1. Transkutane aurikuläre Vagusnervstimulation (taVNS)

Die Stimulation des sensiblen Nebenastes R. auricularis n. vagi war die erste Art der tvNS und wird oft als Synonym der transkutanen Vagusnervstimulation (tvNS) betrachtet. Bis heute existieren eine Vielzahl an Publikationen und Pilotstudien zur transkutanen Vagusnervstimulation zu unterschiedlichsten Indikationen. Ein Verfahren zur elektrischen Stimulation in Form der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) im Bereich des Ramus auricularis Nervi vagi (auricular branch of the vagus nerve, ABVN) wurde erstmals im Jahr 2000 beschrieben [146].

Die initialen Arbeiten in der Zulassungsstudie (CE-Zertifizierung in 2010 zur Therapie der Epilepsie und Depression) beruhen auf dem Nemos System (Fa. Cerbomed, Erlangen, Deutschland) [147]. Die elektrische Stimulation erfolgt im Bereich der Cymba conchae, einem Areal der „Ramsay Hunt zone“, über speziell geformte Oberflächelektroden. Ausführliche Untersuchungen dokumentieren die Aufzweigungen des Nerven im Bereich der Ohrmuschel [75, 148].

Die Dichte der afferenten sensiblen Fasern des R. auricularis nervi vagi der Concha auricularis zeigen ► **Abb. 15** und ► **Tab. 2**.

Dementsprechend wurde eine bipolare Stimulationselektrode zur nicht-invasiven Reizung im Bereich des externen Ohres/der linken Ohrmuschel entwickelt. An einem externen Stromgenerator handyähnlicher Größe wählen Patienten eine spürbare, aber nicht unangenehme Stromstärke innerhalb definierter Grenzen aus. Es handelt sich um biphasische Impulse (25 Volt, 10 Hz, 0,3ms Puls). Die Stimulusintensität ist meistens 0,8 mA [5, 150]. Stimulationsparameter wie Impulsfrequenz oder Stimulationsintervalle werden je nach Indikation festgelegt. Empfohlen ist eine 4-mal tägliche jeweils einstündige Behandlung.

Die Wirksamkeit der taVNS zur Therapie untersuchte initial eine randomisierte, doppelblind kontrollierte Studie: Die „high-level“-Gruppe (Stimulation Frequenz 25 Hz) zeigte eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz von 23,4% gegenüber der „low-level“-Gruppe (1 Hz, Anfallszunahme um 2,9%); höhere Patientenzahlen waren nötig zur Prüfung der Wirksamkeit mit höherer statistischer Power [151].

► **Tab. 2** Innervation der Ohrmuschel durch den Ramus auricularis Nervi vagi. Nach Peuker und Filler, 2002 [149].

Ohrmuschelregion	Innervation durch den Ramus auricularis nervi vagi in %
Helix – Crus	20
Anthelix	73
Tragus	45
Cymba conchae	100
Cavum conchae	45

Eine andere Studie zeigt nach 6monatiger Therapie eine Anfallsreduktion bei 38 % der Probanden, bei 16 % wurde Anfallsfreiheit erreicht. Die Erfolgsraten stiegen mit der Therapiedauer [152].

Elektrophysiologische und bildgebende Studien an gesunden Probanden wiesen nach, dass bei der taVNS vergleichbare neuronale Aktivitätsveränderungen wie bei der iVNS auftreten, z. B. im EEG erkennbare Aktivitätsänderungen von Innervationsgebieten des Nervus vagus [153] oder im Thalamus und im limbischen System [154, 155].

Die Zulassung zur Schmerztherapie (Schmerz und Migräne) erfolgte im Jahr 2012 [156] und zur Therapie von Angststörungen im Jahr 2019 [157].

Schwere Nebenwirkungen wurden bisher nicht berichtet [158–160], insbesondere keine kardialen Arrhythmien [161]. Das bekannte Nebenwirkungsspektrum umfasst im Einzelfall: Heiserkeit, Obstipation [162], Nasopharyngitis, Schwindel, Vertigo, Übelkeit, Fatigue, Diarrhoe [163], Hautirritationen, Kopfschmerzen [164, 165].

Basierend auf den Erkenntnissen der iVNS (hinsichtlich möglicher kardialer Nebenwirkungen) wurde die taVNS für das linke Ohr entwickelt. Aktuelle Studien zeigten allerdings am gesunden Probanden auch bei rechtsauriculärer Stimulation keine kardialen Nebenwirkungen [166]. Eine Studie an Patienten mit chronischen Herzfehlern ergab ebenso keine nachteiligen Effekte bei rechtsseitiger oder bilateraler Stimulation [167, 168].

Aktuell ist das System in Deutschland nur kommerziell zu erwerben als niederfrequentes Elektrostimulationsgerät zur Symptomlinderung von sympathovagalem Ungleichgewicht und Migräne. Das Patent vermarktet ein Erlanger Medizinproduktunternehmen (tvNS technologies GmbH). Die Behandlung ist nicht im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen Deutschlands hinterlegt. Sie befindet sich in einem Stellungnahmeverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses: Transkutane Vagusnervstimulation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen (§ 137e SGB V). Das Verfahren wurde 2017 eröffnet [169].

Aktuell wird das System in Deutschland ausschließlich im Rahmen der Evidenzfindung in Studien genutzt.

Kritisch zu hinterfragen ist die Tatsache, dass vom derzeitigen Anbieter die Therapie entsprechend des Produktkatalogs und Internetpräsenz bei Angststörungen, Asthma, Vorhofflimmern, Autismus, Kognitive Beeinträchtigung, Morbus Crohn, Depression, Epilepsie, Fibromyalgie, Entzündung, Migräne, Parkinson, Prader-Willi-Syndrom, Schlafstörungen, Schlaganfall, Tinnitus empfohlen wird, ohne aber auf ausreichende klinische Evidenzen zu verweisen. Es ist zwingend erforderlich, systematische Studien durchzuführen, um den Wirkmechanismus und die optimalen Stimulationsmodalitäten aufzudecken. Zukünftige systematische Studien mit Standards von Elektroden und Stimulationsparametern und vergleichbaren Protokollen sind erforderlich [170].

### 5.2.2. Transkutane cervicale Vagusnervstimulation (tcVNS)

Im Rahmen der transkutanen zervikalen Vagusnervstimulation tcVNS werden Stromstöße über dem Bereich des zervikalen Nervenverlaufs entlang des M. sternocleidomastoideus appliziert, angelehnt an den historisch bekannten Therapieansatz von Cornings (siehe auch Kapitel 2). Das System gammaCore Sapphire™ (Elec-

troCore LLC, Morris Plains, NJ, USA) erzeugt eine elektrische Niederspannungs-Stimulation mit fünf 5000-Hz-Pulsen und einer Wiederholungsfrequenz von 25 Hz. Der maximal mögliche Ausgangsstrom ist 60 mA. Empfohlen sind akute (mit Schmerzbeginn) oder prophylaktische (mehrmals tägliche) Anwendungen von Sekunden- bis Minutendauer (Instruction of Use, GammaCore Sapphire™, ElectroCore LLC, Morris Plains, NJ, USA) [171].

Initial wurde das Verfahren zur Behandlung chronischer Kopfschmerzen untersucht. Als Nebenwirkungen des Verfahrens entstehen während der Nutzung ein unangenehmes Zucken und Schmerzen lokal im Halsbereich. Dieses Stimulationsverfahren besitzt keine CE-Zulassung und ist nur kommerziell erwerbbar. Die tcVNS hat eine FDA-Zulassung für die Behandlung von Migräne und Clusterkopfschmerz [172, 173] und ist vom Hersteller empfohlen zur Behandlung von primären Kopfschmerzen (Clusterkopfschmerz, Migräne und Hemicrania continua) und medikamenteninduzierten Kopfschmerzen bei Erwachsenen.

Vom Hersteller werden folgende Kontraindikationen der Anwendung der tcVNS genannt: vorbestehendes aktives implantiertes Medizinprodukt, wie ein Herzschrittmacher, Hörimplantat oder sonstiges implantiertes elektronisches Gerät, Karotis-Atherosklerose, Zustand nach Zervikalvagotomie.

Als mögliche Risiken und Komplikationen werden aufgeführt: vorübergehende Kehlkopfreizung, Dysphagie, Dyspnoe, Husten, Heiserkeit oder Stimmveränderung, Muskelzuckungen, Unwohlsein oder Schmerzen während der Stimulation, Dysgeusie unter der Behandlung sowie Parästhesien oder Dysästhesien, die über die Behandlungszeit hinaus andauern. Darüber hinaus werden Hautirritation als allergische Reaktion auf das Elektrodengel, eine Steigerung der Kopfschmerzsymptome, Synkopen, Benommenheit oder Schwindel im Produktkatalog genannt (Instruction of Use, GammaCore Sapphire™, ElectroCore LLC, Morris Plains, NJ, USA).

Aktuell ist die transkutane elektrische Stimulation des Nervus vagus Gegenstand der Forschung in den Bereichen der Psychologie, Immunologie, Kardiologie, sowie Schmerz- oder Plastizitätsforschung mit erhofftem Potenzial zur zukünftigen medizinischen Anwendung [174, 175].

Es ist auch hier zwingend erforderlich, systematische Studien durchzuführen, um den Wirkmechanismus und die optimalen Stimulationsmodalitäten aufzudecken. Auf Grund der Vielzahl veröffentlichter Studien zum Thema der transkutanen cervicalen Vagusnervstimulation mit zum Teil unübersichtlichen und nicht vergleichbaren Designs wurden Anfang 2021 die „Minimum Reporting Standards for Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020)“ formuliert, um als Leitfaden einheitliche Standards in zukünftigen Studien zu sichern [174].

### 5.2.3. Perkutane auriculäre VNS (paVNS)

Diese noch junge Form der VNS ist minimal-invasiv und Forschungsthema. Mit 2 bis 3 kleinen Nadelelektroden wird die Haut im Zielgebiet der Cymba conchae penetriert [176]. Mögliche Nebenwirkungen sind Hautirritationen (Dermatitis), örtliche Blutung, Stimulations-schmerz, Schwindel. Ausreichende evidenzbasierte Daten liegen aktuell nicht vor [175]. Aktuell kann noch keine Einschätzung zur Validität und zu therapeutischem Effekt gegeben werden.

Bewertet man die bisher vorliegenden Ergebnisse (s. auch Kapitel 7) der invasiven und transkutanen Vagusnervstimulation, so

liegt bisher nur ausreichende Evidenz für die iVNS vor. Die transkutanen Verfahren werden aktuell in Deutschland nur kommerziell vertrieben (taVNS) oder besitzen keine CE-Zulassung (tcVNS, FDA-Zulassung).

## 6. Patientenselektion/Prädiktoren für das VNS-Ansprechen

Die invasive VNS Therapy ist eine Möglichkeit zur Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien, also Patienten die auf Medikamente alleine nicht ausreichend ansprechen, entsprechend der aktuellen Kriterien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) und der der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diese Kriterien sind gekennzeichnet durch 2 erfolglose Therapien mit Antiepileptika mit adäquater Dosierung und Dauer in Mono- und/oder Kombinationstherapie oder fehlender anderer Therapiemöglichkeiten bzw. bei Patienten, die für epilepsiechirurgische Verfahren nicht in Frage kommen oder diese ablehnen.

Bei ca. einem Drittel der Epilepsiepatienten ist eine suffiziente Anfallskontrolle durch Antikonvulsiva nicht zu erreichen [32].

In Europa und weiten Teilen der Welt kann die VNS Therapy altersunabhängig angewendet werden.

Als Stimulationsverfahren wirkt die Vagusnervstimulation in dieser heterogenen Patientengruppe meist palliativ, sie führt nicht zur Heilung der Epilepsie. Nur bei etwa 10 % kann eine komplette Anfallsfreiheit erreicht werden [177, 178].

Im Rahmen einer Depressionstherapie kann die VNS Therapy entsprechend der aktuellen AWMF-Leitlinien altersunabhängig bei Patienten mit chronischer oder rezidivierender Depression, die medikamentös therapierefraktär sind oder an einer behandlungsresistenten Major-Depression leiden, eingesetzt werden.

Valide Prädiktoren für ein Ansprechen auf die invasive VNS existieren bisher nicht, dennoch werden in einigen Publikationen, allerdings mit meist kleinen Fallzahlen, individuelle Prädiktoren diskutiert [179–183]. Mögliche günstige Faktoren sind die Abwesenheit bilateraler interiktaler Aktivität, das Vorliegen einer Malformation der kortikalen Entwicklung, eine frühe Implantation [184, 185] sowie eine verminderte Synchronisation im Oberflächen-EEG [186, 187].

Eine eindeutige Kontraindikation für die iVNS ist ein Zustand nach linksseitiger Vagotomie.

Eine multivariante Analyse zeigte, dass ein höheres Alter bei Epilepsiebeginn (> 12 Jahre) und vorrangig generalisierte Anfallstypen Prädiktoren für das Erreichen einer Anfallsfreiheit waren [197].

## 7. Therapieergebnisse und Lebensqualität

Hauptziel der initialen Studien war der Nachweis, dass die unter konservativer Therapie refraktären Epilepsien auf diese neue Therapieform der Stimulationsverfahren ansprechen. Hauptaugenmerk galt der Responderrate von Patienten, die eine 50 %ige Anfallsreduktion und mehr erreichten. Die komplette Anfallsfreiheit trat auf bei etwa 10 % der Patienten, selbst bei Patienten mit schweren komplexen Epilepsieformen. Bereits die 50 %ige Anfallsreduktion erhöht die Lebensqualität der betroffenen Patienten deutlich. Durch die selbständige Magnetnutzung werden die Betroffenen in der Ausübung ihrer Souveränität gestärkt [5].

Die Stimulationstherapie mit der invasiven Vagusnervstimulation hat gegenüber den Interventionen im Rahmen einer resektiven Epilepsiechirurgie den großen Vorteil der Reversibilität [34]. Negative Auswirkungen auf die Kognition wie unter antiepileptischer Medikation wurden bisher nicht berichtet [5].

### 7.1. Vagusnervstimulation bei konservativ therapierefraktärer Epilepsie

#### iVNS

Vagusnervstimulation wird eingesetzt, um die Häufigkeit epileptischer Anfälle zu reduzieren. In Klasse-I-Studien fand sich eine mittlere Anfallsreduktion um 25–28 %, verglichen mit einer Placeborate von 6–15 %. Offene Studien berichten über deutlich größere Effekte [188]. Per Definition gilt als Responder auf die Vagusnerv-Stimulationstherapie ein Patient mit einer mindestens 50 %igen Reduktion der Anfallsfrequenz. In den Ergebnisbeurteilungen wird auch regelmäßig über eine zusätzliche Reduktion der Anfallsschwere berichtet, was Nachfolgendes beinhaltet: Verkürzung der Anfallsdauer, Reduktion von postiktalen Beschwerden, Verlängerung anfallsfreier Perioden bzw. durch die VNS-Therapie die fehlende Ausbildung generalisierter Anfälle bei nur noch fokalem Anfallsmuster.

Die VNS study group publizierte im Jahr 1995 eine randomisierte kontrollierte Studie zur invasiven Vagusnervstimulation bei 114 Patienten. Die unter therapeutischer Stimulation befindliche Gruppe zeigte eine signifikante Reduktion ( $p = 0,02$ ) der Anfallsfrequenz gegenüber ihrer anfänglichen Baseline und gegenüber der Gruppe mit dem nicht therapeutischen Stimulationsansatz. 31 % der Patienten mit der therapeutischen Stimulation hatten eine über 50 %ige Reduktion der Anfallsfrequenz [189]. Eine ebenfalls signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz um 28 % bei der therapeutisch stimulierten Gruppe ( $p = 0,04$ ) zeigte Handforth et al. in 1998 bei 198 Patienten mit komplex-fokalen Anfällen [190]. Der Grad der Besserung der Anfallskontrolle durch VNS wurde als vergleichbar mit der Gabe eines zusätzlichen Medikaments eingeschätzt [191].

Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie zur VNS Therapy bei Kindern mit einem Design ähnlich der verblindeten Erwachsenen-Pilotstudien zeigte keine signifikanten Unterschiede in Responderrate und Anfallsschwere zwischen der therapeutischen und subtherapeutisch stimulierten Gruppe [192]. Nach einer anschließenden Nachbeobachtungsdauer von 19 Wochen zählten insgesamt 26 % der Patienten zu den Respondern. Es traten jetzt auch Verbesserungen in Bezug auf die Anfallsschwere auf ( $p < 0,001$ ). Auffällig ist der relevante Anteil der Patienten der niedrig stimulierten Kontrollgruppe, der zu den Respondern zählte. Ein möglicher Therapieeffekt auch der niedrigen Stimulationsdosis wird diskutiert [32].

Erste Langzeitdaten der VNS Therapy von 440 Patienten veröffentlichte Morris und Mitarbeiter im Jahr 1999. Eine der wichtigsten Erkenntnisse damals war die Beobachtung eines Langzeiteffekts, d. h. die Effektivität der Therapie nahm mit der Zeit zu. Nach einem Jahr VNS Therapy erreichten 36,8 % der Patienten eine Anfallsreduktion von 50 %, nach 2 und 3 Jahren waren es 43,2 %, respektive 42,4 % Reduktion der Anfallsfrequenz [32, 193].

Zusätzlich zur Senkung der Anfallsfrequenz zeigten Tatum et al. die Wirkung der VNS auf die Anfallsdauer und die postiktalen Beschwerden bei 71 % der Patienten sowie eine Reduktion der Anzahl verabreichter Antikonvulsiva [194]. Ebenfalls eine Reduktion von



Anfallsschwere und postiktalen Beschwerden beschreiben McHugh et al. [195].

In einer Beurteilung der Langzeitwirksamkeit der VNS Therapy zeigten Orosz und Kollegen 2014 in einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren bei 347 Kindern bei 43,8 % der Patienten eine  $\geq 50\%$ ige Reduktion der Anfallsfrequenz. Ebenso besserten sich Anfallsdauer, Anfallsschwere, postiktale Beeinträchtigung, Lebensqualität und klinischer Gesamteindruck. Darüber hinaus beschrieben Orosz und Kollegen eine signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung bei Respondern [196].

In 2015 veröffentlichten Englot et al. [197] Ergebnisse zur Wirksamkeit der VNS mit dem speziellen Fokus auf Anfallsfreiheitsraten und deren Prädiktoren. Daten von 5 554 Patienten aus einem Register wurden analysiert und ein Literaturreview von 78 Studien mit 2 869 Patienten durchgeführt. Responderraten und Anteil der komplett anfallsfreien Patienten stiegen mit der zunehmenden Stimulationsdauer an. Nach 24 bis 48 Monaten gehörten 63 % zu den Respondern und 8,2 % der Patienten galten als anfallsfrei. Die multivariante Analyse zeigte, dass ein höheres Alter bei Epilepsiebeginn ( $> 12$  Jahre) und vorrangig generalisierte Anfallstypen Prädiktoren für das Erreichen einer Anfallsfreiheit waren. Auch im Rahmen der Literaturrecherche zählten 60,1 % der Patienten zu den Respondern, 8,0 % waren anfallsfrei [32].

Vergleichbare Responderraten konnten Montavont et al. 2007 bei 50 Patienten [198] und Alexopoulos et al. 2006 bei 46 Kindern [199] bei einer Nachbeobachtungszeit von 3 bzw. 2 Jahren zeigen. Ardesch et al. [200] belegten in einer prospektiven Studie über eine Reduktion der durchschnittlichen Anfallsfrequenzen von bis zu 50 % nach 6 Jahren. 47 % der Untersuchten berichteten über eine Reduktion der Anfallsschwere und der postiktalen Periode.

In einer Auswertung von 51 Patienten durch Hamilton et al. (2018) konnte bei 70 % der Patienten ein positiver Benefit durch die herzraten-basierte Anfallserkennung und die closed-loop-Autostimulation nachgewiesen werden [201]. Ergebnisse von Data et al. 2020 bestätigten eine Anfallsreduktion unter Autostimulation bei 28 % ihrer Untersuchten [202].

Eine aktuelle Metaanalyse von Dibue et al. 2020 zeigte auch bei dem schweren Epilepsie-Krankheitsbild Lennox-Gastaut-Syndrom eine Responderrate von 54 % unter der sicheren und gut tolerierten iVNS-Therapie [203].

In den Kapiteln 5.1.4.1. und 7.3. finden sich ausführliche Darstellungen zur Problematik der iktalen Tachykardie sowie dem T-Wellen-Alternans; eine unter iVNS-Therapie erreichbare reduzierte kardiale Morbidität und Mortalität (SUDEP) [204] erhöht die Lebensqualität und Lebenserwartung. Der Nutzen des VNS Therapy überwiegt somit gegenüber seinen beschriebenen kardialen Risiken [205]. Dagegen führt eine Persistenz epileptischer Anfälle zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität.

Der Status epilepticus ist ein lebensbedrohlicher Notfall, zwischen 24–38 % der Fälle verlaufen tödlich. Die Häufigkeit nimmt mit den altersassoziierten kardiorespiratorischen Grunderkrankungen zu [206, 207]. Unter iVNS-Therapie reduziert sich das Risiko für einen Status epilepticus um den Faktor 3, des Weiteren besteht eine 2fache Reduktion für anfallsassoziierte Hospitalisationen [208].

Auch im Falle eines refraktären oder superrefraktären Status epilepticus kann eine akute VNS-Implantation in 74 % der Fälle diesen lebensbedrohlichen Zustand durchbrechen [209].

Neben der Beeinflussung der Anfallssituation zeigten sich als Nebeneffekt der Vagusnervstimulation positive Auswirkungen auf die Lebensqualität, Wachheit und Kognition (s. auch Kapitel 7.3.). Ryvlin et al. [210] untersuchten in einem prospektiven, randomisierten Parallel-Gruppen- und Open-Label Design die Effekte der VNS auf die Lebensqualität. Die Lebensqualität der zusätzlich mittels VNS behandelten Gruppe verbesserte sich signifikant gegenüber einer Vergleichsgruppe, in der nur die Pharmakotherapie optimiert wurde. Es zeigte sich die Überlegenheit der VNS-Gruppe [32, 211].

Die VNS zeigt zudem einen positiven Effekt auf Stimmung, Gedächtnis und Lebensqualität [212] beurteilt mit visuellen Analogskalen (VAS), ohne dass die iVNS kognitive oder systemische Nebenwirkungen wie Müdigkeit, psychomotorische Verlangsamung, Irritationen oder Nervosität verursacht im Gegensatz zu den meisten Antikonvulsiva [213]. Hirnnervenkomplikationen [214] oder Teratogenität [215] sind ebenso wie Veränderungen des kardialen Rhythmus, der pulmonalen Funktion oder gastrointestinalen Motilität sowie Sekretion nicht beschrieben [5]. Studien belegen eine verbesserte kognitive Funktion unter invasiver Vagusnervstimulation [216] sowie eine Reduktion der Ängstlichkeit unter iVNS Therapie. Die Reduktion korrelierte mit der Reduktion der Anfallsfrequenz und könnte als ein möglicher sekundärer psychologischer Vorteil der Therapie angesehen werden [5, 217].

Die Zufriedenheit der Patienten mit einem iVNS ist generell gegeben. Studien belegen, dass jeweils 97, 85 und 72 % der Nutzer die Therapie nach einem, 2 bzw. 3 Jahren bei Zufriedenheit mit der iVNS-Therapie fortsetzten. Etwa 75 % der Patienten entschieden sich für einen Generatorwechsel nach Batterieerschöpfung [218]. Durch die selbst ausgelöste Stimulation mit Magnetnutzung im Anfall gewinnen die Patienten das Gefühl einer besseren Kontrolle über ihre Anfälle, was dem beschriebenen Phänomen der erlernten Hilflosigkeit bei Epilepsiepatienten entgegenwirkt [219].

Ebenso bei betreuten Patienten mit erniedrigtem Intelligenzquotienten zeigte sich eine verbesserte Lebensqualität bei verbesserter Aufmerksamkeit, Sprachfähigkeit, Balance sowie besseres Verrichten alltäglicher Aufgaben [220].

Eine weitere Studie [5] zeigte signifikant bei 20 % der befragten iVNS-Patienten unter Stimulation eine fröhlichere Stimmung als prätherapeutisch; 5,71 % waren gereizter. 8,57 % der Patienten beklagten postoperativ eine Verschlechterung des Schlafes; 2,86 % schätzten Schlafverbesserungen ein. 17,24 % der iVNS-Patienten berichteten unter Stimulationstherapie von besserer Konzentration. Zu berücksichtigen ist jedoch unbedingt die gegebenenfalls zeitgleich vorliegende Einnahme von Antidepressiva auf Grund einer komorbiden Depression. 60 % der iVNS-Nutzer würden sich erneut für einen iVNS entscheiden und nur 11,43 % fühlten sich im Alltag durch den Nervenstimulator eingeschränkt [221].

Carius et al. [222] berichteten bei 24,19 % der Patienten über eine verbesserte psychische Stimmung. Einige der Patienten, denen die iVNS keine Reduktion der Anfälle erbrachte, wünschten aufgrund des subjektiv empfundenen positiven Effekts auf ihre Stimmung keine Explantation des IPG [5]. Weitere Studien bestätigten die verbesserte Stimmungslage nach einer Therapiedauer von zum Teil nur 3 Monaten [223, 224] unabhängig von der verbesserten Anfallskontrolle/Responderrate oder von spezifischen Einstellungsparametern.

Basierend auf den standardisierten Tests POMS und QOLIE-89 untersuchten Klinkenberg et al. [225] prospektiv den Effekt der invasiven Vagusnervstimulation auf Stimmung sowie Lebensqualität in Abhängigkeit von der Anfallskontrolle. Stimmung und Lebensqualität zeigten nach sechsmonatiger Therapie signifikante Verbesserungen ebenso wie die Kognition. Auch Scherrmann et al. bestätigten in ihrer Studie bei 56 % der Patienten eine subjektiv empfundene Verbesserung der Lebensqualität [226].

Dodrill et al. [227] zeigten in einer doppelblinden randomisierten Studie weniger emotionale und psychische Probleme in der Gruppe mit hohen iVNS-Parametern im Vergleich zu niedriger Stimulation. Es wird ersichtlich, dass der iVNS Stimmungslagen unabhängig von der Anfallskontrolle positiv beeinflusst. Die Lebensqualität des iVNS beim Epilepsiepatienten kann nicht alleine an der Wirkung auf die Anfallssituation bemessen werden, auch andere Faktoren müssen berücksichtigt werden, die zu einer Verbesserung der Gesamtsituation beitragen könnten [5].

Bernstein et al. [228] sowie Alexopoulos et al. [229] beschrieben eine statistisch signifikante Reduktion in der Anzahl der Notaufnahmenbesuche, Hospitalisationen und Länge der Krankenhausaufenthalte nach iVNS-Implantation. Die durchschnittliche Zeit in der Klinik, die Patienten im Rahmen ihres epileptischen Leidens aufbrachten, war signifikant reduziert ( $p < 0,001$ ). Die iVNS reduziert Hospitalisation.

Eine prospektive Studie von McLachlan et al. [230] analysierte unter Nutzung des QOLIE-89 und des ELDQL, 2 standardisierten Fragebögen zur Lebensqualität bei Epilepsiepatienten, das Outcome der iVNS-Therapie nach einem Jahr bezüglich Anfallsfrequenz, antiepileptischer Medikation und der Lebensqualität. Bei einer Responderrate von 19 % ließ sich bei 43 % die Anzahl der antikonvulsiven Medikamente unter Stimulation reduzieren. Signifikante Verbesserungen der Lebensqualität (signifikante Verbesserungen der Aufmerksamkeit/Konzentration, Gedächtnis sowie Sprache) sowie Verbesserung der Anfallsschwere wurden errechnet ohne Korrelation mit der Anfallsfrequenz. 84 % der Untersuchten stellten eine subjektiv empfundene Verbesserung ihrer Gesamtsituation unter iVNS-Therapie fest. Im Gegensatz dazu beschrieben Chavel et al. [231] unter Auswertung der QOLIE-89, BAI, BDI-Tests keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Lebensqualität und der komorbiden Depression bei einer Responderrate von 54 %. Letztere zeigten allerdings signifikant weniger Angstsymptome.

Bei Epilepsiepatienten mit der Komorbidität Depression ist die Suizidrate um 22 % erhöht. Auswertungen von 636 Patienten zeigten unter iVNS-Therapie eine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität, von Suiziden und Suizidversuchen [232].

Die iVNS-Therapie hat eine lebensqualitätsverbessernde sowie gesamtsituationsverbessernde Wirkung auf Patienten mit konservativ therapieresistenter Epilepsie, wobei sie nicht immer eine Optimierung der Anfallssituation bringt. Die Lebensqualität wird unter iVNS auch durch andere Parameter positiv beeinflusst. Cordes et al. zeigten bei nur 30 % Anfallsrespondern, dass sich 60 % der Untersuchten erneut für die Therapie entscheiden würden. Es scheint wichtig, Patienten, die bezüglich ihrer epileptischen Situation nicht von dem iVNS profitieren, nach Änderungen ihrer Lebensqualität seit Therapiebeginn zu fragen, bevor der IPG aufgrund mangelnden objektiven Effektes explantiert oder deaktiviert wird [5].

## tVNS

Die transkutane VNS ermöglicht als nicht-invasives Therapieverfahren unter Umständen interessante Anwendungen, zum Beispiel als Alternative zur invasiven VNS oder als möglicher noninvasiver Schritt zur Prädiktion eines Erfolges einer invasiven VNS. So ließen sich z. B. präoperativ einer iVNS-Implantation Patienten detektieren, die mit Wahrscheinlichkeit Responder auf die Stimulationstherapie darstellen. Zukünftige Studien müssen eine eindeutige Wirksamkeit der transkutanen VNS nachweisen [32, 233].

Initial erfolgte 2012 in einer proof-of-concept Studie der NEMOS (Fa. Cerbomed) transkutane VNS (taVNS) der Nachweis einer Reduktion der Anfallsfrequenz allerdings ohne Erreichen der angestrebten Schwelle von 50 %iger Reduktion der Anfallsfrequenz [234].

In einer randomisierten, doppelblind kontrollierten Studie in 2016 wurde die Wirksamkeit der taVNS während einer 20-wöchigen Beobachtungszeit untersucht. Die Anfallsfrequenz nahm signifikant um 34 % bei den Patienten in der 25 Hz-high-Level-Gruppe ab [235].

Eine retrospektive Auswertung von Cordes 2019 [5] erkannte ein Drittel der 12 taVNS-Patienten als Responder, 20 % wurden anfallsfrei in einem etwa 5-jährigen Nachbeobachtungszeitraum. In der Studie von Stefan et al. 2012 zeigte sich in einer deutlich kürzeren 9-Monats-Nachbetrachtung eine Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Anfallsfrequenz, ohne dass die 50 %-Reduktion erreicht wurde [236]. Diskutiert wird dies als möglicher Hinweis, dass für die VNS-Therapie zur Steigerung des Therapieeffekts eine Langzeitbehandlung zu planen ist [237].

Positive Effekte auf die Kognition konnten Jacobs et al. in einer einfach verblindeten Studie an älteren gesunden Probanden nachweisen mit einer Verbesserung der assoziativen Gedächtnisleistung nach bereits einer Stimulationssitzung [238].

Laut Morris et al. ist die nichtinvasive tVNS mit weniger Nebenwirkungen als die iVNS auffällig, er diskutiert dadurch eine höhere Toleranz des weniger kostenintensiven und einfach handhabbaren Gerätes [239]. Zu bedenken ist aber die reduzierte Therapieadhärenz einer erforderlichen Langzeitbehandlung.

Insgesamt wurde unter der taVNS-Therapie ein Trend zur Anfallsreduktion ersichtlich mit gleichzeitig leichtem Trend zur Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Medikamentenanzahl pro Person unter Stimulationstherapie [5].

Während sich in einzelnen Studien die Mehrheit der kognitiven Funktionen und auch die Messwerte des BDIs konstant über die Zeit unter tVNS-Therapie verhielten [240], zeigte sich in anderen eine signifikante Verbesserung von SAS, SDS und Liverpool Seizure Severity Score (LSSS) [241] bzw. Verbesserungen des LSSS, des MADRS und des CGI-S [242]. In diesen Studien zeigen sich unter tVNS neben einer Verbesserung der Anfallssituation auch positive Effekte auf die Anfallsschwere, Stimmungslage, Angststörungen. Es scheint sinnvoll, das Outcome des tVNS neben seinem Effekt auf die Anfallsfrequenzen auch auf die Reduktion der Angst, eine Verbesserung der Stimmung sowie Konzentrationsfähigkeit und v. a. auch das subjektive Gefühl des Patienten einer verbesserten Gesamtsituation die Lebensqualität zu beurteilen [5]. Der taVNS hat unabhängig von seiner Anfallskontrolle positive Effekte auf die Stimmung und auf die Lebensqualität [5, 240, 241].

## 7.2. Vagusnervstimulation bei chronischer Depression

### iVNS

Die Ergebnisse der im Kapitel 7.1. erwähnten Studien zur Lebensqualität zeigen folglich eine Verbesserung der Stimmungslage sowie Lebensqualität unter invasiver Vagusnervstimulation bei Epilepsie unabhängig von dem Einfluss auf die Anfallskontrolle [243] und belegen den antidepressiven Effekt des iVNS. Die Depression ist hinsichtlich ihrer hohen Komorbidität von großer Bedeutung für Gemütszustandsstörungen bei Epilepsiepatienten. Die Vagusnervstimulation wird zur Depressionsbehandlung genutzt und hat sich in Studien als wirksam erwiesen [244]. Gemessen wird das z. B. mit verschiedenen Punkte-Skalen: 24-Punkte-Hamilton Depressions Rating Skala (HDRS24), Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Geriatrische Depressions-Skala (GDS).

Basierend auf der beobachteten antidepressiven Wirkung der VNS bei Epilepsiepatienten wurden Studien zur Effektivität der VNS bei therapieresistenten Depressionen durchgeführt [38]. In einer 10-wöchigen Scheinstimulation-kontrollierten Studie zeigte sich zunächst kein statistischer Unterschied zwischen der Gruppe der Scheinstimulation und der therapeutischen Stimulation in Bezug auf die 24-Punkte-Hamilton Depressions Rating Skala (HDRS24). In der Open-Label Extensionsstudie über ein Jahr (n = 205) wurden signifikante Besserungen des HDRS 24-Punktwertes erkennbar [245]. 2005 erfolgte so die FDA-Zulassung des VNS zur Behandlung der therapieresistenten Depression.

Aaronson et al. untersuchten im Rahmen einer prospektiven nicht randomisierten Studie insgesamt 795 Patienten mit medikamentös therapieresistenter Depression über einen 5-Jahres-Zeitraum. Bezugnehmend auf die Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) zeigte die VNS-Therapie eine Responderate von 67,7 % und eine signifikant hohe Remissionsrate.

Die iVNS hat Wirkung auf Affekt und Kognition [32]. Sackeim et al. [246] beobachteten kognitive Verbesserungen bei nichtepileptischen depressiven Patienten unter iVNS-Therapie.

Eine verbesserte Tages-Wachsamkeit unter VNS wird durch eine verbesserte retikuläre aktivierende Systemfunktion vermutet, obwohl dieser Mechanismus durch invasive Vagusnervstimulation unklar ist [72].

Patienten mit Depression zeigen eine gestörte Balance des autonomen Nervensystems mit erhöhtem Sympathikotonus, woraus physiologische Stressreaktionen mit Hypertonus, Tachykardie etc. resultieren. Sie besitzen ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien und plötzlichen Herztod [247, 248]. Depressionen, akuter Stress und Wut könnten Angina pectoris und Herzinfarkt auslösen [249]. Entsprechend des KORA-Herzinfarkt-Registers ist die Depression nach Rauchen und Diabetes neben der Hypertonie der drittgrößte Risikofaktor für einen Herzinfarkt [250]. Bei gleichzeitiger Depressivität haben Adipöse dafür ein dreifach erhöhtes Risiko. Bei einer Response der VNS-Therapie reduziert sich die kardiale Morbidität und Mortalität.

Die bereits unter 7.1. beschriebene erhöhte Suizidrate bei Depressiven führt unter VNS Therapy zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Mortalität, zur Reduktion von Suiziden und Suizidversuchen [251].

### tVNS

Auch für die transkutane VNS werden antidepressive Effekte beschrieben. Hein et al. [252] beschrieben erstmalig in einer randomisierten kontrollierten Pilotstudie antidepressive Effekte der transkutanen aurikulären VNS. Kraus et al. [253] wiesen bei 22 gesunden Probanden mittels funktioneller MRT unter transkutaner VNS eine Abnahme des BOLD-Signals (blood oxygenation level dependent-Signal-Aktivitäten) im limbischen System und in temporalen Hirnregionen nach, erhöhte BOLD-Signale in der Insel, dem präcentralen Gyrus beidseits sowie dem rechten Thalamus. Psychometrische Tests zeigten eine signifikante Besserung des Wohlbefindens nach der Stimulation. Weitere Studien [254, 255] wiesen ebenfalls deutliche antidepressive Effekte der transaurikulären VNS nach, einzelne Patienten erreichten eine Remission [32]. Positive Effekte auf die Kognition werden für die transkutane VNS mit Verbesserung der assoziativen Gedächtnisleistung nach nur einer Stimulations Sitzung beschrieben [256].

## 7.3. Weitere Therapiewirkungen – zukünftige Indikationen?

Epilepsiepatienten besitzen nachgewiesen ein signifikant erhöhtes Risiko für Bluthochdruck, Depressionen, Schlaganfall, gastrointestinale Störungen und Sturzverletzungen [257]. Die Auswertung der zahlreichen Studien zur VNS Therapy aus den letzten 2 Jahrzehnten zeigten vielfältige positive Effekte auf weitere Erkrankungen, so dass sich gegebenenfalls zusätzliche Therapieindikationen erwarten lassen [258].

### Kardiologie

In Kapitel 5.1.4.1. ist ausführlich das Auftreten der ichtalen Tachykardie bei Patienten mit Epilepsie beschrieben, die Prävalenz liegt bei 82 %. Durch die Integration der Cardiac-Based-Seizure-Detection (CBSD) in den implantierbaren Vagusnervstimulator reduzieren sich nicht nur generalisierte tonisch-klonische Anfälle, es verkürzt sich gleichzeitig die Dauer der ichtalen Tachykardie. Dies bedeutet ein reduziertes kardiales Risiko und damit eine signifikante Reduktion des SUDEP-Risikos.

Eine Epilepsie kann zusätzlich schwerste EKG-Abnormalitäten und Herzrhythmusstörungen mit signifikant erhöhtem Risiko für plötzlichen Herztod (SCD) verursachen. Ein kritischer Parameter ist dabei die T-Wellen-Alternans (TWA). Das geschätzte Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien durch TWA wurde in Studien an 7000 Patienten mit einer Vielzahl von Herzerkrankungen bestätigt [259]. Patienten nach Myokardinfarkt mit stabiler koronarer Herzleitfähigkeit zeigten nach einem Jahr niedrige TWA-Werte (21,1  $\mu$ V), was auf eine günstige Wiederherstellung von Herzsubstrat und Physiologie deutet [260]. Der TWA-Grenzwert wurde bei 47  $\mu$ V festgelegt. Patienten mit TWA-Werten über diesem Grenzwert zeigten eine 4- bis 7-fach höhere Wahrscheinlichkeit lebensbedrohliche Arrhythmien zu erleiden [258]. Vor einer VNS Therapy zeigten 82 % der dahingehend untersuchten Patienten einen TWA-Wert über dem 47  $\mu$ V-Grenzwert. Durch die VNS Therapy reduzierte sich der TWA-Wert bei 70 % der Patienten auf ein Niveau von 21  $\mu$ V und somit die anfallsassoziierten kardialen Dysfunktionen [261, 262]. Libbiss und Mitarbeiter beschreiben eine mehr als 73 %ige Reduktion ventraler Tachykardien. Zudem ist dieser Effekt dosisabhängig

und korreliert stark mit der verwendeten VNS Therapy-Stromintensität [263].

Bereits im Kapitel 7.2. ist entsprechend des KORA-Herzinfarkt-Registers die Bedeutung einer Depression als der drittgrößte Risikofaktor für einen Herzinfarkt beschrieben. Bei einer Response der VNS-Therapie reduziert sich die kardiale Morbidität und Mortalität.

Im Jahr 2015 erhielt die Vagusnervstimulation in Europa die Genehmigung zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (CHF). In einer Studie mit 60 herzinsuffizienten Patienten konnte eine signifikante Verbesserung einiger Herzparameter gezeigt werden [264]. Aktuell finden in Deutschland fortfolgende Untersuchungen und Auswertungen statt im Rahmen des VITARIA Registers: Prospektive Beobachtung der Therapie der symptomatischen Herzinsuffizienz mit dem Vagusnerv-Stimulationsverfahren, angemeldet im DRKS (Deutsches Register Klinischer Studien) [265].

### Schmerztherapie

Zu den häufigen Schmerzerkrankungen zählen Kopf- und Gesichtsschmerzen. Die Therapie ist medikamentös und nicht-medikamentös. Bei schwierig zu diagnostizierenden und zu therapierenden Kopf- und Gesichtsschmerzen führt eine multimodale Schmerztherapie weiter [266, 267].

Bereits in den Anfangsjahren der VNS-Therapie konnte im Jahr 2000 nachgewiesen werden, dass die Vagusnervstimulation effektiv beim Menschen Schmerz reduzieren kann [268]. Busch et al. fanden in ihrer Studie eine geringere mechanische Schmerzempfindlichkeit unter tVNS [269]. Im Jahr 2012 erhielt die transkutane Vagusstimulation (tVNS) zum Einsatz im Bereich der Ohrmuschel (Ramus auricularis) in Europa eine Zulassung zur Schmerztherapie [270]. Epilepsiepatienten mit der Komorbidität Migräne zeigten unter tVNS-Therapie reduzierte Migränesymptome [271–273].

In den aktuellen AWMF-Leitlinien (Stand September 2021) findet die VNS in folgenden Dokumenten Erwähnung:

- Einsatz neuromodulierender Verfahren bei primären Kopfschmerzen (S1, Registriernummer 062–008, Stand 2011, derzeit in Überarbeitung und angemeldet zur Fertigstellung 31.08.2021)
- Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne (S1, Registriernummer 030–057, Stand 31.08.2018): Die Wirksamkeit nicht medikamentöser Verfahren wurde in der Therapie von akuten Migräneattacken nicht ausreichend untersucht. Die transdermale Stimulation des N. vagus (taVNS) hat bei Clusterkopfschmerz in einer doppelblinden Studie einen Effekt nachgewiesen [274]. In einer Pilotstudie war die Methode zur Behandlung akuter Migräneattacken wirksam [275, 276]. Hier fehlen weitere Studien, die die Wirksamkeit bestätigen und den Langzeitverlauf untersuchen. Das in bisherigen Studien zur Anwendung gebrachte Stimulationsgerät steht in Deutschland derzeit nicht zur Verfügung.
- Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen (S1, Registriernummer 030–036, Stand 2015, derzeit in Überarbeitung): In einem aktuellen Migräne-Update wird auf Grund der aktuellen Studienlage postuliert: Die Stimulation des N. vagus (tVNS) kann bei Patienten in der Migräneprophylaxe erfolgreich sein. Sie ist derzeit jedoch nicht als sicher wirksam zu bewerten [277]. In Einzelfällen stellt sie eine sinnvolle Ergänzung im Therapieregime dar [278–280].

Aktuell (Stand September 2021) sind am Deutschen Register für Studien (DRKS) 3 Forschungsvorhaben registriert zur Therapie von Schmerzsyndromen und der chronische Migräne [281].

### Gastroenterologie

Gastrointestinale Erkrankungen wie das Reizdarm-Syndrom und gastrointestinale Blutungen sind beim Epilepsiepatienten häufiger als in einer gesunden Kontrollgruppe. Der Hazard Ratio für gastrointestinale Blutungen beträgt bei Patienten mit generalisierter Epilepsie 3,50 (95 % CI, 2,59–4,72). Das Reizdarm-Syndrom liegt bei Epilepsiepatienten in 16 % vor gegenüber der gesunden Kontrollgruppe mit 3 % ( $p = 0,04$ ) [282, 283]. Mit VNS-Therapie und Reduktion der Anfälle ist eine Reduktion dieser Symptome zu erwarten. In einer kleinen Studie von Patienten mit Mb. Crohn zeigte sich nach 6 Monaten iVNS-Therapie eine klinische und endoskopische Remission [284, 285].

### Rheumatoide Arthritis

Verschiedene beobachtete Nebeneffekte der iVNS-Therapie lassen sich erklären über den vagalen antiinflammatorischen Kreislauf [284]. Epilepsiepatienten mit comorbider Rheumatoidarthritis zeigten unter iVNS-Therapie eine Reduktion von proinflammatorischen Zytokinen (TNF, IL-1 $\beta$ , and IL-6) und eine Besserung der Rheumatoidarthritis. Diese Ergebnisse lassen erkennen, dass die iVNS-Therapie über immunmodulatorische Ansätze des autonomen Nervensystems entzündungshemmend wirkt [286].

### Kognition bei Morbus Alzheimer

Neben der schon beschriebenen antidepressiven Wirkung der VNS Therapy bei Epilepsiepatienten [287] bestehen auch mögliche Wirkungen auf die Kognition von Alzheimerpatienten. Hier zeigen sich Hinweise für eine positive Wirkung der VNS Therapy auf die kognitiven Leistungen [288–290], diese werden jedoch kontrovers diskutiert [291].

### Tinnitus

Zahlreiche Studien untersuchten die Therapieeffekte der VNS auf den Tinnitus. Die aktuelle AWMF-Leitlinie Chronischer Tinnitus (S3, Registriernummer 017–064 Stand 15.09.2021) gibt folgende evidenzbasierte Empfehlung: „... auf eine transkutane oder invasive Vagusnervstimulation allein oder in Verbindung mit akustischer Stimulation sollte bei chronischem Tinnitus verzichtet werden. Eine transkutane Vagusnervstimulation wie auch die invasive, cervical implantierte ist sicher anzuwenden, Evidenz für eine Wirksamkeit bei chronischem Tinnitus liegt jedoch nicht vor“.

## 8. Gesundheitsökonomie: Kosten-Nutzen-Übersicht

Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist die Erfassung, Aufarbeitung und Evaluation allgemeiner und krankheitsspezifischer Kosten auch für die neuromodulatorische Therapie erforderlich [292]. Zur Kostenerfassung gesundheitsökonomischer Analysen wird die Cost-of-illness-Methode (COI) verwendet, die zwischen direkten (ambulante und stationäre medizinische Versorgung, Behandlungen, Diagnostik, Therapien, Kur-/Rehabilitationsaufenthalte, Transportleistungen, Heil-/Hilfsmittel, Medikamente, Hilfs- und Pflege-



dienste), indirekten (Arbeitszeitreduktion, Fehltag, Frühberentung, Arbeitslosigkeit, vorzeitige Mortalität) und intangiblen (Schlafstörungen, kognitive Defizite, Depression, soziale Isolation) krankheitsspezifischen Kosten unterscheidet [293].

Hohe direkte Kosten fallen im Rahmen der Erstdiagnose einer Epilepsie, aber auch beim therapierefraktären Verlauf und beim Status epilepticus an. Als chronische Erkrankungen verursachen Epilepsien hohe Kosten mit meist langjährigem Verlauf, aufwendiger Diagnostik und der Notwendigkeit einer dauerhaften medikamentösen Therapie. Laut Statistischem Bundesamt in Deutschland summierten sich die epilepsiespezifischen Krankheitskosten im Jahr 2016 auf 17,8 Mrd. €, entsprechend 0,5% der jährlichen Gesundheitsausgaben. Speziell im Rahmen der Erstdiagnose einer Epilepsie entstehen aufgrund der ausführlichen initialen Diagnostik hohe Kosten, die in den Folgejahren kontinuierlich sinken. In Deutschland sind etwa 14% der krankheitsspezifischen Kosten auf neu diagnostizierte Epilepsien zurückzuführen [294, 297].

Für die VNS Therapy konnte eine mittel- bis langfristige Kosteneffektivität nachgewiesen werden. Eine Studie aus den USA kalkulierte die Reduktion der jährlichen Behandlungskosten nach VNS-Implantation auf 2742 € im Vergleich zu einer rein konservativen Therapie. Bei den im Vergleich zur heutigen reduzierten DRG-Erössituation höheren Implantationskosten vor 10 Jahren zeigte sich bereits damals (2010/11) bei isolierter Betrachtung der direkten epilepsiespezifischen Kosten eine Kosteneffektivität nach elf Jahren [295]. Unter Berücksichtigung indirekter und intangibler Kosten ist laut Forbes, 2008 [296] von einer früheren Rentabilität auszugehen, seine Studie belegte eine Kostenreduktion von 5270 € pro Lebensqualität-adjustiertem Lebensjahr.

Zu einer Kosteneffektivität von transkutaner VNS bei therapierefraktärer Epilepsie kann aufgrund der begrenzten Datenlage aktuell keine eindeutige Aussage gemacht werden [297].

## 9. Invasive Vagusnervstimulation aus interdisziplinärer Sicht – Besonderheiten

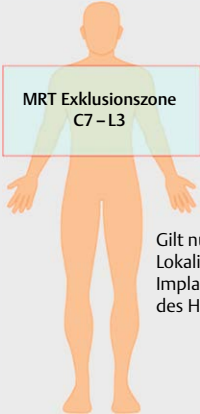

### 9.1. Magnetresonananztherapie (MRT)

Die aktuellen VNS Therapy Systeme gelten gemäß Zulassung als bedingt MRT-tauglich. Das bedeutet, dass unter Einhaltung definierter Konditionen die Verwendung von 1,5 T und 3 T MRT-Scannern möglich ist. Besonderes Augenmerk ist dabei auf die verwendeten Radiofrequenz-Spulen zu legen. Wie in ► **Abb. 16** dargestellt, ist bei manchen VNS Therapy Modellen (Gruppe A) die Verwendung einer Körperspule als Sende-Einheit (Tx) in Verbindung mit einer lokalen Empfangsspule (Rx) möglich. Ältere Modelle (Gruppe B) dürfen nur mit einer speziellen Sende- und Empfangs-Kopfspule (Rx/Tx) verwendet werden, was die Einsatzmöglichkeiten deutlich einschränkt. Voraussetzung bei beiden Gruppen ist, dass das VNS Therapy System regelgerecht, laut Herstellerangaben, implantiert wurde (im oberen linken Thoraxbereich, subklavikulär bzw. über der 4. Rippe).

In Vorbereitung eines MRT erfolgt vom betreuenden Zentrum das Auslesen des Generators und damit die Versicherung, dass dieser prä-MRT regelgerecht funktioniert (kein Kabelbruch). Während des MRT-Scans sollte das VNS-System ausgeschaltet sein (Stimulationsströme auf 0 mA). Bei eventuellen lokalen Schmerzen, unangenehmen Beschwerden oder Hitzegefühl muss die Untersuchung umgehend unterbrochen werden. Der VNS Therapy Patientenmagnet ist nicht MRT-sicher und darf unter keinen Umständen mit in den Untersuchungsraum gebracht werden [35].

Seit der Zulassung der VNS Therapy wurden eine Vielzahl an Studien publiziert, welche die Verträglichkeit und Sicherheit für die Patienten mit implantiertem VNS Therapy System belegen. In 2 Re-

Sichere 1,5T und 3T MRT-Bedingungen für VNS Therapy Systeme

Gruppe A	Gruppe B
<p>Erlaubt ist die Verwendung einer MRT-Körperspule in Verbindung mit einer lokalen Empfangsspule.</p> <p><b>VNS Therapy Systeme der Gruppe A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 103 Demipulse®</li> <li>■ 105 AspireHC™</li> <li>■ 106 AspireSR®</li> <li>■ 1000 Sentiva®</li> <li>■ 1000-D Sentiva Duo®</li> <li>■ 8103 Symmetry®</li> </ul> <div style="text-align: center;">  <p>MRT Exklusionszone C7 – L3</p> </div> <p style="text-align: right; font-size: small;">Gilt nur bei Generator-Lokalisation gemäß den Implantations-Richtlinien des Herstellers.</p>	<p>Erlaubt ist <u>nur</u> die Verwendung einer lokalen Sende/Empfangsspule.</p> <p><b>VNS Therapy Systeme der Gruppe B:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 102 Pulse™</li> <li>■ 102R Pulse Duo™</li> <li>■ 104 DemiPulse Duo™</li> </ul> <div style="text-align: center;">  <p>MRT Exklusionszone C7 – T8</p> </div> <p style="text-align: right; font-size: small;">Gilt nur bei Generator-Lokalisation gemäß den Implantations-Richtlinien des Herstellers.</p>

► **Abb. 16** MRT-Richtlinie. Zeichnung H. Möbius, 2021 nach LivaNova, MRI with the VNS Therapy System, Guidelines, Aug. 2020. Weitere Spezifikationen sind dem LivaNova VNS Therapy Ärzte Manual, 2020 zu entnehmen.

view-Artikeln werden die Erkenntnisse der letzten 2 Dekaden umfassend dargestellt [297, 298].

## 9.2. Sonstige Warnhinweise

Die Sicherheit und/oder Wirksamkeit der VNS Therapy sind entsprechend den Sicherheitsinformationen des Herstellers nicht erwiesen bei Patienten mit vorbekanntem Zustand nach therapeutischer Gehirnchirurgie beziehungsweise Gehirnverletzungen, Dysautonomen, bei obstruktiven Lungenerkrankungen einschließlich Kurzatmigkeit und Asthma bronchiale, Ulcus ventriculi und duodeni, vasovagalen Synkopen, kardialer Arrhythmie sowie bei progressiven neurologischen Erkrankungen oder bei bestehender Heiserkeit. Auch zeitgleich andere Formen der Hirnstimulation sind unzulässig [35].

Das gleichzeitige Vorhandensein eines **Herzschrittmachers** oder **kardialen Defibrillators** stellt keine Kontraindikation für die VNS Therapy dar. Die verschiedenen Aggregate sollten jedoch einen vorgeschriebenen Mindestabstand zueinander haben und die Elektrodenkabel beider Systeme sollten sich nicht überkreuzen. Eine Programmierung der verschiedenen Aggregate sollte zudem zeitlich getrennt voneinander erfolgen. Die Aktivierung der Herzraten-basierten-Anfalls-Erkennung (CBSD) wird jedoch nicht empfohlen, da die technischen Signale der Schrittmacher vom CBSD Algorithmus fehlinterpretiert werden könnten und folglich eine fehlerhafte Autostimulation errechnet werden würde.

Auch bei vorbestehender Therapie mit **Betablockern** sollte zunächst interdisziplinär mit dem Kardiologen eine Nutzen-Risiko-Evaluation erfolgen.

Für Patienten mit **obstruktiver Schlafapnoe (OSAS)** ist beschrieben, dass unter VNS-Therapie eine Verstärkung der OSAS-Symptomatik beobachtet wurde. Bei VNS-Implantation in dieser Patientengruppe sollte die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit einem schlafmedizinischen Zentrum gewährleistet sein. Zu diskutieren ist hier die Nutzung der Tag-Nacht-Programmierung (Modell SenTiva, LivaNova Deutschland GmbH, München) oder das nächtliche Auflegen des Magneten über dem iVNS, um die Stimulationstherapie zu unterbrechen.

Bei Patienten mit implantierten VNS bestehen gegebenenfalls Therapieeinschränkungen für eine erforderliche **Strahlentherapie** (Behandlung mit Strahlung, Kobaltgeräten und Linearbeschleunigern) im VNS-Implantationsbereich. Diese Therapien könnten zu einer Beschädigung des VNS-Generators führen. Es wurde bisher jedoch nicht systematisch untersucht, welche Wirkung diese Strahlung auf den IPG hat [291].

Kontraindiziert ist bei Patienten mit implantiertem VNS-System die Anwendung von kurzweiliger Diathermie, Mikrowellen-Diathermie und therapeutischer Ultraschall-Diathermie. **Für die Nutzung diagnostischen Ultraschalls und Röntgenuntersuchungen gibt es keine Einschränkungen.** Bei einer Mammographie ist möglicherweise eine besondere Position einzunehmen [291].

Auf Verwendung **monopolarer Koagulation** über dem Implantationsgebiet ist im Rahmen von chirurgischen Interventionen zu verzichten.

Während einer **Schwangerschaft** kann die VNS fortgesetzt werden [299], laut Sicherheitshinweis des Herstellers ist die Wirkung und Sicherheit bei Schwangeren jedoch nicht erwiesen [291].

Bei Patienten mit **Schluckbeschwerden** sollte je nach Genese bedacht werden, dass die aktive Stimulation zu Verstärkung der Schluckbeschwerden führen kann, unter Umständen auch zu Aspiration führen könnte. Die Verwendung des Magneten zur vorübergehenden Unterbrechung der Stimulation während des Essens kann dann das Aspirationsrisiko mindern [300].

## Danksagung

Die Autoren danken Herrn Dr. Steffen Fetzter, LivaNova Deutschland GmbH, München, sehr herzlich für seine wertvollen Hinweise und Diskussionen bei der Erstellung des Manuskriptes, für die zur Verfügungstellung von einzelnen Zeichnungen und für seine Ratschläge in technischen Fragen der Vagusnervstimulation.

## Interessenkonflikt

H. Möbius erhielt Unterstützung in Form von Reisekosten im Rahmen eines OP-Kurses durch Fa. Inspire medical.

## Literatur

- [1] Jacoby A, Snape D, Baker G. Epilepsy and social identity. The stigma of a chronic neurological disorder. *The Lancet Neurology* 2005; 4: 171–178
- [2] Pohlmann-Eden B, Beghi E, Camfield C, Camfield P. The first seizure and its management in adults and children. In *BMJ (Clinical research ed.)* 2006; 332: 339–342
- [3] Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994; 35: 1–6
- [4] Fisher R, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58: 531–542
- [5] Cordes N. Invasive vs. transkutane Vagusnervstimulation: Ein Vergleich beider Stimulationsarten hinsichtlich Effizienz sowie lebensqualitativer Aspekte bei therapierefraktärer Epilepsie- Untersuchung durch das Epilepsiezentrum Marburg. Dissertation Marburg 2019; <http://archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2019/0434/pdf/dnc.pdf>
- [6] Schneider F et al. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie, Unipolare Depression, Kurzfassung, 2. Aufl. 2017, Version 1 AWMF-Register-Nr.: nvl-005
- [7] Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 587–595
- [8] Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006; 367: 153–167
- [9] Schneider F et al. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie, Unipolare Depression, Kurzfassung, 2. Aufl. 2017, Version 1 AWMF-Register-Nr.: nvl-005
- [10] Elger CE, Berkenfeld R et al., S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2017. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 24.08.2021) AWMF-Register-Nr.: 030-041.
- [11] Panebianco M, Zavanone C, Dupont S, Restivo DA, Pavone A. Vagus nerve stimulation therapy in partial epilepsy. A review. *Acta neurologica Belgica* 2016; 116: 241–248

- [12] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–1077
- [13] Yuen AWC, Sander JW. Can natural ways to stimulate the vagus nerve improve seizure control? *Epilepsy & behavior: E&B* 2017; 67: 105–110
- [14] Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1952; 4: 357–361
- [15] Chase MH, Nakamura Y, Clemente CD, Sterman MB. Afferent vagal stimulation: neurographic correlates of induced EEG synchronization and desynchronization. *Brain Research. Elsevier*; 1967; 5: 236–249
- [16] Lockard JS, Congdon WC, DuCharme LL. Feasibility and Safety of Vagal Stimulation In Monkey Model. *Epilepsia* 1990; 31: 20–26
- [17] Woodbury DM, Woodbury JW. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* 1990; 31: 7–19
- [18] McLachlan RS. Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia* 1993; 34: 918–923
- [19] Fernandez-Guardiola A, Martinez A, Valdes-Cruz A. Vagus nerve prolonged stimulation in cats: effects on epileptogenesis (amygdala electrical kindling): behavioral and electrographic changes. *Epilepsia* 1999; 40: 822–829
- [20] Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia*. 1992; 33: 1005–1012
- [21] Penry JK, Dean IC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: Preliminary results [abstract]. *Epilepsy* 1990; 31: 40–43
- [22] Rutecki P. Anatomical, physiological and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 1990; 31: 1–6
- [23] Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, Dean C, Ramsay RE, Reid S et al. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology* 1993; 43: 1338–1345
- [24] Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01–E05. *Neurology* 1999; 53: 1731–1735
- [25] Elger G et al. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000; 42: 203–210
- [26] Sackeim HA et al. Vagus Nerve Stimulation (VNS™) for Treatment-Resistant Depression: Efficacy, Side Effects, and Predictors of Outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 713–728
- [27] Rush AJ et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 347–354
- [28] Bajbouj M, Merkl A et al. Two-Year Outcome of Vagus Nerve Stimulation in Treatment-Resistant Depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2010; 30: 273–281
- [29] Aaronson ST, Sears P, Ruvuna F et al. A 5-Year Observational Study of Patients With Treatment-Resistant Depression Treated With Vagus Nerve Stimulation or Treatment as Usual: Comparison of Response, Remission, and Suicidality. *American Journal of Psychiatry* 2017; 174: 640–648
- [30] Feldman RL, Dunner DL, Muller JS, Stone DA. Medicare patient experience with vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *J Med Econ* 2013; 16: 62–74
- [31] Panebianco M, Zavanone C, Dupont S, Restivo DA, Pavone A. Vagus nerve stimulation therapy in partial epilepsy. A review. In: *Acta neurologica Belgica* 2016; 116: 241–248
- [32] Yuen AWC, Sander JW. Can natural ways to stimulate the vagus nerve improve seizure control? In: *Epilepsy & behavior: E&B* 2017; 67: 105–110
- [33] Premchand RK, Sharma K, Mittal S, Monteiro R, Dixit S, Libbus I et al. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure. Results of the ANTHEM-HF trial. *Journal of cardiac failure* 2014; 20: 808–816
- [34] Amar AP. Vagus nerve stimulation for the treatment of intractable epilepsy. In: *Expert review of neurotherapeutics* 2007; 7: 1763–1773
- [35] PLC LivaNova, London, UK VNS Therapy System Epilepsy, Physician's Manual (OUS), August 2020
- [36] Howland RH. New developments with vagus nerve stimulation therapy. *Journal of psychosocial nursing and mental health services* 2014; 52: 11–14
- [37] Bertolini R, Leutert G. *Systematische Anatomie des Menschen*. Verlag Volk und Gesundheit 1987; 3: 431–435
- [38] Hirsch M, Reinacher P, Schulze-Bonhage A. Vagusnervstimulation in der Behandlung von Epilepsiepatienten. *Aktuelle Neurologie* 2016; 43: 501–510. doi:10.1055/s-0042-116022
- [39] Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex – linking immunity and metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol* 2012; 8: 743–754. doi:10.1038/nrendo.2012.189
- [40] Camara R, Griessenauer CJ. Anatomy of the Vagus Nerve. *Nerves and Nerve Injuries* 2015; 1: 385–397
- [41] Thompson N, Mastitskaya S, Holder D. Avoiding off-target effects in electrical stimulation of the cervical vagus nerve: neuroanatomical tracing techniques to study fascicular anatomy of the vagus nerve. *Journal of Neuroscience Methods* 2019; 325: 108325. doi:10.1016/j.jneumeth.2019.108325
- [42] Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *J Physiol* 2016; 594: 5781–5790. doi:10.1113/JP271539.
- [43] Standring S et al. *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 42. Ed. Elsevier Limited, 2021
- [44] Oliveira THF, Francisco AN, Demartini Z, Stebel SL. The role of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2017; 75: 657–666
- [45] Ekmekci H, Kaptan H. Vagus Nerve Stimulation. *Open access Macedonian journal of medical sciences* 2017; 5: 391–394
- [46] Camara R, Griessenauer CJ. Chapter 27 - Anatomy of the Vagus Nerve. *Nerves and Nerve Injuries*. Elsevier Ltd; 2015: Vol. 1: 385–397. doi:10.1016/B978-0-12-410390-0.00028-7
- [47] Shiozawa P. Vagus nerve stimulation in neuropsychiatry. Targeting anatomy-based stimulation sites. *Epilepsy & behavior: E&B* 2015; 51: 18
- [48] Verlinden TJM, Rijkers K, Hoogland G, Herrler A. Morphology of the human cervical vagus nerve: implications for vagus nerve stimulation treatment. *Acta Neurol. Scand* 2016; 133: 173–182. doi:10.1111/ane.12462)
- [49] Beckett EAH, Sanders KM, Ward SM. Inhibitory responses mediated by vagal nerve stimulation are diminished in stomachs of mice with reduced intramuscular interstitial cells of Cajal. *Sci Rep* 2017; 7: 44759. doi:10.1038/srep44759
- [50] Shiozawa P. Vagus nerve stimulation in neuropsychiatry. Targeting anatomy-based stimulation sites. *Epilepsy & behavior: E&B* 2015; 51: 18
- [51] Gasser HS, Grundfest H. Axon diameters in relation to the spike dimensions and the conduction velocity in mammalian A fibers. *Am J Physiol* 1939; 127: 393–414
- [52] Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A. Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia* 2001; 42: 586–589
- [53] Penry JK, Dean IC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: Preliminary results [abstract]. *Epilepsy* 1990; 31: 40–43

- [54] Bailey P, Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve (with a note on the effects of low blood pressure on the cortical electrograms). *J Neurophysiol* 1938; 1: 405–412
- [55] MacLean PD. *The Triune Brain in Evolution: Role in Paleocerebral Functions*. New York: Plenum Press; 1990. doi:10.1126/science.250.4978.303-a
- [56] Dell P, Olson R. Projections ‘secondaires’ mesencephaliques, diencephaliques et amygdaliennes des afferences viscerales vagales. *C R Soc Biol* 1951; 145: 1088–1091
- [57] Zabara J. Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy. *Electroencephalogr Neu-rophysiol* 1985; 61: 162
- [58] Hermanowicz N. Chapter 13 – cranial nerves IX (glossopharyngeal) and X (vagus). *Textbook of clinical neurology* 2007; 217–229. doi:10.1016/B978-141603618-0.10013-X
- [59] Monkhouse S. 15 - The vagus nerve (X). Cambridge University Press; 2006: 86–91. doi:10.1017/CBO9780511543524.016
- [60] Camara R, Griessenauer CJ. Anatomy of the Vagus Nerve. *Nerves and Nerve Injuries* 2015; 1: 385–97. doi:10.1016/B978-0-12-410390-0.00028-7
- [61] Gilman S, Chervin RD, Koeppe RA, Consens FB, Little R, Junck L, Heumann. Obstructive sleep apnea is related to a thalamic cholinergic deficit in MSA. *Neurology* 2003; 61: 35–39. *Neurology* 2003; 61: 35–39
- [62] Hachem LD, Wong SM, Ibrahim GM. The vagus afferent network: emerging role in translational connectomics. *Neurosurg Focus* 2018; 45: 1–8. doi:10.3171/2018.6.FOCUS18216
- [63] George MS, Sackeim HA et al. Vagus nerve stimulation: A new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 287–295
- [64] George MS, Sackeim HA et al. Vagus nerve stimulation. A potential therapy for resistant depression? *Psych Clin North Am* 2000; 23: 757–783
- [65] Rush AJ, Linden M, Zobel A. Vagus Nerve Stimulation. A Potential Therapy for Chronic/Recurrent Depression? *Fortschritte der Neurologie • Psychiatrie* 2002; 70: 297–302. doi:10.1055/s-2002-32022
- [66] Van Bockstaele EJ, Peoples J et al. Anatomic basis for differential regulation of the rostralateral pen-locus coeruleus region by limbic afferents. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1352–1363
- [67] Ricardo JA, Koh ET. Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures. *Brain Res* 1978; 152: 1–10
- [68] Otterson OP. Afferent connection to the amygdaloin complex of the rat with some observations in the cat. III. Afferents from lower brains-tem. *J Comp Neurol* 1981; 202: 335
- [69] Zardetto-Smith AM, Gray TS. Organization of peptidergic and catecholaminergic efferents from the nucleus of the solitary tract to the rat amygdala. *Brain Res Bull* 1990; 25: 875
- [70] Van der Kooy D, Koda LY, McGinty JF, Gerfen CR, Bloom FE. The organization of projections from the cortex, amygdala, and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in the rat. *J Comp Neurol* 1984; 224: 1–20
- [71] Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 709–714
- [72] Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. In: *Neurology* 2002; 59: 3–14
- [73] Ng GA, Brack KE, Coote JH. Effects of direct sympathetic and vagus nerve stimulation on the physiology of the whole heart – a novel model of isolated langendorff perfused rabbit heart with intact dual autonomic innervation. *Exp. Physiol* 2001; 86: 319–329. doi:10.1113/eph8602146
- [74] Yoo PB, Liu H, Hincapie JG, Ruble SB, Hamann JJ, Grill WM. Modulation of heart rate by temporally patterned vagus nerve stimulation in the anesthetized dog. *Physiol. Rep* 2016; 4: 12689. doi:10.14814/phy2.12689
- [75] Tekdemir I, Aslan A, Elhan A. A clinico-anatomic study of the auricular branch of the vagus nerve and Arnold’s ear-cough reflex. *Surg Radiol Anat* 1998; 20: 253–257
- [76] Leblanc A. *Anatomy and Imaging of the Cranial Nerves, A Neuroanatomic Method of Investigation Using Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Computed Tomography (CT)*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 1992; 1: 241–50. doi:10.1007/978-3-642-97042-9
- [77] Reidler PL. Einfluss der transkutanen Vagusnervstimulation auf die funktionelle Konnektivität bei chronischen Schmerzpatienten: Eine fMRT-basierte Pilotstudie. Dissertation München 2019; [https://edoc.ub.unimuenchen.de/24617/1/Reidler\\_Paul.pdf](https://edoc.ub.unimuenchen.de/24617/1/Reidler_Paul.pdf)
- [78] Nomura S, Mizuno N. Central distribution of primary afferent fibers in the Arnold’s nerve (the auricular branch of the vagus nerve): A transganglionic HRP study in the cat. *Brain Res* 1984; 292: 199–205. doi:10.1016/0006-8993(84)90756-X
- [79] Walker BR, Easton A, Gale K. Regulation of limbic motor seizures by GABA and glutamate transmission in nucleus tractus solitarius. *Epilepsia* 1999; 40: 1051–1057
- [80] Raedt R, Clinckers R, Mollet L et al. Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model. *J Neurochem* 2011; 117: 461–469
- [81] Nahas Z, Teneback C, Chae JH, Mu Q, Molnar C, Kozel FA, Walker J, Anderson B, Koola J, Kose S, Lomarev M, Bohning DE, George MS. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacol* 2007; 32: 1649–1660. doi:10.1038/sj.npp.1301288
- [82] Zhu J, Xu C, Zhang X, Qiao L, Wang X, Zhang X, Yan X, Ni D, Yu T, Zhang G, Li Y. A resting-state functional MRI study on the effect of vagal nerve stimulation on spontaneous regional brain activity in drug-resistant epilepsy patients. *Behav Brain Res* 2020; 392: 112709. doi:10.1016/j.bbr.2020.112709
- [83] Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, McNamara J, Frazer A, Henry TR, George MS, Charney DS, Brannan SK. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacol* 2006; 31: 1345–1355. doi:10.1038/sj.npp.1301082
- [84] Mu Q, Bohning DE, Nahas Z, Walker J, Anderson B, Johnson KA, Denslow S, Lomarev M, Moghadam P, Chae JH, George MS. Acute vagus nerve stimulation using different pulse widths produces varying brain effects. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 816–825. doi:10.1016/j.biopsych.2003.12.004
- [85] Lomarev M, Denslow S, Nahas Z, Chae JH, George MS, Bohning DE. () Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effects. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 219–227. doi:10.1016/S0022-3956(02)00013-4
- [86] Smith LJ, Rosen CA, Niyonkuru C, Munin MC. Quantitative electromyography improves prediction in vocal fold paralysis. *The Laryngoscope* 2012; 122: 854–859
- [87] Koopman FA, Tang MW, Vermeij J, de Hair MJ, Choi IY, Vervoordeldonk MJ et al. Autonomic dysfunction precedes development of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *EBioMedicine* 2016; 6: 231–237. doi:10.1016/j.ebiom.2016.02.029
- [88] Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *J Physiol* 2016; 594: 5781–5790. doi:10.1113/JP271539
- [89] Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Vagus nerve stimulation: a new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2017; 282: 46–63. doi:10.1111/joim.12611
- [90] Fisher RS, Eggleston KS, Wright CW. Vagus nerve stimulation magnet activation for seizures: A critical review. *Acta Neurol Scand* 2014; 131(1): 1–8. doi:10.1111/ane.12288



- [91] Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 477–482
- [92] Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48–55
- [93] Kahlow H, Olivecrona M. Complications of vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a single center longitudinal study of 143 patients. *Seizure* 2013; 22: 827–833
- [94] Tatum WO, Moore DB, Stecker MM et al. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 1999; 52: 1267–1269
- [95] Ardesch JJ, Buschman HP, van der Burgh PH et al. Cardiac responses of vagus nerve stimulation: intraoperative bradycardia and subsequent chronic stimulation. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 849–852
- [96] Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society* 2001; 18: 415–418
- [97] Gandhi H, Ippoliti M, Iqbal F, Shah A. Bradyarrhythmia secondary to vagus nerve stimulator 7 years after placement. *BMJ Case Rep* 2020; 13: e235514. doi:10.1136/bcr-2020-235514
- [98] Spuck S, Tronnier V, Orosz I, Schönweiler R et al. Operative and technical complications of vagus nerve stimulator implantation. *Neurosurgery*. 2010; 67: 489–494. doi:10.1227/NEU.0b013e3181f88867
- [99] Revesz D, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 18(1):1–8. doi:10.3171/2016.1.PEDS15534
- [100] Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01–E05. *Neurology* 1999; 53: 1731–1735
- [101] Morris GL, Gloss D, Buchhalter J et al. Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; 81 (16): 1453–1459. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a393d1
- [102] Elliott RE, Morsi A, Kalthorn SP, Marcus J et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: Long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy & Behavior* 2011; 20: 57–63
- [103] Englot DJ, Hassnain KH, Rolston JD, Harward SC, Sinha SR, Haglund MM. Quality-of-life metrics with vagus nerve stimulation for epilepsy from provider survey data. *Epilepsy & Behavior* 2017; 66: 4–9
- [104] Orosz I, McCormick D, Zamponi N, Varadkar S et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: A European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia* 2014; 55: 1576–1584
- [105] Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 415–418
- [106] Parhizgar F, Nugent K, Raj R. Obstructive sleep apnea and respiratory complications associated with vagus nerve stimulators. *J Clin Sleep Med* 2011; 7: 401–407
- [107] Hsieh T, Chen M, McAfee A et al. Sleep-related breathing disorder in children with vagal nerve stimulators. *Pediatr Neurol* 2008; 38: 99–103
- [108] Grigg-Damberger M, Foldvary-Schaefer N. Bidirectional relationships of sleep and epilepsy in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2021; 116: 107735. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107735
- [109] Malow BA, Edwards J, Marzec M et al. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep: a pilot study. *Neurology* 2000; 55: 1450–1454
- [110] Marzec M, Edwards J, Sagher O et al. Effects of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing in epilepsy patients. *Epilepsia* 2003; 44: 930–935
- [111] Gschliesser V, Högl B, Frauscher B et al. Mode of vagus nerve stimulation differentially affects sleep related breathing in patients with epilepsy. *Seizure* 2009; 18: 339–342
- [112] Beekwilder JP, Beems T. Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2010; 27: 130–138
- [113] Helmers SL et al. *Acta Neurol. Scand* 2012; Heck C et al. *Neurology* 2002; 59: 31–37
- [114] Thompson SL, O’Leary G, Austelle CW et al. A Review of Parameter Settings for Invasive and Non-invasive Vagus Nerve Stimulation (VNS) Applied in Neurological and Psychiatric Disorders. *Front. Neurosci* 2021; 15: 1–14. doi:10.3389/fnins.2021.709436
- [115] Smith CD, Geddes LA, Bourland JD, Foster KS, Schoenlein WE. The chronaxie and propagation velocity of canine cervical vagus nerve fibers in vivo. *Cardiovasc Eng* 2001; 1: 77–84
- [116] Helmers SL, Begnaud J, Cowley AW, Corwin HM, Edwards JC, Holder DL et al. Application of a computational model of vagus nerve stimulation. *Acta Neurol Scand* 2012; 126: 336–343
- [117] Castoro MA, Yoo PB, Hincapie JG et al. Excitation properties of the right cervical vagus nerve in adult dogs. *Exp Neurol* 2011; 227: 62–8.19
- [118] El Tahry R, Mollet L, Raedt R et al. Repeated assessment of larynx compound muscle action potentials using a self-sizing cuff electrode around the vagus nerve in experimental rats. *J Neurosci Methods* 2011; 198: 287–293
- [119] Koo B, Ham SD, Sood S et al. Human vagus nerve electrophysiology: a guide to vagus nerve stimulation parameters. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 429–433
- [120] Evans MS, Verma-Ahuja S, Naritoku DK et al. Intraoperative human vagus nerve compound action potentials. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 232–238
- [121] Woodbury JW, Woodbury DM. Vagal stimulation reduces the severity of maximal electroshock seizures in intact rats: use of a cuff electrode for stimulating and recording. *Pace* 1991; 14: 94–107 1991
- [122] Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A. Destruction of peripheral c-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia* 2001; 42: 586–589
- [123] Koo B, Ham SD, Sood S, Tarver B. Human Vagus Nerve Electrophysiology A Guide to Vagus Nerve Stimulation Parameters. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2001; 18: 429–433
- [124] Helmers SL, Begnaud J, Cowley AW, Corwin HM, Edwards JC, Holder DL et al. Application of a computational model of vagus nerve stimulation. *Acta Neurol Scand* 2012; 126: 336–343
- [125] Fisher B, DesMarteau J, Koontz E, Wilks S, Melamed S. Responsive Vagus Nerve Stimulation for Drug Resistant Epilepsy: A Review of New Features and Practical Guidance for Advanced Practice Providers. *Frontiers in Neurology* 2021; 11: 1–10. doi:10.3389/fneur.2020.610379
- [126] Gurbani SG, Mittal M, Gurbani N et al. Efficacy of rapid cycling vagus nerve stimulation in pharmaco-resistant epilepsy. *Neurology Asia* 2004; 9: 131
- [127] Kayyali H et al. The Efficacy and Safety of Rapid Cycling Vagus Nerve Stimulation in Children with Intractable Epilepsy. *Pediatric Neurology* 2020; 109: 35–38
- [128] O’Reardon JP et al. A case study of refractory major depression with a delayed response to vagus nerve stimulation (vns): optimizing the duty cycle to improve efficacy. *Depression: Mind and Body* 2006; 3: 32–34
- [129] Larsen LE, Wadman WJ, Marinazzo D, van Mierlo P et al. Vagus Nerve Stimulation applied with a rapid cycle has more profound influence on hippocampal electrophysiology than a standard cycle. *Neurotherapeutics* 2016; 13: 592–602. doi:10.1007/s13311-016-0432-8

- [130] Gurbani SG, Mittal M, Gurbani N et al. Efficacy of rapid cycling vagus nerve stimulation in pharmaco-resistant epilepsy. *Neurology Asia* 2004; 9: 131
- [131] Panebianco M, Zavanone C, Dupont S, Restivo DA, Pavone A. Vagus nerve stimulation therapy in partial epilepsy. A review. *Acta neurologica Belgica* 2016; 116: 241–248
- [132] Mu Q, Bohning DE, Nahas Z, Walker J, Anderson B et al. Acute Vagus Nerve Stimulation Using Different Pulse Widths Produces Varying Brain Effects. *BIOL PSYCHIATRY* 2004; 55: 816–825. doi:10.1016/j.biopsych.2003.12.004
- [133] Boon P, Vonck K, van Walleghem P et al. Programmed and magnet-induced vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 402–407
- [134] Morris GL. A retrospective analysis of the effects of magnet-activated stimulation in conjunction with vagus nerve stimulation therapy. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 740–745
- [135] Chouchou F, Bouet R, Pichot V et al. The neural bases of ictal tachycardia in temporal lobe seizures. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 1810–1819. doi:10.1016/j.clinph.2017.06.033
- [136] Eggleston KS, Olin DO, Fisher RS. Ictal tachycardia: the head-heart connection. *Seizure* 2014; 23: 496–505
- [137] Hirsch M, Altenmüller DM, Schulze-Bonhage A. Latencies from intracranial seizure onset to ictal tachycardia: A comparison to surface EEG patterns and other clinical signs. *Epilepsia* 2015; 56: 1639–1647
- [138] Leutmezer F, Schemthaler C, Lurger S, Pötzelberger K, Baumgartner C. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia* 2003; 44: 348–354
- [139] Boon P, Vonck K, van Rijckevorsel K et al. A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. *Seizure* 2015; 32: 52–61
- [140] El Tahry R, Hirsch M, Van Rijckevorsel K et al. Early experiences with tachycardia-triggered vagus nerve stimulation using the AspireSR stimulator. *Epileptic Disord* 2016; 18: 155–162
- [141] Bialer M et al. Seizure detection and neuromodulation: A summary of data presented at the XIII conference on new antiepileptic drug and devices (EILAT XIII). *Epilepsy Research* 2017; 130: 27–36
- [142] Hampel KG, Vatter H, Elger CE et al. Cardiac-based vagus nerve stimulation reduced seizure duration in a patient with refractory epilepsy. *Seizure* 2015; 26: 81–85
- [143] Ravan M, Sabesan S et al. On Quantitative Biomarkers of VNS Therapy Using EEG and ECG Signals. *Transactions on Biomedical Engineering* 2017; 64: 419–428
- [144] Page T, Fergus J, Rugg-Gunn FJ. Bitemporal seizure spread and its effect on autonomic dysfunction. *Epilepsy & Behavior* 2018; 84: 166–172
- [145] Ryvlin P, So EL, Gordon CM, Hesdorffer DC et al. Long-term surveillance of SUDEP in drug-resistant epilepsy patients treated with VNS therapy. *Epilepsia* 2018; 59: 562–572
- [146] Ventureyra EC. 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* 2000; 16: 101–102
- [147] Stefan H, Kreiselmeier G, Kerling F, Kurzbuch K et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: A proof of concept trial. *Epilepsia* 2012; 53: 115–118
- [148] Peuker ET, Filler TJ. The nerve supply of the human auricle. *Clin. Anat.* 2002; 15: 35–37. doi:10.1002/ca.1089
- [149] Hecker H, Steveling A, Peuker E. *Lehrbuch und Repetitorium Ohr-, Schädel-, Mund- Hand-Akupunktur*. 3. Aufl. 2002. Hippokrates Verlag Stuttgart. S.7
- [150] Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review. Part II. *Headache* 2016; 56: 259–266
- [151] Bauer S, Baier H, Baumgartner C et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). *Brain Stimulation* 2016; 9: 356–363
- [152] Rong PJ, Liu AH et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a random-ized controlled trial. *Portland Press 2014 Clin Sci (Lond)* 2014; CS20130518. 10.1042/CS20130518
- [153] Fallgatter AJ, Neuhauser B, Herrmann MJ et al. Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm* 2003; 110: 1437–1443
- [154] Kraus T, Hosl K, Kiess O, Schanze A, Kornhuber J, Forster C. BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm* 2007; 114: 1485–1493
- [155] Dietrich S, Smith J, Scherzinger C et al. A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI. *Biomed Tech (Berl)* 2008; 53: 104–111
- [156] Howland Robert H. New developments with vagus nerve stimulation therapy. *Journal of psychosocial nursing and mental health services* 2014; 52: 11–14
- [157] Farmer AD, Strzelczyk A, Finiguerra A et al. International Consensus Based Review and Recommendations for Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020). *Front Hum Neurosci* 2021; 14: 1–47. doi:10.3389/fnhum.2020.568051
- [158] Clancy JA, Deuchars SA, Deuchars J. The wonders of the Wanderer. *Exp. Physiol* 2013; 98: 38–45. doi:10.1113/expphysiol.2012.064543
- [159] Chakravarthy K, Chaudhry H, Williams K, Christo PJ. Review of the Uses of Vagal Nerve Stimulation in Chronic Pain Management. *Curr. Pain Headache Rep* 2015; 19: 54. doi:10.1007/s11916-015-0528-6
- [160] Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. *Headache* 2016; 56: 259–266. doi:10.1111/head.12650
- [161] Kreuzer PM, Landgrebe M et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation: retrospective assessment of cardiac safety in a pilot study. *Front Psychiatry* 2012; 3: 70. doi:10.3389/fpsy.2012.00070
- [162] Stefan H, Kreiselmeier G, Kerling F, Kurzbuch K, Rauch C, Heers M et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies. A proof of concept trial. *Epilepsia* 2012; 53: 115–118
- [163] Bauer S, Baier H, Baumgartner C, Bohlmann K, Fauser S, Graf W et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy. A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). *Brain stimulation* 2016; 9: 356–363
- [164] Schulze-Bonhage A. Brain stimulation as a neuromodulatory epilepsy therapy. *Seizure* 2017; 44: 169–175
- [165] Mertens A, Raedt R, Gadeyne S, Carrette E, Boon P, Vonck K. Recent advances in devices for vagus nerve stimulation. *Expert Rev Med Devices* 2018; 15: 527–539
- [166] De Couck M, Cserjesi R, Caers R, Zijlstra WP, Widjaja D, Wolf N et al. Effects of short and pro-longed transcutaneous vagus nerve stimulation on heart rate variability in healthy subjects. *Auton Neurosci* 2017; 203: 88–96
- [167] Premchand RK, Sharma K, Mittal S, Monteiro R, Dixit S, Libbus I et al. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF trial. *J. Cardiac Failure* 2014; 20: 808–816
- [168] Wang Z, Zhou X, Sheng X, Yu L, Jiang H. Noninvasive vagal nerve stimulation for heart failure: was it practical or just a stunt. *Int J Cardiol* 2015; 187: 637–638
- [169] [www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2017&edition=BAnz+AT+16.10.2017](http://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2017&edition=BAnz+AT+16.10.2017)

- [170] Yap JYY et al. Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice. *Front Neurosci* 2020; 14: 284
- [171] [www.gammacore.com/wp-content/uploads/2021/02/gammaCore-Sapphire-IFU.pdf](http://www.gammacore.com/wp-content/uploads/2021/02/gammaCore-Sapphire-IFU.pdf)
- [172] Goadsby PJ, Grosberg BM, Mauskop A, Cady R, Simmons KA. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia* 2014; 34: 986–993
- [173] Nesbitt AD, Marin JCA, Tompkins E, Ruttledge MH, Goadsby PJ. Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology* 2015; 84: 1249–1253
- [174] [https://edoc.ub.uni-muenchen.de/24617/1/Reidler\\_Paul.pdf](https://edoc.ub.uni-muenchen.de/24617/1/Reidler_Paul.pdf)
- [175] Farmer AD, Strzelczyk A, Finiguerra A et al. International Consensus Based Review and Recommendations for Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020). *Front. Hum. Neurosci.* 2021; 14: 1–47. doi:10.3389/fnhum.2020.568051
- [176] Kampusch S, Kaniusas E, Széles JC. 2013: “New approaches in multi-punctual percutaneous stimulation of the auricular vagus nerve,” in 2013 6th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER). San Diego, CA: 263–266. doi:10.1109/NER.2013.6695922
- [177] Englot DJ, Rolston JD et al. Rates and Predictors of Seizure Freedom With Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy. *Neurosurgery* 2016; 79: 345–353
- [178] Renfro J, Wheless JW. Earlier use of adjunctive vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Neurology* 2002; 59: 26–30
- [179] Brazdil M, Dolezalova I et al. EEG Reactivity Predicts Individual Efficacy of Vagal Nerve Stimulation in Intractable Epileptics. *Frontiers in Neurology* 2019; 10: 392. doi:10.3389/fneur.2019.00392
- [180] Babajani-Feremia A, Noorizadeh N et al. Predicting seizure outcome of vagus nerve stimulation using MEG-based network topology. *NeuroImage* 2018; 19: 990–999
- [181] Xiong J, Cao Y et al. Can we predict response to vagus nerve stimulation in intractable epilepsy. *Int J Neurosci* 2020; 130: 1063–1070. doi:10.1080/00207454.2020.1713777
- [182] Lagae L, Verstreppe A, Nada A et al. Vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy: age at implantation and shorter duration of epilepsy as predictors of better efficacy? *Epileptic Disorders* 2015; 17: 308–314
- [183] Mithani K, Mikhail M, Morgan BR et al. Connectomic Profiling Identifies Responders to Vagus Nerve Stimulation. *Annals Neurol* 2019; 743–753. doi:10.1002/ana.25574
- [184] Ghaemi K, Elsharkawy AE, Schulz R, Hoppe M, Polster T, Pannek H, Ebner A. Vagus nerve stimulation: outcome and predictors of seizure freedom in long-term follow-up. *Seizure* 2010; 19: 264–268
- [185] Janszky J, Hoppe M, Behne F, Tuxhorn I, Pannek HW, Ebner A. Vagus nerve stimulation: predictors of seizure freedom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 384–389
- [186] Bodin C et al. Responders to Vagus Nerve Stimulation (VNS) in refractory epilepsy have reduced interictal cortical synchronicity on scalp EEG. *Epilepsy Res* 2015; 113: 98–103
- [187] Schulze-Bonhage A, Hamer HM, Hirsch M et al. Invasive Stimulation-verfahren und EEG-Diagnostik bei Epilepsien. *Nervenarzt* 2016; 87: 829–837
- [188] Möddel G, Coenen VA, Elger CE. Invasive Neurostimulation in der Epilepsitherapie. *Der Nervenarzt* 2012; 83: 1001–1005
- [189] The Vagus Nerve Stimulation Study Group A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *The Vagus Nerve Stimulation Study Group. Neurology* 1995; 45: 224–230
- [190] Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48–55
- [191] Fisher RS, Handforth A. Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 53: 666–669
- [192] Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 855–861
- [193] Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01–E05. Neurology* 1999; 53: 1731–1735
- [194] Tatum WO, Johnson KD, Goff S et al. Vagus nerve stimulation and drug reduction. *Neurology* 2001; 56: 561–563
- [195] McHugh JC, Singh HW, Phillips J et al. Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. *Epilepsia* 2007; 48: 375–378
- [196] Orosz I, McCormick D, Zamponi N et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia* 2014; 55: 1576–1584
- [197] Englot DJ, Rolston JD, Wright CW et al. Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable Epilepsy. *Neurosurgery* 2015; 79: 345–353
- [198] Montavont A, Demarquay G, Ryvlin P et al. Efficacité de la stimulation intermittente du nerf vague dans les épilepsies pharmaco-résistantes non chirurgicales de l'adolescent et de l'adulte. *Revue neurologique* 2007; 163: 1169–1177
- [199] Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T et al. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 491–503
- [200] Ardesch JJ, Buschman HPJ, Wagener-Schimmel LJJ, van der Aa HE, Hageman G. Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy. A long-term follow-up study. *Seizure* 2007; 16: 579–585
- [201] Hamilton P et al. Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre. *Seizure* 2018; 58: 120–126. doi:10.1016/j.seizure.2018.03.022
- [202] Data P, Galla K, Sajja K, Wichman C, Wang H, Madhavan D. Vagus nerve stimulation with tachycardia detection provides additional seizure reduction compared to traditional vagus nerve stimulation. *Epilepsy & Behavior* 2020; 111: 107280. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107280
- [203] Dibue M, Greco T, Spoor JKH, Tahir Z, Specchio N, Hänggi D, Steiger H, Kamp M. Vagus nerve stimulation in patients with Lennox-Gastaut syndrome: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2020; 143: 497–508. doi:10.1111/ane.13375
- [204] Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J, Duffell W, Tarver B. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 1998; 39: 206–212
- [205] Tatum WO, Vale FL. Vagus nerve stimulation and cardiac asystole. *Epilepsia* 2009; 50: 2671–2672
- [206] Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Time trends in incidence, mortality, and case-fatality after first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42: 1031–1035
- [207] Stelzer FG, Bustamante G, Sander H et al. Short-term mortality and prognostic factors related to status epilepticus. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2015; 73(8): 670–5. doi:10.1590/0004-282X20150082
- [208] Helmers SL, Duh MS, Guerin A et al. Clinical outcomes, quality of life, and costs associated with implantation of vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with drug-resistant epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 449–458

- [209] Dibue-Adjei M, Brigo F, Yamamoto T, Vonck K, Trinka E. Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus: a systematic review. 2019. *Brain Stimulation*. 2019; 12: 1101–1110 Elsevier Inc.; doi:10.1016/j.brs.2019.05.011
- [210] Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: the PuLSE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia* 2014; 55: 893–900
- [211] Schulze-Bonhage A, Hamer HM, Hirsch M et al. Invasive Stimulationsverfahren und EEG-Diagnostik bei Epilepsien. *Nervenarzt* 2016; 87: 829–837. doi:10.1007/s00115-016-0159-0
- [212] Baumgartner C. Eine kritische Bilanz Neurostimulation in epilepsie treatment A critical review *Nervenheilkunde*. 2007; Schattauer GmbH; 26: 999–1005. doi:10.1055/s-0038-1626953
- [213] Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 415–418
- [214] Ekmekci H, Kaptan H. Vagus Nerve Stimulation. *Open access Macedonian journal of medical sciences* 2017; 5: 391–394
- [215] Panebianco M, Zavanone C, Dupont S, Restivo DA, Pavone A. Vagus nerve stimulation therapy in partial epilepsy. A review. *Acta neurologica Belgica* 2016; 116: 241–248
- [216] Amar AP. Vagus nerve stimulation for the treatment of intractable epilepsy. *Expert review of neurotherapeutics* 2007; 7: 1763–1773
- [217] Chavel SM, Westerveld M, Spencer S. Long-term outcome of vagus nerve stimulation for refractory partial epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 2003; 4: 302–309
- [218] Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 1731
- [219] Hermann BP, Trenerry MR, Colligan RC. Learned helplessness, attributional style, and depression in epilepsy. *Bozeman Epilepsy Surgery Consortium. Epilepsia* 1996; 37: 680–686
- [220] Huf RL, Mamelak A, Kneedy-Cayem K. 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. *Epilepsy & behavior : E&B* 2005; 6: 417–423
- [221] Wasade VS, Schultz L, Mohanarangan K, Gaddam A, Schwalb JM, Spanaki-Varelas M. Long-term seizure and psychosocial outcomes of vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 2015; 53: 31–36
- [222] Carius A, Wintermantel A. Vagusnervstimulationstherapie bei Epilepsiepatienten. Langzeitoutcome und Nebenwirkungen: eine retrospektive Analyse. In: *Der Nervenarzt* 2013; 84: 1473–1485
- [223] Scherrmann J, Hoppe C, Kral T, Schramm J, Elger CE. Vagus nerve stimulation. Clinical experience in a large patient series. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society* 2001; 18: 408–414
- [224] Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy research* 2000; 42: 203–210
- [225] Klinkenberg S, Majoie HJM, van der Heijden MM, Rijkers K, Leenen L, Aldenkamp AP. Vagus nerve stimulation has a positive effect on mood in patients with refractory epilepsy. *Clinical neurology and neurosurgery* 2012; 114: 336–340
- [226] Scherrmann J, Hoppe C, Kral T, Schramm J, Elger CE. Vagus nerve stimulation. Clinical experience in a large patient series. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society* 2001; 18: 408–414
- [227] Dodrill CB, Morris GL. Effects of Vagal Nerve Stimulation on Cognition and Quality of Life in Epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 2001; 2: 46–53
- [228] Bernstein AL, Hess T. Vagus nerve stimulation therapy for pharmacoresistant epilepsy. Effect on health care utilization. *Epilepsy & behavior : E&B* 2007; 10: 134–137
- [229] Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bingaman WE. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 491–503
- [230] McLachlan RS, Sadler M, Pillay N, Guberman A, Jones M et al. Quality of life after vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. Is seizure control the only contributing factor? *European neurology* 2003; 50: 16–19
- [231] Chavel SM, Westerveld M, Spencer S. Long-term outcome of vagus nerve stimulation for refractory partial epilepsy. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 2003; 4: 302–309
- [232] Olin B, Javewardene A, Bunker M, Moreno F. Mortality and Suicide Risk in Treatment-Resistant Depression: An Observational Study of the Long-Term Impact of Intervention. *plos one* 2012; 7: 48002. doi:10.1371/journal.pone.0048002
- [233] Schulze-Bonhage A, Hamer HM, Hirsch M et al. Invasive Stimulationsverfahren und EEG-Diagnostik bei Epilepsien. *Nervenarzt* 2016; 87: 829–837. doi:10.1007/s00115-016-0159-0
- [234] Stefan H, Kreiselmeier G, Kerling F et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia* 2012; 53: 115–118
- [235] Bauer S, Baier H, Baumgartner C et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). *Brain Stimulation* 2016; 9: 356–363
- [236] Hermann S, Kreiselmeier G, Kerling F, Kurzbuch K, Rauch C, Heers M et al. ( ): Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies. A proof of concept trial. In: *Epilepsia* 2012; 53: 115–118
- [237] Aihua L, Lu S, Liping L, Xiuru W, Hua L, Yuping W. ( ): A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 2014; 39: 105–110
- [238] Jacobs HIL, Riphagen JM, Razat CM et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation boosts associative memory in older individuals. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 1860–1867
- [239] Morris GL. A retrospective analysis of the effects of magnet-activated stimulation in conjunction with vagus nerve stimulation therapy. *Epilepsy&behavior* 2003; 4: 740–745
- [240] Hermann S, Kreiselmeier G, Kerling F, Kurzbuch K, Rauch C, Heers M et al. ( ): Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies. A proof of concept trial. In: *Epilepsia* 2012; 53: 115–118
- [241] Aihua L, Lu S, Liping L, Xiuru W, Hua L, Yuping W. A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 2014; 39: 105–110
- [242] Bauer S, Baier H, Baumgartner C, Bohlmann K, Fauser S, Graf W et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy. A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). *Brain stimulation* 2016; 9: 356–363
- [243] Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000; 42: 203–210
- [244] Panebianco M, Zavanone C, Dupont S, Restivo DA, Pavone A. Vagus nerve stimulation therapy in partial epilepsy. A review. *Acta neurologica Belgica* 2016; 116: 241–248
- [245] Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 347–354



- [246] Sackeim HA et al. Vagus Nerve Stimulation (VNS™) for Treatment-Resistant Depression: Efficacy, Side Effects, and Predictors of Outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 713–728
- [247] Barth J, Schuhmacher M et al. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease. *Psychosomatic med* 2004; 66: 802–813
- [248] Ladwig KH et al. Depression: Ein nach wie vor unterschätztes Risiko für die Entwicklung und Progression der koronaren Herzerkrankung. *Bundesgesundheitsblatt* 2011; 54: 59–65
- [249] Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTER-HEART study): case-control study. *The INTERHEART study. Lancet* 2004; 364: 953–962
- [250] Mende A. Das Herz leidet mit. *Pharmazeutische Zeitung* 2011; 39. [https://www.gbe-bund.de/gbe/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gast&p\\_aid=0&p\\_knoten=FID&p\\_sprache=E&p\\_suchstring=701411](https://www.gbe-bund.de/gbe/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=E&p_suchstring=701411)
- [251] Olin B, Javewardene A, Bunker M, Moreno F. (.) Mortality and Suicide Risk in Treatment-Resistant Depression: An Observational Study of the Long-Term Impact of Intervention. *PLOS ONE* 2012; 7: e48002. doi:10.1371/journal.pone.0048002
- [252] Hein E, Nowak M, Kiess O et al. Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study. *J Neural Transmission (Vienna)* 2013; 120: 821–827
- [253] Kraus T, Hösl K, Kiess O et al. BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transmission (Vienna)* 2007; 114: 1485–1493
- [254] Rong P, Liu J, Wang L et al. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on major depressive disorder: A nonrandomized controlled pilot study. *J Affect Disord* 2016; 195: 172–179
- [255] Trevizol AP, Shiozawa P, Taiar I et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (taVNS) for major depressive disorder: an open label proof-of-concept trial. *Brain Stimul* 2016; 9: 453–454
- [256] Jacobs HIL, Riphagen JM, Razat CM et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation boosts associative memory in older individuals. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 1860–1867
- [257] Strzelczyk A, Griebel C, Lux W et al. The Burden of Severely Drug-Refractory Epilepsy: A Comparative Longitudinal Evaluation of Mortality, Morbidity, Resource Use, and Cost Using German Health Insurance Data. *Front Neurol* 2017; 8: 712. doi:10.3389/fneur.2017.00712
- [258] Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I. *Headache* 2016; 56: 71–78
- [259] errier RL, Ikeda T. Ambulatory ECG-based T-wave alternans monitoring for risk assessment and guiding medical therapy: mechanisms and clinical applications. *Prog Cardiovasc Dis* 2013; 56: 172–185
- [260] Zanolotti A, Stone PH, Speizer FE et al. T-wave alternans, air pollution and traffic in high-risk subjects. *Am J Cardiol* 2009; 104: 665–670
- [261] Verrier RL, Nearing BD et al. Baseline elevation and reduction in cardiac electrical instability assessed by quantitative T-wave alternans in patients with drug-resistant epilepsy treated with vagus nerve stimulation in the AspireSR E-36 trial. *Epilepsy & Behavior* 2016; 62: 85–89
- [262] Strzelczyk A, Adjei P, Scott CA et al. Postictal increase in T-wave alternans after generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2011; 52: 2112–2117
- [263] Libbus I, Nearing BD, Amurthur B et al. Autonomic regulation therapy suppresses quantitative T-wave alternans and improves baroreflex sensitivity in patients with heart failure enrolled in the AN-THEM-HF study. *Heart Rhythm* 2016; 13: 721–728
- [264] Premchand RK, Sharma K, Mittal S, Monteiro R, Dixit S, Libbus I et al. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure. Results of the ANTHEM-HF trial. *Journal of cardiac failure* 2014; 20: 808–816
- [265] [https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00009292](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00009292)
- [266] Benrath J, Hatzenbühler M, Fresenius M, Heck M. Kopf- und Gesichtsschmerz. *Repetitorium Schmerztherapie*. Springer; Berlin, Heidelberg; 2020: 1: 191–225. doi:10.1007/978-3-662-61783-0\_9
- [267] Diener HC, Gaul C, Kropp P et al., (2018) Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://dgn.org/leitlinien/3583-ll-030-057-2018-therapie-der-migraeneattacke-und-prophylaxe-der-migraene>. Zugegriffen: 22. Juni 2020.
- [268] Kirchner A, Birklein F, Stefan H, Handwerker HO. Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain. *Neurology* 2000; 55: 1167–1171
- [269] Busch V, Zeman F, Heckel A, Menne F, Ellrich J, Eichhammer P. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception – an experimental study. *Brain Stimul* 2013; 6: 202–209
- [270] Howland Robert H.. New developments with vagus nerve stimulation therapy. *Journal of psychosocial nursing and mental health services* 2014; 52: S. 11–14
- [271] Hord E, Evans M, Mueed S et al. The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain* 2003; 4: 530–534
- [272] Lenaerts M, Oommen K, Couch J et al. Can vagus nerve stimulation help mi-graine? *Cephalalgia* 2008; 28: 392–395
- [273] Magis D, Gerard P, Schoenen J. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for headache prophylaxis: initial experience. *J Headache Pain* 2013; 14: 198
- [274] Gaul C, Diener HC, Silver N, Magis D, Reuter U, Andersson A et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia* 2016; 36: 534–546
- [275] Goadsby PJ, Grosberg BM, Mausekott A, Cady R, Simmons KA. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia* 2014; 34: 986–993
- [276] Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t- VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain* 2015; 16: 543
- [277] Diener H, Brössner G, Frank F, Holle D, Nägel S, Reuter U. Neues bei Migräne – Update 2021 *Neurologie up2date* 2021; 4: 195–214. doi:10.1055/a-1163-6539
- [278] Diener HC, Goadsby PJ, Ashina M et al. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: The multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalalgia* 2019; 39: 1475–1487
- [279] Martelletti P, Jensen RH, Antal A et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2013; 14: 86
- [280] Goadsby PJ, Grosberg BM, Mausekott A, Cady R, Simmons KA. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia*. 2014; 34: 986–993

- [281] Deutsches Register Klinischer Studien: Transkutane Vagusnervstimulation zur Therapie der chronischen Migräne. [https://drks-neu.uniklinik-frei-burg.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00003681](https://drks-neu.uniklinik-frei-burg.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00003681) 2012;
- [282] Chun Chieh Y, Wang HH, Chun Cho Y et al. High risk of gastrointestinal hemorrhage in patients with Epilepsy: A nationwide cohort study. *Mayo Clin Proceedings* 2013; 88: 1091–1098. doi:10.1016/j.mayocp.2013.06.024
- [283] Camara-Lemarroy C, Escobedo-Zuniga N, Ortiz-Zacarias D et al. Prevalence and impact of irritable bowel syndrome in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2016; 63: 29–33
- [284] Bonaz B, Sinniger V et al. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *J Physiol* 2016; 594: 5781–5790. doi:10.1113/JP271539
- [285] Yuan H, Silberstein S. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. *Headache* 2016; 56: 259–266. doi:10.1111/head.12650 Epub 2015 Sep 18
- [286] Bonaz B, Picq C, Sinniger V, Mayolá JF, Clarencon D. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 208–221
- [287] Elger G, Hoppe C, Falkai P et al. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000; 42: 203–210
- [288] Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ et al. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 53–62
- [289] Beekwilder JP, Beems T. Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2010; 27: 130–138
- [290] Sjögren MJC, Hellström PTO, Jonsson MAG et al. Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 972–980
- [291] Vonck K, Raedt R, Naulaerts J et al. Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition? *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 45: 63–71
- [292] Strzelczyk A, Willems LM. Gesundheitsökonomie. In: Schmitt F, Stefan H, Holtkamp M eds. *Epileptische Anfälle und Epilepsien im Erwachsenenalter*. Springer; Berlin, Heidelberg: 2020. doi:10.1007/978-3-662-59198-7\_5
- [293] Strzelczyk A et al. Cost of epilepsy: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 463–476
- [294] Strzelczyk A et al. Evaluation of health-care utilization among adult patients with epilepsy in Germany. *Epilepsy Behav* 2012; 23: 451–457
- [295] Helters SL et al. Clinical and economic impact of vagus nerve stimulation therapy in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 370–375
- [296] Forbes R. Cost-utility of vagus nerve stimulation (VNS) therapy for medically refractory epilepsy – an update. *Seizure* 2008; 17: 387–388
- [297] Benbadis SR et al. MRI of the brain is safe in patients implanted with the vagus nerve stimulator. *Seizure* 2001; 10: 512–515
- [298] Fetzter S et al. A systematic review of magnetic resonance imaging in patients with an implanted vagus nerve stimulation system. *Neuroradiology* 2021; 63: 1407–1417
- [299] Ding J, Wang L, Wang C, Gao C, Sun T. Is vagal-nerve stimulation safe during pregnancy? A mini review. *Epilepsy Research* 2021; 174: 106671
- [300] <https://vnstherapy.de/safety-information>