

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Medizinischen Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. E. Herting

Quantitative EEG-Veränderungen unter Vagusnerv-Stimulation bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie

Ein direkter Vergleich der elektrischen Stimulationsphase mit dem
Pausenintervall

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- aus der medizinischen Fakultät -

vorgelegt von Julia Mertin
aus Hamburg

Lübeck 2007

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jürgen Sperner

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Günter Seidel

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2007

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 20.12.2007

Gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
1.1	Fragestellung.....	6
1.2	Hypothesen	6
2	Aktueller Wissensstand	7
2.1	Pharmakoresistente Epilepsien	7
2.1.1	Definition der pharmakoresistenten Epilepsie.....	7
2.1.2	Behandlungsstrategien der Epilepsie.....	9
2.1.3	Prognose der pharmakoresistenten Epilepsie	13
2.2	Die Vagusnerv-Stimulation	16
2.2.1	Grundlagen der Vagusnerv-Stimulation (VNS)	19
2.2.2	VNS-Wirkungen auf cerebrale Funktionen bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie	29
2.2.2.1	Einfluss der VNS auf das EEG.....	29
2.2.2.2	Andere Effekte der VNS.....	33
2.2.3	Andere Anwendungsbereiche der VNS.....	36
2.3	Fourier-Transformation: ein Verfahren für die quantitative EEG-Analyse ...	38
3	Patienten und Methoden	41
3.1	Patienten	41
3.1.1	Demographische Daten.....	41
3.1.2	Klinische Merkmale/ Verläufe	41
3.2	Methoden	41
3.2.1	EEG-Ableitungstechnik.....	41
3.2.2	Bearbeitung der EEGs	43
3.2.3	Fourier-Analyse	45
3.2.4	Bearbeitung der Werte der Fast-Fourier-Transformation aus den EEG-Daten.....	46
3.2.5	Statistische Methoden.....	49
4	Ergebnisse.....	54
4.1	Patienten	54
4.1.1	Klinische Merkmale.....	54
4.1.2	EEG-Ableitung	58
4.1.3	VNS-Stimulation	58
4.1.4	Stichprobenumfänge	60

4.2	Signifikante EEG-Veränderungen während der Stimulationsphase der VNS	61
4.2.1	Die EEG-Power	61
4.2.1.1	Globale Veränderungen der EEG-Power aller EEGs	61
4.2.1.2	Veränderungen der EEG-Power in Abhängigkeit von der VNS-Stromstärke.....	62
4.2.1.3	Veränderungen der EEG-Power in Abhängigkeit von dem Therapieerfolg...	64
4.2.2	Die EEG-Frequenzanteile	72
4.2.2.1	Globale Veränderungen der EEG-Frequenzanteile aller EEGs.....	72
4.2.2.2	Veränderungen der EEG-Frequenzanteile in Abhängigkeit von der VNS-Stromstärke.....	73
4.2.2.3	Veränderungen der EEG-Frequenzanteile in Abhängigkeit von dem Therapieerfolg.....	77
4.3	Intraindividuelle, longitudinale Auswertung	88
4.3.2	EEG-Veränderungen des Responders BHK im Verlauf von 19-41 Monaten nach VNS-Implantation.....	88
4.3.2	EEG-Veränderungen des Nonresponders JOR im Verlauf von 3-21 Monaten nach VNS-Implantation.....	90
5	Diskussion.....	93
5.1.	Diskussion der eigenen Ergebnisse	93
5.1	Methodendiskussion	106
6	Zusammenfassung	112
7	Abkürzungen.....	114
8	Literaturverzeichnis	115
9	Anhang.....	128
9.1	Abbildungsverzeichnis	134
9.2	Tabellenverzeichnis	134
9.3	Danksagungen.....	136
9.4	Lebenslauf.....	137

1 Einleitung

Die Vagusnerv-Stimulation (VNS) ist ein ergänzendes Therapieverfahren für Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie. Bei der VNS wird der linke Nervus vagus (N. vagus) intermittierend elektrisch stimuliert. Der N.vagus leitet diese Reize bis zum Kortex fort. Nach fast 50 Jahren tierexperimenteller Vagusnerv-Stimulation erfolgte 1988 die erste Implantation eines VNS-Systems bei einem Menschen, seit 1994 ist die VNS in Europa und seit 1997 auch in den USA zugelassen. Seitdem wurde bei mehr als 40.000 Patienten ein VNS-System implantiert. Der Wirkungsmechanismus der VNS ist bis heute ungeklärt. Dass die elektrische Stimulation des N. vagus das EEG beeinflusst, ist seit 1938 durch Tierexperimente von Bailey und Bremer bekannt. In darauf folgenden Studien wurde ein Einfluss der elektrischen Stimulation des N. vagus auf epileptische Potenziale entdeckt (Zanchetti 1952). Chase et al. (1967) fanden einen Zusammenhang zwischen der Stimulationsfrequenz und der Wirkung auf epileptische Potenziale. Die elektrische Stimulation des N. vagus mit 15 Hz führte zu einer Synchronisation, mit 50 Hz hingegen zu einer Desynchronisation des EEGs. Die antikonvulsive Wirkung der VNS mit einer Verringerung der epileptischen Potenziale, die durch die Applikation von Penicillin oder Strychnin provoziert wurden, wurde in zahlreichen Tierexperimenten bestätigt (Woodbury und Woodbury 1990, Zabara 1992, McLachlan 1993, Takaya et al. 1996, Lockard et al. 1990).

Zabara stellte 1985 die Hypothese auf, dass die antikonvulsive Wirkung der VNS durch eine Desynchronisation der neurogenen, hypersynchronen epileptischen Potenziale hervorgerufen wird. Diese Desynchronisation konkurriert mit der Erhaltung des hypersynchronen Status von generalisierten, epileptischen Anfällen (Zabara 1985).

Studien, die sich mit dem Einfluss der VNS auf das EEG von Epilepsie-Patienten befassten, kamen, im Gegensatz zu den Tierexperimenten, zu uneinheitlichen Ergebnissen. Während Hammond et al. (1992a) keine Veränderungen der epileptischen Aktivität im EEG durch die VNS nachweisen konnten, bestätigten andere Studien die tierexperimentell erzielten Ergebnisse. Die epileptischen Potenziale werden durch die VNS in ihrer Dauer (Koo 2001, Rizzo et al. 2004) und Anzahl (Koo 2001, Olejniczak et al. 2001, Kuba et al. 2002) reduziert.

Studien, die sich mit den Veränderungen des EEG-Grundrhythmus bei chronischer VNS befassten, wiesen eine Zunahme der Delta-, Theta- und Alpha-Power (Rizzo et al. 2004) bzw. eine Zunahme der hohen Beta-Frequenzen (20-50 Hz) nach (Marrosu et al. 2005).

Thompson et al. (1999) werteten ein Elektrokortikogramm (ECoG) einer Patientin vor Beginn der VNS-Therapie und während der kurzzeitigen Stimulation mit 3 verschiedenen Stimulationsstromstärken aus. Neben einer Überlagerung des EEGs mit der Stimulationsfrequenz (30 Hz) fanden sie eine Zunahme der Beta-Power.

Im Gegensatz zu diesen Studien konnten Untersuchungen, die die direkten Auswirkungen der VNS auf den EEG-Grundrhythmus durch den Vergleich von EEG-Abschnitten während der Stimulationsphase mit EEG-Abschnitten während des stimulationsfreien Intervalls (Pausenintervall) analysierten, keine Veränderungen des EEGs durch die VNS nachweisen. Weder bei unterschiedlicher Vigilanz (wach, schlafend, anästhesiert) und Variation der Stimulationsfrequenz (5, 10 und 50 Hz) (Hammond et al. 1992a), noch bei klinischem Therapieerfolg (Salinsky und Burchiel 1993) waren Veränderungen des EEGs während der Stimulationsphase quantifizierbar.

Die antikonvulsive Wirkung der VNS ist unumstritten. Etwa die Hälfte der mit VNS behandelten Patienten zeigen eine Anfallsreduktion um mindestens 50 % (Responder). Ein stimmungshhebender Effekt und eine Verbesserung der Vigilanz durch die VNS werden ebenfalls häufig beobachtet (Ben-Menachem und French 2005). Wie die VNS ihre antikonvulsive Wirkung entfaltet und die positiven Nebeneffekte entstehen, ist unklar. Da eine Reduktion der epileptischen Anfälle und eine Steigerung der Vigilanz Veränderungen des EEGs vermuten lassen, ergeben sich für uns die folgenden Fragen:

1.1 Fragestellung

Unmittelbare Auswirkungen der VNS auf die Gehirnaktivität sollen mit Hilfe quantitativer EEG-Analysen untersucht werden.

- Gibt es Unterschiede im EEG zwischen der Stimulationsphase und dem Pausenintervall der VNS?
- Sind solche Veränderungen abhängig von der Stromstärke der VNS?
- Sind die EEG-Veränderungen abhängig vom VNS-Therapieerfolg in Form einer signifikanten Anfallsreduktion?

1.2 Hypothesen

1. Die elektrische Stimulation des Gehirns über den N. vagus bewirkt messbare EEG-Veränderungen im Vergleich zum Pausenintervall.
2. Höhere Stromstärken bewirken stärkere EEG-Veränderungen
3. Patienten mit gutem VNS-Erfolg zeigen andere EEG-Veränderungen als Patienten ohne VNS-Therapieerfolg

2 Aktueller Wissensstand

2.1 Pharmakoresistente Epilepsien

In diesem Abschnitt soll der Begriff der therapierefraktären Epilepsie definiert (2.1.1), Behandlungsstrategien (2.1.2) vorgestellt und die Prognose der betroffenen Patienten (2.1.3) erläutert werden.

2.1.1 Definition der pharmakoresistente Epilepsie

Das Ziel der Epilepsitherapie ist die Anfallsfreiheit mit keinen oder möglichst geringen Therapienebenwirkungen. Neben der Anfallsfreiheit ist aber auch die Verbesserung der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel. Schätzungen gehen davon aus, dass 20-30% aller Patienten mit Epilepsie bei optimalem Einsatz der konventionellen Antiepileptika, als Mono- oder Kombinationstherapie, keine Anfallsfreiheit erreichen (Shorvon 1990, Pedley 1994, Schmidt und Gram 1995). Kwan und Brodie (2000) postulierten, dass Patienten, die vor Therapiebeginn bereits viele Anfälle (>20) hatten oder keine adäquate Anfallskontrolle mit dem ersten AED erreichten, mit großer Wahrscheinlichkeit als pharmakoresistent einzustufen sind. Eine allgemeingültige Definition der pharmakoresistenten Epilepsie gibt es bisher aber nicht. Dreifuss definierte 1987 die Pharmakoresistenz als „...ungenügende Anfallskontrolle trotz angemessener Behandlung mit antiepileptischen Medikamenten während einer längeren Zeit, wobei Zahl und Schwere der Anfälle ein normales Leben verhindern.“ Konkreter definierten Berg et al. 1996 die Pharmakoresistenz. Sie bezeichneten Kinder, die im Verlauf von zwei Jahren durchschnittlich mindestens einen Anfall pro Monat hatten und mindesten mit drei Antiepileptika erfolglos behandelt wurden, als pharmakoresistent. Neben der Anfallshäufigkeit spielt aber auch die Lebensqualität bei der Definition der Pharmakoresistenz eine entscheidende Rolle. Dem wird Schachter bei seiner Definition von 1993 gerecht. Wonach jeder resistent ist, der aufgrund seiner Anfälle, medikamentöser Nebenwirkungen oder psychosozialer Probleme unfähig ist, ein seinen Fähigkeiten angemessenes Leben zu führen (Schachter 1993).

Aicardi (1988), Sillanpää (1993) und Berg et al. (1996) erarbeiteten die folgenden Prädiktoren der Pharmakoresistenz:

- frühkindlicher Beginn der Epilepsie
- symptomatische Epilepsie aufgrund einer länger zurückliegenden Hirnschädigung mit mentaler Retardierung und neurologischen Ausfällen
- vorangegangene Neugeborenenkrämpfe
- vorangegangene BNS-Krämpfe
- vorangegangener Status epilepticus
- mehrere Anfallsformen nebeneinander
- hohe Anfallsfrequenz (besonders das Auftreten von Anfallsclustern)
- ausgeprägte EEG-Veränderungen (Verlangsamung, epilepsiespezifische Potenziale, multiple Herde epileptiformer Aktivität)
- sekundär generalisierte Anfälle bei multiplen epileptogenen Foci
- langes Fortbestehen der Epilepsie mit erfolglosen Therapieversuchen
- schlechter psychologischer und sozioökonomischer Hintergrund

Der Mechanismus der Pharmakoresistenz ist bisher nicht bekannt. Es ist möglich, dass die Pharmakoresistenz bereits zu Beginn der Epilepsie besteht. Es ist aber auch denkbar, dass sie sich erst im Verlauf als Resultat eines Krankheitsprozesses entwickelt. Derzeit existieren zwei Theorien für den Mechanismus der Pharmakoresistenz: die Multidrug-Transporter-Hypothese und die Drug-Target-Hypothese.

Die Antiepileptika müssen, um ihr Ziel im Gehirn zu erreichen, die Blut-Hirn-Schranke, die von kapillären Endothelzellen gebildet wird, passieren. Ihre Aufgabe ist es, das Gehirn vor Intoxikationen durch lipophile, passiv diffundierende Stoffe zu schützen. Hierfür befinden sich in der Blut-Hirn-Schranke zahlreiche sogenannte Efflux-Transporter, die in epileptogenem Gewebe überexprimiert sind. Die Multidrug-Transporter-Hypothese geht davon aus, dass durch diese Überexpression nur eine geringe Dosis der verabreichten Antiepileptika das Zielgewebe im Gehirn erreicht. Die Drug-Target-Hypothese macht Veränderungen an Ionenkanälen und Rezeptoren von Neurotransmittern für die Pharmakoresistenz verantwortlich. Es wird vermutet, dass durch diese Veränderungen die Effektivität der Antiepileptika herabgesetzt wird (Löscher 2005).

2.1.2 Behandlungsstrategien der Epilepsie

Für die Epilepsiebehandlung stehen neben der konventionellen Pharmakotherapie eine Reihe ergänzender Therapieverfahren, wie die ketogene Diät, die Epilepsiechirurgie und die Vagusnerv-Stimulation (VNS), zur Verfügung. Das gemeinsame Ziel aller Therapieformen ist die Anfallsfreiheit bei keinen oder nur geringen Nebenwirkungen. Außerdem sollen durch die Therapie anfallsbedingte neurologische Schädigungen, wie z.B. das Absinken des Intelligenz-Quotienten (IQ) und eine Verschlechterung des Erinnerungsvermögens, verhindert werden.

Als Therapieverfahren der Wahl gilt die medikamentöse Therapie. Vor Beginn einer Pharmakotherapie muss die Diagnose eindeutig gestellt und andere anfallsartige, nicht epileptische Ereignisse ausgeschlossen sein. Grundsätzlich gilt, Nutzen und Risiken der Langzeittherapie abzuwägen. Nach dem ersten unprovokierten Krampfanfall bei Kindern und Jugendlichen beginnt man bei geringem Wiederholungsrisiko in der Regel nicht mit einer Therapie, während man bei einem hohen Wiederholungsrisiko die Therapieindikation individuell treffen muss.

Begonnen wird mit einer anfalls- und symptombezogenen Monotherapie mit individueller Dosierung. Mit welchem Antiepileptikum begonnen wird, wird vor allem von dem Anfallstyp, bzw. dem zu behandelnden Epilepsiesyndrom bestimmt. Zudem spielen aber auch Faktoren, wie die Ursache der Epilepsie, pharmakokinetische Eigenschaften, mögliche Nebenwirkungen, Lebensalter, mentale Entwicklung und neurologische Befunde sowie psychische Auffälligkeiten und die Compliance eine Rolle bei der Wahl des Antiepileptikums (Siemes und Bourgeois 2001, S. 216-223).

Prinzipiell werden fokale Anfälle mit Carbamazepin, generalisierte Anfälle mit Valproat, Absencen mit Ethosuximid oder Valproat und Rolando-Epilepsien mit Sultiam als Mittel der ersten Wahl behandelt. Die Aufdosierung sollte möglichst langsam erfolgen, bis die niedrigste Erhaltungsdosis erreicht ist und gegebenenfalls weiter bis Anfallsfreiheit erreicht wird.

Aus Studien geht hervor, dass etwa 60-70 % der Kinder und Erwachsenen bei einer neu aufgetretenen Epilepsie mit einer Monotherapie ohne oder mit für den Patienten akzeptablen Nebenwirkungen Anfallsfreiheit erreichen (Chadwick 1997, Perucca 1997). Wobei die Erfolgsrate der Monotherapie aber entscheidend von der Anfallsform bzw. dem Epilepsiesyndrom abhängt. Bei primär generalisierten und benignen fokalen Epilepsien erreichen bis zu 90 % der Patienten Anfallsfreiheit, während die Erfolgsquote bei symptomatischen oder kryptogenen Epilepsien bei etwa 25-50 % liegt (Krämer 1997).

Wird mit dem ersten Antiepileptikum kein zufriedenstellendes Therapieergebnis erreicht, sollte eine Monotherapie mit einem anderen Antiepileptikum versucht werden. Von den Patienten, die auf die erste Monotherapie nicht adäquat reagieren, erreichen noch 15-40 % mit einer alternativen Monotherapie Anfallsfreiheit. Erst wenn auch dieser Therapieversuch nicht zur Anfallsfreiheit führt, sollte mit einer Kombinationstherapie begonnen werden.

Bei einer Kombinationstherapie können die verschiedenen Wirkmechanismen der Antiepileptika genutzt und so eine bessere Kontrolle unterschiedlicher Anfallsformen bei einem Patienten erreicht werden. Eine Kombinationstherapie ist aber nur sinnvoll, wenn der Patient hierdurch Anfallsfreiheit erreicht, eine deutliche Reduktion der Anfälle erzielt wird oder bei gleicher Anfallsreduktion wie bei einer Monotherapie die Nebenwirkungen geringer ausgeprägt sind. Es sollte darauf geachtet werden, dass sich die Wirkungen der Antiepileptika nicht gegenseitig aufheben und möglichst nebenwirkungsarme Antiepileptika verwendet werden, bzw. dass sich deren Nebenwirkungen nicht gegenseitig verstärken (Siemes und Bourgeois 2001, S. 223-225).

Kwan und Brodie (2000) untersuchten 525 Epilepsiepatienten, von denen 63 % durch eine Pharmakotherapie Anfallsfreiheit erreichten. Von 470 zuvor unbehandelten Patienten erreichten 47 % mit dem ersten Medikament Anfallsfreiheit, weitere 14 % mit dem zweiten oder dritten Medikament. Nur noch 3 % der Therapieversager wurden bei einer Kombinationstherapie mit zwei oder mehr Antiepileptika anfallsfrei.

Wenn weder mit einer Monotherapie noch mit einer Kombinationstherapie eine zufriedenstellende Anfallsreduktion erreicht wird, sollten alle möglichen Ursachen, wie zu geringe Dosis, falsches Medikament, schlechte Compliance, progressive neurologische Erkrankungen und zu starke Nebenwirkungen, ausgeschlossen werden. Außer den pharmakologischen Faktoren sollten auch anfallsauslösende Faktoren bedacht und möglichst ausgeschaltet werden. Hierzu gehören Stress, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Schlafentzug, Stimulation des ZNS durch sensible Reize oder Drogen sowie Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts. Erst wenn dann noch immer keine zufriedenstellende Anfallsreduktion erreicht wird, sollte eine Epilepsie als pharmakoresistent bezeichnet werden. Für die hiervon betroffenen Patienten stehen ergänzende oder alternative Therapieverfahren wie die ketogene Diät, die Epilepsiechirurgie und die Vagusnerv-Stimulation (siehe Kapitel 2.2) zur Verfügung.

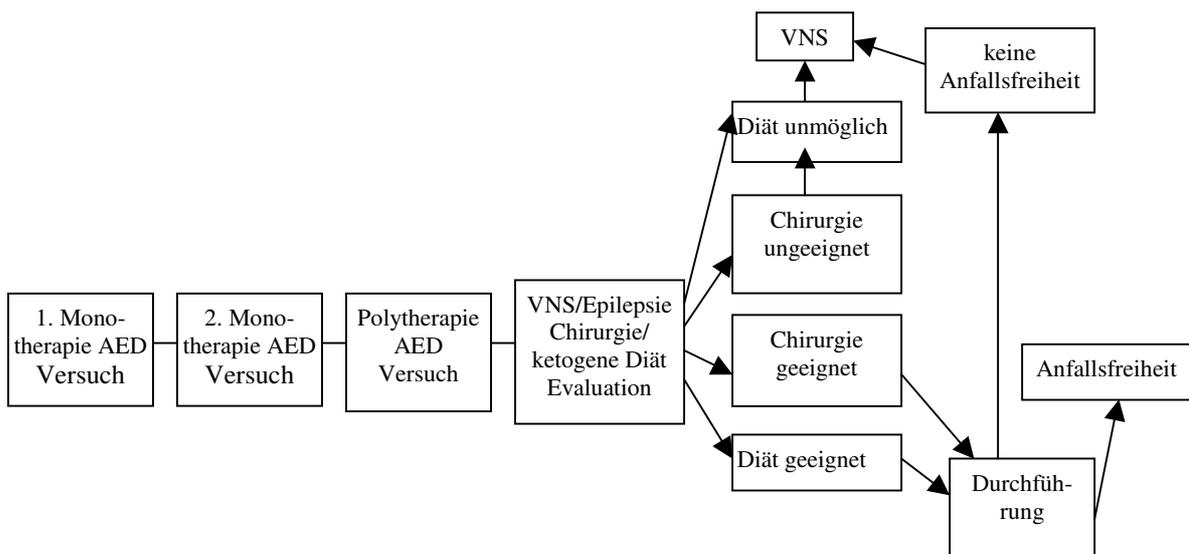


Abbildung 2.1 Schema der antiepileptischen Stufentherapie. In dieser Abbildung ist das Vorgehen in der Epilepsiebehandlung dargestellt. Wenn zwei Versuche mit einem Antiepileptikum als Monotherapie sowie eine Kombinationstherapie keinen zufriedenstellenden Erfolg brachten, werden alternative Behandlungsmethoden in Betracht gezogen. Zuerst werden die Möglichkeiten einer ketogenen Diät und eines epilepsiechirurgischen Eingriffs überprüft. Erst wenn diese Behandlungsmethoden nicht durchführbar sind oder nicht der gewünschte Erfolg erzielt wurde, wird auf die VNS zurückgegriffen. AED: antiepileptic drug (modifiziert nach Wheless und Maggio: Neurology 2002)

Ketogene Diät

Bei der ketogenen Diät wird eine anhaltende metabolische Ketose durch einen hohen Fett- und einen geringen Kohlenhydrat- und Proteinanteil der Nahrung erzeugt und somit das Fasten bei ausreichender Kalorienzufuhr imitiert (Baumeister und Klepper 2003). Die antiepileptische Wirkung des Fastens ist bereits seit Jahrhunderten bekannt. 1921 war Wilder der Erste, der durch eine gezielte Diät das Fasten imitierte und mit gutem Erfolg gezielt den antiepileptischen Effekt der Ketose nutzte (Wilder 1921). Mit der Entwicklung der konventionellen Antiepileptika verlor die ketogene Diät an Bedeutung. Heute wird sie wieder in vielen Epilepsiezentren bei Versagen der Pharmakotherapie und dem Fehlen von chirurgischen Interventionsmöglichkeiten eingesetzt (Siemes und Bourgeois 2001, S. 282). Die Wirkung der Ketose wird wahrscheinlich durch die erhöhte Konzentration der Ketonkörper β -Hydroxybutyrat und Azetoazetat, die wiederum mit einer erhöhten Bildung von energiereichen Phosphaten einhergeht, vermittelt (DeVivo et al. 1978). Der genaue Wirkungsmechanismus ist bisher aber nicht bekannt. Die Ketonkörper scheinen jedenfalls nicht direkt die inhibitorische und excitatorische synaptische Transmission zu beeinflussen (Thio et al. 2000).

Etwa ein Drittel der behandelten Kinder erreicht durch die ketogene Diät Anfallsfreiheit, mindestens die Hälfte der Kinder profitiert von der Diät (Anfallsreduktion um mindestens 50 %). Bei etwa einem Drittel der Kinder führt die Diät zu keiner Anfallsreduktion oder die Diät kann wegen Unverträglichkeit nicht fortgeführt werden. Eine Steigerung der Aktivität und Aufnahmefähigkeit, des Konzentrationsvermögens und der Lernfähigkeit sowie ein Nachlassen von Verhaltensauffälligkeiten durch die Diät wird bei vielen Kindern beobachtet. Teilweise ist eine Reduktion der Dosis oder Anzahl der Antiepileptika möglich. Viele Eltern geben trotz des erheblichen Aufwands, den die Durchführung der Diät erfordert, eine Verbesserung der Lebensqualität für die ganze Familie an. Aber nicht nur bei Kindern ist die ketogene Diät wirksam, sondern auch Jugendliche und Erwachsene zeigen ein gutes Ansprechen. Hier ist die Einhaltung der nicht besonders wohlschmeckenden Diät aber schlechter zu kontrollieren (Siemes und Bourgeois 2001, S. 282-286).

In der Regel wird empfohlen, die Diät zwei Jahre lang durchzuführen. Bei einem Teil der Patienten hält der erzielte Effekt trotz Beendigung der Diät an.

Insgesamt wird die ketogene Diät gut vertragen, Nebenwirkungen sind aber relativ häufig. Bei Therapiebeginn treten häufig Erbrechen, Diarrhoen, Obstipationen, Hypoglykämien und Dehydratationen auf. Bei akuten Erkrankungen kann die bestehende metabolische respiratorisch kompensierte Azidose dekompensieren. Häufig kommt es zur Hypercholesterin- und Triglyceridämie; Nierensteine treten vermehrt auf. Vereinzelt wurde über Hypoproteinämie, Hypokalzämie und ein Fanconi-Syndrom als Komplikation berichtet. Stoffwechselkrankheiten mit Störung der β -Oxidation müssen vor Diätbeginn ausgeschlossen werden (Baumeister und Klepper 2003).

Epilepsiechirurgie

Die Epilepsiechirurgie ist eine Form der Epilepsitherapie, die bei fokalen Epilepsien kurativ sein kann. Wird mit einer pharmakologischen Therapie kein oder nur ein unbefriedigender Behandlungserfolg erzielt, sollte geprüft werden, ob die Epilepsiechirurgie als Therapieoption in Frage kommt. Das Ziel ist auch hier die Anfallsfreiheit oder eine weitgehende Anfallsreduktion. In Frage kommt die Epilepsiechirurgie bei Patienten mit nachgewiesener Pharmakoresistenz, bei denen die Anfälle die Lebensqualität in nicht tolerierbarem Maße beeinflussen und eine strukturelle fokale Hirnläsion eine Remission durch Reifung des kindlichen Gehirns unwahrscheinlich macht. Weitere Indikationen für einen epilepsiechirurgischen Eingriff sind eine

zunehmende Hirnschädigung durch das Fortbestehen der Anfälle, sowie nicht akzeptable neurotoxische Nebenwirkungen der Antiepileptika, die die Lernfähigkeit, Schulleistung und Berufsausübung stark beeinträchtigen. Prächirurgisch muss durch ein Langzeitmonitoring die Semiologie der Anfälle mit den EEG-Veränderungen korreliert werden. Zusätzlich sind manchmal Magnetresonanztomografie (MRT), Single-Photon-Emissionscomputertomografie (SPECT), Positronenemissionstomografie (PET) und neuropsychologische Testungen erforderlich, um die genaue Lokalisation des epileptischen Herdes zu sichern, damit die Resektion dieses Herdes zu keinen intolerablen neurologischen und kognitiven Defiziten führt. Chirurgische Verfahren stellen die partielle oder totale Lobektomie, die Hemisphärektomie, die partielle oder komplette Kallostomie und die multiplen subpialen Transsektionen dar (Siemes und Bourgeois, S. 288-295). Laut Engel (1996) erreichten, je nach chirurgischem Verfahren, bis zu 68,8 % (Amygdalohippokamektomie) der zwischen 1986 und 1990 operierten Patienten Anfallsfreiheit. Die schlechtesten Ergebnisse wurden mit der Kallostomie erzielt, nur 7,6 % der Patienten waren nach dem Eingriff anfallsfrei. Der entscheidende Faktor für das Ergebnis der Epilepsiechirurgie ist die vollständige Entfernung des epileptischen Herdes.

2.1.3 Prognose der pharmakoresistenten Epilepsie

Kwan und Brodie (2000) postulierten, dass Patienten, die vor Therapiebeginn bereits viele Anfälle (>20) hatten oder keine adäquate Anfallskontrolle mit dem ersten AED erreichten, mit großer Wahrscheinlichkeit als pharmakoresistent einzustufen sind. Dies betrifft etwa 20-30 % der Patienten (Shorvon 1990, Pedley 1994, Schmidt und Gram 1995). Aber auch bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie besteht die Möglichkeit Anfallsfreiheit zu erlangen. Studien zeigten, dass einige Kinder mit einer ursprünglich als therapierefraktär betrachteten Epilepsie langfristig Anfallsfreiheit oder fast Anfallsfreiheit (ein Anfall pro Jahr oder weniger) erreichten. Dabei zeigte sich, dass je länger der Beobachtungszeitraum war, umso geringer war der Anteil der Kinder mit therapierefraktärer Epilepsie. Huttenlocher und Hapke (1990) beobachteten Kinder mit pharmakoresistenter Epilepsie über einen Zeitraum von 5-20 Jahren. Sie fanden pro Jahr bei 4 % der Kinder mit grenzwertig normaler oder normaler Intelligenz eine lineare Remission der Anfälle. Nach 18 Jahren Beobachtung hatten noch 25 % der Patienten eine therapierefraktäre Epilepsie, bei Sillanpää (1993) waren nach 30 Jahren nur noch 22 % der ursprünglichen Patienten als therapierefraktär einzustufen. Als prognostisch ungünstige Faktoren stellten sich

vorrangegangene neurologische Schädigungen, mentale Retardierung und ein pathologischer neurologischer Status heraus. Auch Camfield und Camfield (1996) beobachteten das Erreichen von Anfallsfreiheit bei therapierefraktären Epilepsien. Sie definierten therapierefraktär als durchschnittlich zwei oder mehr Anfälle innerhalb von zwei Monaten im letzten Jahr trotz Behandlung mit mindestens drei Antiepileptika in Mono- oder Kombinationstherapie. Von den 504 untersuchten Kindern mit Epilepsie galten lediglich 29 als therapierefraktär. Innerhalb von fünf Jahren waren sieben dieser Patienten mindestens ein Jahr anfallsfrei. Dies wurde bei vier dieser Kinder durch konventionelle Antiepileptika, bei zwei Kindern durch Clobazam und bei einem Kind durch die Epilepsiechirurgie erreicht. Bei neun Patienten konnte mit der Epilepsiechirurgie lediglich eine Reduktion der Anfälle erzielt werden.

Ein wichtiges Ziel der Epilepsie-Therapie ist neben der Anfallsreduktion die Verbesserung der Lebensqualität, die unter anderem von sozialen und psychologischen Faktoren beeinflusst wird. Es zeigte sich, dass durch gezielte Patientenschulungen zum Thema Epilepsie die Lebensqualität messbar gesteigert werden kann (Snead et al. 2004).

Nicht nur die Lebensqualität wird durch eine Epilepsie beeinträchtigt, sondern auch die kognitive Leistungsfähigkeit wird direkt und indirekt durch eine Epilepsie beeinflusst. Der Vergleich von Epilepsiepatienten mit gesunden Personen, unter Berücksichtigung des Alters und der Erziehung, zeigte, dass Epilepsiepatienten geringere geistige Fähigkeiten als gesunde Personen besitzen (Smith et al. 1986). Dabei beeinflussen anfalls- und nicht-anfallsbezogene sowie therapiebedingte Faktoren die geistige Entwicklung im Verlauf der Erkrankung. Patienten mit symptomatischer Epilepsie zeigen eine größere Abnahme der kognitiven Fähigkeiten als Patienten mit idiopathischen Anfällen (Meador 2002). Auch die Art der Anfälle hat einen Einfluss auf die geistige Entwicklung. So fanden Thompson und Duncan (2005), dass tonisch-klonische Anfälle der stärkste Prediktor für eine Abnahme der Kognition sind. Die Frequenz komplex-fokaler Anfälle war mit einer Abnahme der Gedächtnisleistung und der motorischen Geschicklichkeit, nicht aber des Intelligenzquotienten assoziiert. Über lange Zeit bestehende therapierefraktäre Temporallappen-Epilepsien können sich ebenfalls negativ auf die geistigen Fähigkeiten auswirken sowie zu einer Zerstörung des Hippocampus führen. Epilepsie-Syndrome beeinflussen die Kognition unterschiedlich. So zeigen Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Abnahme der geistigen Fähigkeiten als Patienten mit juveniler Myoklonus-Epilepsie. Ein früher Beginn der Anfälle gilt als

negativer Faktor, ebenso wie eine hohe Anfallsfrequenz, lange dauernde und schwere Anfälle (Meador 2002).

Nicht nur wiederholte epileptische Anfälle wirken sich auf die geistigen Fähigkeiten aus, sondern das Anfallsgeschehen selbst kann temporär die Kognition beeinflussen. Mögliche kognitive Symptome sind Aphasien und Verwirrheitszustände vor und nach den Anfällen. Auch interiktale epileptische Entladungen, ohne klinisches Anfallsgeschehen, können vorübergehende Hirnleistungsschwächen verursachen (Meador 2002). Eine vorübergehende Anfallsremission zeigt einen positiven Effekt auf die kognitiven Fähigkeiten (Thompson und Duncan 2005).

Auch die pharmakologische Therapie hat häufig negative Auswirkungen auf die Hirnleistung. Solange die Antiepileptika als Monotherapeutika und mit Blutkonzentrationen innerhalb der therapeutischen Breite angewendet werden, sind die Effekte auf die Kognition meist moderat. Mit einer Pharmakopolytherapie und höheren Blutspiegeln, wie häufig bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, steigt aber das Risiko für kognitive Nebeneffekte. Meistens handelt es sich hierbei um eine Abnahme der Aufmerksamkeit/Vigilanz, sowie der psychomotorischen Geschwindigkeit. Sekundär werden hierdurch andere kognitive Bereiche in Mitleidenschaft gezogen (Meador 2002).

Ein weiteres Problem der therapieresistenten Epilepsie stellen plötzliche, unerwartete Todesfälle (SUDEP: Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients) dar. Hierunter versteht man plötzliche unerwartete Todesfälle bei Patienten mit Epilepsie, die nicht mit einem Trauma, Unfall oder einem Status epilepticus in Verbindung stehen und bei denen die Obduktion keinen Hinweis auf eine toxikologische oder anatomisch-strukturelle Ursache ergibt. Sie treten meistens unbeobachtet und vor allem nachts auf (Bell und Sander 2006). Die Rate der SUDEP wird für Patienten mit schwer verlaufenden Epilepsien auf 1:500 bis 1:1000 pro Jahr geschätzt. Bei Kindern handelt es sich um ein sehr seltenes Ereignis (Camfield und Camfield 1999). Ein erhöhtes Risiko für einen SUDEP besteht bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Es wird vermutet, dass die SUDEP durch ein primär kardiorespiratorisches Versagen als Folge von iktalen Entladungen oder reflektorisch ausgelösten Apnoen verursacht werden (Nashef et al. 1996). Eine nächtliche Überwachung mit einem akustischen Überwachungsgerät oder durch eine Person, die im gleichen Zimmer schläft, wirken protektiv (Langan et al. 2005).

Aufgrund der gestiegenen Kostensensibilität im Gesundheitswesen soll im Folgenden auf gesundheitsökonomische Aspekte der pharmakoresistenten Epilepsie eingegangen werden.

Die anfallenden Kosten für die Behandlung von Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie sind wesentlich höher als bei Patienten, die eine Remission durch Medikamente erreichen. Tetto et al. (2002) untersuchten in Italien prospektiv die Kosten für die Behandlung von Patienten (Kinder und Erwachsene) mit neu diagnostizierter Epilepsie über einen Zeitraum von 12 Monaten. In die Kostenkalkulation wurden die Kosten für Arztbesuche, Diagnostik und Medikamente einbezogen. Die Behandlung von Patienten mit einer Remission der Anfälle durch Antiepileptika kostete durchschnittlich 412 Euro. Während bei Patienten mit pharmakoresistenten Anfällen hingegen Kosten von durchschnittlich 2198 Euro entstanden. Bei Patienten, die für eine operative Epilepsie-Behandlung geeignet waren, beliefen sich die Kosten auf durchschnittlich 3945 Euro. Obwohl ein chirurgischer Eingriff zwar zunächst eine größere finanzielle Belastung bedeutet, rentiert sich dieser nach 7-8 Jahren (Picot et al. 2004). Auch der Beginn einer VNS-Therapie bedeutet zunächst einen hohen Kostenaufwand von ungefähr 10.000 Euro. In den folgenden Jahren sinken aber durch den Wegfall von ungeplanten Krankenhausaufenthalten die Kosten durchschnittlich um 2500 Euro pro Jahr pro Patient (Ben-Menachem et al. 2002).

Die Behandlung von Kindern ist allgemein kostenintensiver als die Behandlung von Erwachsenen. Als Gründe hierfür sind die Inzidenz und Expression von Epilepsiesyndromen, soziale und emotionale Einflüsse, die Diagnostik und Einbeziehung von Spezialisten sowie der Einsatz von Sozialarbeitern und anderen Personen der Gesundheitspflege zu nennen (Beghi et al. 2005).

Bei den genannten Zahlen müssen nationale Unterschiede in der Gesundheitsökonomie, den Gewohnheiten beim klinischen Vorgehen und den Rahmenbedingungen des Gesundheitssystems bedacht werden, die einen internationalen Vergleich der Kosten schwierig machen (Beghi et al. 2005).

2.2 Die Vagusnerv-Stimulation

Die ersten Vagusnerv-Stimulatoren wurden 1988 bei Menschen zur Behandlung therapierefraktärer Epilepsien im Rahmen einer Pilotstudie implantiert. Von vier Patienten erreichten hierdurch zwei Patienten eine völlige Anfallsfreiheit, ein Patient eine Anfallsreduktion um 40% und ein Patient zeigte keine Veränderung der Anfallshäufigkeit (Penry und Dean 1990). 1994 wurde die VNS für die ergänzende Behandlung bei pharmakoresistenter Epilepsie in Europa zugelassen. In den USA folgte 1997 die Zulassung der VNS durch die Food and Drug Administration (FDA) für eine ergänzende

Therapie zur Anfallsreduktion bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren mit fokalen Anfällen, die refraktär gegenüber Antiepileptika sind (Schachter und Schmidt 2001).

In zwei doppelblind-randomisierten Kardinalstudien, der E03- und E05-Studie, wurde die Wirkung der VNS klinisch untersucht. In diesen Studien konnte nachgewiesen werden, dass mit der VNS sowohl bei fokalen als auch bei komplex-fokalen Anfällen eine signifikante Anfallsreduktion erreicht werden kann. Dabei zeigte sich, dass die Stimulationsparameter Stimulationsfrequenz, Stimulationsdauer, Pausenintervall und Impulsdauer einen entscheidenden Einfluss auf den Therapieerfolg haben. Bei einer Stimulation mit den jetzt etablierten Einstellungen mit einer Stimulationsfrequenz von 30 Hz, einer Stimulationsdauer von 30 s, einer Pausenlänge von 5 min und einer Impulslänge von 500 μ s konnte eine Anfallsverringerng um durchschnittlich 24,5 % bei fokalen und 28 % bei komplex-fokalen Anfällen erreicht werden. Bei geringerer Stimulation mit einer Frequenz von 1 Hz, 30 s Stimulationsdauer, 90-180 min Pausenlänge und 130 μ s Impulsdauer lag die Anfallsreduktion hingegen im Mittel nur bei 6,1 % bei fokalen und bei 15 % bei komplexfokalen Anfällen. 31 % der Patienten mit fokalen Anfällen erreichten bei starker Stimulation eine Anfallsreduktion von mindestens 50 %, hingegen nur 13 % in der Gruppe mit geringer Stimulation (VNS study group 1995, Handforth et al. 1998). Durch die Aktivierung zusätzlicher, bedarfsgerechter Stimulationen mit einem Magneten während einer Aura oder zu Beginn eines Anfalls konnten in der Gruppe mit hoher Stromstärke 59,8 % der Patienten ihre Anfälle abschwächen oder beenden, in der Gruppe mit geringer Stimulation war dies nur bei 39,7 % der Patienten möglich (Ben-Menachem et al. 1994). Die antikonvulsive Wirkung der VNS bei generalisierten Anfällen wurde in der E04-Studie untersucht. Auch hier zeigte die VNS einen guten Effekt. Die Anfallsreduktion betrug durchschnittlich 46 %. Wiederum 46 % dieser Patienten wurden mit einer Reduktion der Anfälle um mindestens 50 % als Responder eingestuft. Dabei zeigten Patienten mit spätem Anfallsbeginn und hoher Anfallsrate das beste Ansprechen auf die VNS (Labar et al. 1999). In darauf folgenden Langzeitstudien zeigte sich, dass die Wirkung der VNS einige Zeit benötigt, um ihre volle Wirkung zu entfalten. Nach 3 Monaten wurde eine mittlere Anfallsreduktion um 20-35 % im Vergleich zum Zeitpunkt vor der VNS erreicht, 20-34 % der Patienten waren als Responder einzustufen, 16 % der Patienten hatten eine Anfallsreduktion um >75 % zu verzeichnen. Nach 12 Monaten lag die durchschnittliche Anfallsreduktion bei 31-45 %. 32-36,8 % der Patienten galten als Responder und 20 % zeigten eine Anfallsreduktion von mehr als 75 %. Auch nach zwei und drei Jahren nahm

die antikonvulsive Wirkung der VNS noch zu. Nach zwei Jahren VNS-Therapie lag die durchschnittliche Anfallsreduktion bei 44,3 %; 43,2 % der Patienten waren Responder. Nach drei Jahren hatten die Patienten durchschnittlich 44,1 % weniger Anfälle; 42,7 % galten als Responder (DeGeorgio et al. 2000; Salinsky et al. 1996; Morris et al. 1999). Auch bei komplexeren Epilepsien mit verschiedenen Anfallsmustern zeigt die VNS eine gute antikonvulsive Wirkung. Bei Patienten mit Lennox-Gastaut Syndrom reduzierte die VNS generalisierte, tonisch-klonische Anfälle, Absencen und atonische Anfälle. Die beste antikonvulsive Wirkung zeigte die VNS jedoch bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Ben-Menachem et al. 1999).

Das Lebensalter spielt keine entscheidende Rolle für die Wirkung der VNS. Sowohl bei Kindern (Shinnar et al. 1992) als auch bei über 50 jährigen Patienten (Sirven 2000) wurden gute Therapieerfolge mit der VNS erzielt.

Obwohl die Food and Drug Administration die VNS als ergänzende Therapiemaßnahme nur für Kinder über 12 Jahren zugelassen hat, wird sie auch mit gutem Erfolge bei jüngeren Kindern angewendet. Bis 2002 wurde bei mehr als 4000 Kindern, von denen etwa die Hälfte jünger als 12 Jahren war, ein VNS-System implantiert. 70,5 % dieser Kinder waren mental retardiert bzw. entwicklungsverzögert (Wheless und Maggio 2002). Es zeigte sich, dass 61 % der Kinder nach 12 Monaten eine Anfallsreduktion um mindestens 50 % erreichten. Der Vergleich des Therapieerfolgs in verschiedenen Altersgruppen (0-6 Jahre, 7-11 Jahre und 12-18 Jahre) zeigte, dass in allen Altersgruppen mehr als die Hälfte der Patienten eine Anfallsreduktion um mindestens 50 % erreichten. Kinder zwischen 4 und 16 Jahren zeigten sogar ein besseres Ansprechen auf die VNS als ältere Patienten (Shinnar et al. 1992)

Mit der Wirkung der VNS bei älteren Patienten befassten sich Sirven et al. (2000). Sie untersuchten 45 erwachsene Patienten im Alter von 50 Jahren und älter. 12 dieser Patienten (27 %) erreichten nach drei Monaten eine Anfallsreduktion um mindestens 50 % (Responder). Nach 12 Monaten waren 21 von den verbliebenen 31 Patienten Responder (68 %).

Ist der VNS-Therapie ein epilepsiechirurgischer Eingriff vorausgegangen, hängt der Erfolg der VNS von der Art des Eingriffs ab. Patienten, bei denen eine Lobektomie durchgeführt wurde, zeigten ein deutlich schlechteres Ansprechen auf die VNS, als Patienten mit einer vorangegangenen Kallosotomie (Helmers et al. 2001).

Bei einigen Patienten ermöglicht die VNS-Therapie eine Verringerung der Dosis der Antiepileptika. Teilweise kann die medikamentöse Therapie sogar ganz abgesetzt werden, ohne die Wirkung der VNS zu beeinträchtigen (Tatum et al. 2001).

Neben der Anfallsreduktion ist die Verbesserung der Lebensqualität (quality of life, QOL) eine bedeutende Wirkung der VNS in der Epilepsiebehandlung. Die Verbesserung der QOL ist unabhängig von der Anfallsreduktion und dem Lebensalter und nimmt im Verlauf der VNS-Therapie zu. Bei Kindern wird die stärkste Verbesserung der QOL bei einer kurzen Erkrankungsdauer vor der VNS-Therapie und einem Krankheitsbeginn nach dem ersten Lebensjahr beobachtet. Verbesserungen der QOL durch die VNS betreffen Vigilanz, das Gedächtnis, soziale Aspekte, die Motorik, das Verhalten, die Angst vor Anfällen und die Stimmung (DeGeorgio 2000, Patwardhan 2000, Helmers et al. 2001). Die Steigerung der Vigilanz umfasst eine messbare Verringerung der Tagesmüdigkeit bei einer Zunahme des Rapid Eye Movement (REM)-Schlafes (Malow et al. 2001). Rizzo et al. (2004) fanden hingegen eine Reduktion des REM-Schlafes zu Gunsten der Schlafphase 1. Sowohl die absolute und relative Dauer der REM-Schlafphasen als auch die Anzahl der REM-Phasen nahmen ab.

Eine Voraussage, welcher Patient auf die VNS anspricht, ist bisher nicht möglich. Ebus et al. (2004) fanden einen Zusammenhang zwischen Spikebursts und der Anfallshäufigkeit. Responder hatten insgesamt weniger Spikebursts als Nonresponder. Die Studie schloss 19 Patienten, von denen drei Responder waren, ein. Janszky et al. (2005) untersuchten 47 Patienten auf prädiktive Faktoren für die Anfallsfreiheit durch die VNS. Sie fanden eine signifikante Korrelation zwischen dem Erreichen von Anfallsfreiheit und dem Fehlen von bilateralen interiktalen epileptiformen EEG-Mustern, sowie zwischen Anfallsfreiheit und kortikalen Malformationen. In Bezug auf die Malformationen war der Therapieerfolg bei einseitigen Veränderungen deutlich besser als bei beidseitigen Veränderungen. Während bei einseitigen Veränderungen fünf der 28 Patienten anfallsfrei wurden, erreichte keiner der sieben Patienten mit beidseitigen Veränderungen Anfallsfreiheit.

2.2.1 Grundlagen der Vagusnerv-Stimulation

Die VNS stellt eine Behandlungsalternative bei pharmakoresistenter Epilepsie dar, wenn epilepsiechirurgische Maßnahmen nicht sinnvoll bzw. möglich sind, oder die Operation kein befriedigendes Ergebnis erbracht hat.

Bei der VNS wird der linke N. vagus im Halsbereich in Höhe der Carotisbifurkation direkt intermittierend elektrisch stimuliert. Dabei dient der N. vagus als von außen leicht

zugängliche Afferenz, mit der elektrische Impulse auf tiefere Hirnstrukturen übertragen werden.

Der Nervus Vagus

Der Nervus vagus (N. vagus) ist der zehnte der zwölf Hirnnerven und der bedeutendste Nerv des Parasympathikus. Seinen Namen verdankt der Nerv seinem „vagabundierenden“ Verlauf vom Kopf bis in den Bauchraum hinein (lateinisch vagus: umherschweifend). Im Halsbereich führt der Nerv zu 80 % somatische und viszerale Afferenzen (nur 20 % Efferenzen). Und besteht dort überwiegend aus langsam leitenden, unmyelinisierten C-Fasern. Dies sind somato- und viszeroafferente Fasern für Temperatur- und Schmerzwahrnehmung sowie Viszeroafferenzen. Der restliche Anteil setzt sich aus myelinisierten, schnell leitenden A- und B-Fasern zusammen. Diese Fasern leiten motorische nozizeptive, mechanozeptive und viszeroafferente Impulse und vermitteln die Wirkung der VNS (Henry 2002, Neuhuber 1994, S. 486-489, S. 696-697, Zenker 1994, S. 241-242).

Nach dem Verlassen des Schädels schließt sich der N.vagus den großen Halsgefäßen an, mit denen er in einer gemeinsamen Bindegewebsscheide zwischen V. jugularis und A. carotis interna bzw. carotis communis abwärts zieht. Im Mediastinum verläuft er beidseits des Ösophagus und gelangt durch den Hiatus oesophageus in den Bauchraum, wo er sich reichhaltig verzweigt. Der N. vagus versorgt somato- und viszeromotorisch sowie -sensibel den Pharynx, Larynx (inklusive der Stimmbänder), die Trachea, das Bronchialsystem und die Vorhöfe bis zum Atrio-Ventrikular-Knoten (AV-Knoten), den Magen-Darm-Trakt bis zur linken Kolonflexur (Cannon-Böhm-Punkt) einschließlich Pankreas und die Nieren. Am Herz unterscheiden sich der linke und rechte N. vagus hinsichtlich ihrer Innervationsgebiete und damit ihrer kardioinhibitorischen Wirkung. Während der rechte N. vagus überwiegend die Vorhöfe einschließlich Sinus-Knoten (Verringerung der Herzfrequenz) versorgt, innerviert der linke N. vagus mit insgesamt weniger Fasern den AV-Knoten (Verlängerung der Überleitungsgeschwindigkeit) (Neuhuber 1994, S. 696-698). Um die Wahrscheinlichkeit von vegetativen Nebenwirkungen der Stimulation zu minimieren wird nur der linke N. vagus für die VNS-Therapie verwendet.

An der zentralen Informationsverarbeitung sind als Neurotransmitter neben dem häufigen exzitatorischen Glutamat und Aspartat und der inhibitorischen γ -Aminobuttersäure (GABA), zahlreiche Neuropeptide, die teils sehr schnell über Interaktionen mit den Ionenkanälen und teils langsamer über second-messengers ihre Wirkung entfalten,

beteiligt. Die Afferenzen des N. vagus ziehen überwiegend zu den dorsalen Kerngebieten der Medulla oblongata, wo mit anderen Kernregionen zusammen der Husten-, Schluck- und Würgereflex generiert sowie die zentrale Schmerzverarbeitung, Hunger- und Sättigungsgefühl, die Blutdruckregulation und die Aufrechterhaltung der Bluthomöostase verschaltet werden. Diese Kernkomplexe sind:

- Die Nuclei tractus solitarii (NTS)
- Der Nucleus spinalis nervi trigemini
- Die mediale Formatio reticularis der Medulla oblongata
- Die Area postrema
- Der Nucleus dorsalis nervi vagi
- Der Nucleus ambiguus.

Von den oben genannten Strukturen erhalten die NTS die meisten Afferenzen vom N. vagus. Über diese Kerne erlangt der N. vagus, teils polysynaptisch, Verbindungen zu anderen, auch höher gelegenen Zentren des ZNS. Die NTS, die mit vielen dieser Strukturen reziprok verbunden sind, verarbeiten und integrieren die zugeleiteten Informationen. Sie generieren motorische und autonome Impulse für die Modulation der Atmung, der Körperhaltung und Koordination, die Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus sowie das Weck-System und sind an der viszeralen und somatosensiblen Informations- und Schmerzverarbeitung beteiligt. Über die NTS projiziert der N. vagus in den noradrenergen Locus coeruleus und die serotoninerge Raphekerne. Der Locus coeruleus steht wiederum durch seine inhibitorischen Fasern mit vielen Strukturen des ZNS in Verbindung: vom Kortex, über das limbische System bis zum Rückenmark. Da der N. vagus in den Locus coeruleus über einen inhibitorischen und einen exzitatorischen Weg projiziert, können seine Wirkungen hier im Endeffekt exzitatorisch, inhibitorisch oder neutral ausfallen.

Die Projektionen der Raphekerne reichen ebenfalls vom gesamten Kortex bis zum Rückenmark (Henry 2001, S. 1-11, Henry 2002). Diese beiden Kerngebiete sind an der Entstehung des Schlaf-Wach-Rhythmus, der Bewusstseinslage, der Aufmerksamkeit und zentralen Reaktionen auf Stress beteiligt (Neuhuber 1994, S. 485).

Für die VNS sind der Locus coeruleus und die Raphekerne aufgrund ihrer Neurotransmitter interessant: der Locus coeruleus ist im Gehirn die größte Quelle von Norepinephrin, die Raphekerne von Serotonin. Norepinephrin, Epinephrin und Serotonin haben unter anderem eine antiepileptische Wirkung.

Über Faserverbindungen zum Corpus amygdala gewinnen die NTS und somit indirekt der N. vagus, Anschluss an das limbische System, von dem häufig komplexe Anfälle ausgehen (Henry 2002).

Die VNS-Therapie

Bei der VNS erfolgt die intermittierende elektrische Stimulation des linken N. vagus durch einen Pulsgenerator, der in eine Hauttasche oberhalb der linken Brust subkutan implantiert wird. Der Generator ist 6,9 mm dick (VNS Therapy Puls[®] Modell 102) und wiegt 25 g bei einem Durchmesser von 50 mm. Der vom Generator generierte Impuls ist eine Rechteckwelle, die durch fünf programmierbare Parameter charakterisiert wird: Stromstärke [mA], Signalfrequenz [Hz], Pulsdauer [μ s], Stimulationsdauer [s] und Pausenlänge [min]. Versorgt wird der Schrittmacher durch eine Lithium-Batterie, deren Lebensdauer bei Standardeinstellungen (Stimulationsdauer 30 s, Pulsdauer 250 oder 500 μ s, Pulsfrequenz 20-30 Hz und Pausenlänge 5 min.) 8 bis 11 Jahre beträgt. Durch Verkürzung des Pausenintervalls und Erhöhung der Stromstärke wird die Lebensdauer der Batterie entsprechend verkürzt. Ergänzend zu dem eingestellten Stimulationszyklus kann die VNS mit einem Handmagneten zusätzlich aktiviert werden, was eine einfache Funktionskontrolle des Gerätes sowie eine bedarfsorientierte zusätzliche Stimulation ermöglicht. Der Gebrauch des Magneten befähigt einige Patienten, durch die Aktivierung der VNS, Anfälle zu verhindern oder abzuschwächen. Die Parameter der durch den Magneten getriggerten Stimulationen können separat von den durch den Pulsgenerator generierten Stimulationen eingestellt werden. Treten intolerable Nebenwirkungen auf oder ist eine Stimulation zeitweilig nicht gewünscht, kann der Patient das System durch eine dauerhafte Platzierung des Magneten über dem Pulsgenerator ausschalten.



Abbildung 2.2
Darstellung der Befestigung der zwei Spiralelektroden und eines Stabilisierungsdrahtes am N. vagus



Abbildung 2.3 Die Abbildung zeigt ein Pulsgenerator vom Typ 102 mit angeschlossenen Elektroden

Die Stimulation des Nerven erfolgt durch zwei Spiralelektroden, die in einem Kabel vom Pulsgenerator zum N. vagus geleitet werden und den Nerv umfassen. Ein im Kabel zusätzlich mitgeführter Draht, der ebenfalls mit einer Spirale am N. vagus befestigt wird, dient der Stabilisierung der Elektroden und soll Elektrodenbrüchen vorbeugen.

Das Gehäuse des Systems besteht aus Titan, die Kontaktstellen am Generator sind in Epoxyharz gefasst und die Elektroden mit Silikon-Polymer isoliert. Dies ermöglicht auch eine Implantation des Stimulators bei Patienten mit Latexallergie.

Die Programmierung der Stimulationsparameter wird noninvasiv radiotelemetrisch mit einem Programmiergerät und der zugehörigen Software vorgenommen.

Die Implantation wird in Allgemeinnarkose von Neurochirurgen, HNO-Ärzten und Gefäßchirurgen durchgeführt. Die Operation dauert im Regelfall ca. 1-2 Stunden. (DeGeorgio et al. 2001, S. 37-40).

Die Sicherheit und Effektivität der VNS hängt im Wesentlichen von den Parametern Stromstärke [mA], Frequenz [Hz], Impulsdauer [μ s], Stimulationsdauer [s] und der Länge des Pausenintervalls [min] ab. Die Standardeinstellung nach Implantation sieht folgendermaßen aus: Stromstärke 0,25 mA, Frequenz 20-30 Hz, Impulslänge 250-500 μ s Stimulationsdauer 30 s Pausenlänge 5 min. Anschließend erfolgt die Anpassung der Einstellungen an die individuellen Bedürfnisse. Hierbei wird die Stromstärke in 0,25 mA Schritten gesteigert und das Pausenintervall, falls erforderlich, auf 3, 2 oder 1 min verkürzt.

Die VNS ist von der FDA für Stromstärken von 0,25-3,5 mA zugelassen. In diesem Bereich ist nicht mit Gewebeschädigungen zu rechnen, dennoch sollte die Stromstärke möglichst niedrig

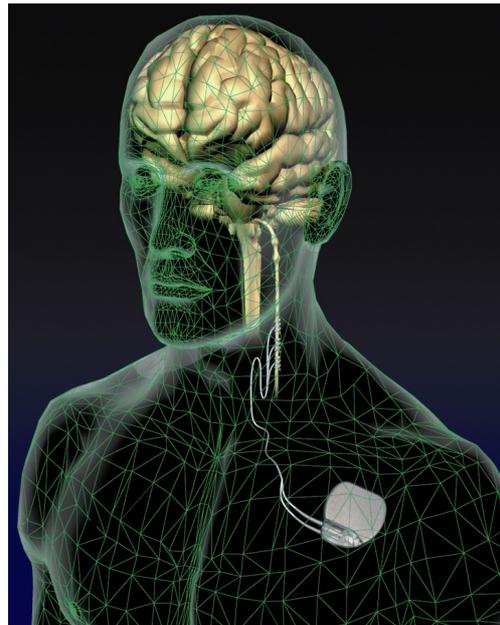


Abbildung 2.4 VNS-System in einer Hauttasche der linken Brust. Die Elektrodenkabel verlaufen subkutan zum Hals, wo sie mit Spiralelektroden an den N. vagus angeschlossen werden.



Abbildung 2.5 7-jähriger Patient (23 kg) 9 Monate nach VNS-Implantation

sein, um Nebenwirkungen (z.B. Husten, Heiserkeit und Parästhesien) so gering wie möglich zu halten und die Lebensdauer der Batterie zu schonen. Nebenwirkungen treten vermehrt ab 2 mA auf. Hinsichtlich der Impulsdauer zeigte sich, dass bei 250 μ s höhere Stromstärken besser toleriert werden. Nebenwirkungen, die bei gleicher Stromstärke und einer Impulsdauer von 500 μ s auftreten, fallen bei 250 μ s schwächer aus. Auch mit der Verkürzung des Pausenintervalls kann die Ansprechbarkeit auf die VNS verbessert werden. Hier sind Einstellungen von 0,5-5 min üblich. Auch aufgrund der Batterielebensdauer sollte das Pausenintervall möglichst lang sein. Wird mit diesen Standardeinstellungen keine zufriedenstellende Anfallsreduktion erreicht, kann eine Verkürzung der Stimulationsdauer auf 7 s und des Pausenintervalls bis auf 18 s (sog. rapid cycle) versucht werden (Heck et al. 2002).

Neben der Behandlung der Epilepsie ist die VNS bei pharmakoresistenten Depressionen zugelassen. Ein positiver Effekt der VNS bei Morbus Alzheimer wurde beobachtet (Sjögren et al. 2002).

Nebenwirkungen, Sicherheit und Tolerabilität

Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Wirkungen der VNS sind Heiserkeit/Stimmveränderungen, Halsschmerzen, Husten, Parästhesien, Dyspnoe und Muskelschmerzen. Diese Nebenwirkungen treten nur während der Stimulation auf. Heiserkeit und Stimmveränderungen sind abhängig von der Stimulationsstromstärke und nehmen gewöhnlich mit zunehmender Therapiedauer ab. Husten und Halsschmerzen hingegen machen teilweise eine Verringerung der Stimulationsstromstärke oder Impulslänge erforderlich (VNS study group 1995; Ramsay et al. 1994). Diese unerwünschten Wirkungen der VNS lassen sich mit dem Versorgungsgebiet des N. vagus und den Projektionen seiner Afferenzen erklären (Henry 2002). Bei Kindern sind die häufigsten Nebenwirkungen, wie bei Erwachsenen, Heiserkeit und Husten während der Stimulation, es treten aber auch seltenere Nebenwirkungen wie Ohrenschmerzen und Speichelfluss auf. Nur bei Kindern wurde selten eine Zunahme von Hyperaktivität berichtet (Wheless und Maggio 2002).

Signifikante Nebenwirkungen der VNS auf die Vitalparameter Herzfrequenz, Blutdruck, und Temperatur, sowie auf die Herzfunktion und die Säureproduktion des Magens wurden nicht beobachtet (Ramsay et al. 1994). Veränderungen der Atmung in Bezug auf Atemfrequenz und -tiefe mit einer Abnahme des endexpiratorischen CO₂-Gehalts während der Stimulation wurden von Holmes et al. (2003) beobachtet. Für die VNS vorgesehene

Patienten sollten keine gravierende obstruktive Lungenfunktionsstörung und Schluckstörungen aufweisen, da sich diese während der Stimulation verschlimmern können. Eine Vagotomie sollte nicht vorausgegangen sein (Schmidt et al. 1999)

Neben den Risiken einer allgemeinen Anästhesie während der Implantation, sind als Komplikationen gelegentlich Infektionen im Operationsgebiet aufgetreten, die antibiotisch behandelt wurden und in vereinzelt Fällen eine Explantation des Pulsgenerators und der Elektroden erforderlich machten (Schachter 2002).

Der Schrittmacher selber enthält einige Sicherheitstechniken um Gewebeschädigungen durch Funktionsstörungen zu vermeiden, z.B. verhindert ein Regelkreis im Generator die Weiterleitung von Spannungen zum Nerven, die mehr als 14 V betragen. Der Patient oder sein Betreuer können außerdem mit einem Magnet die Stimulation ausschalten, wenn diese unangenehm wird oder der Patient zeitweilig stimulationsbedingte Stimmveränderungen vermeiden möchte (Schachter 2002).

Die Programmierung des Pulsgenerators erfolgt mittels Radiowellen. Strahlung von Mikrowellen, Handys und den Kontrollsystemen an Flughäfen haben keinen Einfluss auf den Pulsgenerator oder die Elektroden.

Die Durchführung einer kraniellen MRT ist unter Verwendung einer Kopfspule, die gleichzeitig Sende- und Empfangsspule ist, unter Beachtung der Herstellerinformationen ohne Probleme möglich. Beim Ganzkörper-MRT besteht jedoch die Gefahr, dass sich das Elektrodenkabel erwärmt und so zu Gewebsschädigungen/-läsionen am N. vagus führen könnte. Die Durchführung von funktionellen MRTs (fMRT) ist aufgrund der benötigten stärkeren Hochfrequenzimpulse nicht sicher ohne Nebenwirkungen möglich (Schachter 2001, S. 57).

Die VNS-Therapie zeichnete sich durch einige Vorteile gegenüber der alleinigen pharmakologischen Epilepsitherapie aus. Während sich bei der Therapie mit Antiepileptika ein Gewöhnungseffekt mit Wirkungsverlust einstellt, nimmt die Wirkung der VNS über 3-18 Monate zu und ein Gewöhnungseffekt wurde bisher nicht beobachtet. Die VNS-Therapie ist unabhängig von der Compliance des Patienten. Die Stimulation erfolgt automatisch rund um die Uhr. Die VNS-Therapie hat sich als sichere und effiziente Therapiemethode in allen Altersgruppen erwiesen und ist bei allen Anfallsarten wirksam. Interaktionen mit Antiepileptika oder anderen Medikamenten sind nicht bekannt. Auch für Patientinnen mit Kinderwunsch birgt die VNS-Therapie Vorteile. Einflüsse auf den Hormonhaushalt sind nicht bekannt, die VNS verursacht keine Osteoporose und hat keine Auswirkungen auf die Schwangerschaft (Vonck et al. 2004, Ben-Menachem 2005).

Tierversuche

Der Mechanismus, durch den die VNS eine Anfallsreduktion bewirkt, war zum Zeitpunkt der Zulassung durch die FDA 1997 nicht bekannt und auch heute ist der genaue Wirkungsmechanismus nicht geklärt. Es wird angenommen, dass durch die Stimulation Aktionspotenziale im N. vagus ausgelöst werden, die den Effekt der VNS bewirken. Mechanische Effekte am Nerven, Ischämie oder andere Schädigungen des Nervens entstehen gelegentlich bei der Implantation des VNS-Stimulationssystems, treten aber nicht mit einer solchen Kontinuität auf, dass die antikonvulsive Wirkung der VNS hierdurch zu erklären ist (Henry 2002).

Schon 1938 zeigten Bailey und Bremer in neurophysiologischen Studien, dass unter der elektrischen Stimulation des N. vagus Veränderungen der EEG-Aktivität bei anästhesierten Katzen gemessen werden können. 1952 wiesen Zanchetti et al. nach, dass interiktale Spikes, die durch die kortikale Applikation von Strychnin bei Katzen hervorgerufen wurden, durch eine Stimulation des N. vagus mit 0,3 V bei einer Impulslänge von 0,5 ms und einer Frequenz von 50 Hz, blockiert werden. Chase et al. fanden 1967 heraus, dass der Einfluss der VNS auf die Hirnaktivität abhängig von der Stimulationsfrequenz ist. Während es bei Stimulationsfrequenzen bis 15 Hz zu einer Synchronisation des EEGs kam, verursachte die Stimulation mit höheren Frequenzen eine Desynchronisation des EEGs. Hierbei bestimmte nicht die Stimulationsfrequenz, sondern die Art der Nervenfasern im N. vagus die EEG-Anwort. Stocia und Tudor (1967, 1968) entdeckten eine antikonvulsive Wirkung der Stimulation des N. vagus mit 1-10 V. Größere Spannungen verursachten eine Bahnung der Krampfpotenziale. Sie wiesen einen besseren antikonvulsiven Effekt der VNS auf anterior gelegene kortikale Foci im Vergleich zu kortikalen medial und posterior gelegenen Herden nach. Zabara stellte 1985 die Hypothese auf, dass die Desynchronisation von epileptischen hypersynchronen neurogenen Entladungen die antikonvulsive Wirkung der VNS bewirkte. Grundlage hierfür waren die vorrangegangenen tierexperimentellen Studien, in denen partielle und generalisierte Anfälle durch hypersynchrone kortikale und thalamokortikale Aktivitäten charakterisiert waren, und dass sich auch beim Menschen über cerebralen Strukturen iktale Hypersynchronisationen der Hirnströme zeigen (Henry 2002). Der antikonvulsive Effekt der VNS bei Tieren wurde in weiteren Versuchen mit durch Penicillin, Strychnin, Aluminium oder Stromschläge provozierten epileptischen Anfällen bei Hunden (Zabara 1992), Ratten (Woodbury and Woodbury 1990, McLachlan et al. 1993, Takaya et al. 1996)

und Affen (Lockard et al. 1990) bestätigt. Aus diesen Studien ergaben sich folgende Erkenntnisse: die VNS hat eine sofortige antikonvulsive Wirkung, die 0,5-5 s nach Stimulationsbeginn einsetzt und etwa für den vierfachen Zeitraum der Stimulationsdauer anhält.

Der Einfluss der VNS auf die Anfälle lässt sich auch im EEG nachweisen. Die VNS verringert bei Ratten nicht nur die interiktalen Spikes, die durch Pentylentetrazol hervorgerufen sind, während einer 20 s Stimulationphase und bis 3 min danach, sondern reduziert auch die Amplituden der verbleibenden Spikes. Setzt die Stimulation mit Beginn der Anfälle ein, kann eine Verringerung der Anfallsdauer nachgewiesen werden, wobei sich die VNS nur auf die klonische Phase der Anfälle auswirkt (McLachlan 1993). Dem widersprechende Ergebnisse erzielte Dedeurwaedere (2001) in einer Studie mit Ratten. Er konnte nach 3 h Stimulation an 5 aufeinanderfolgenden Tagen keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die durchschnittliche Dauer, Häufigkeit und Frequenz epileptiformer Spikes und Waves durch die VNS im EEG im Vergleich zu Kontrolltieren feststellen. Auf dem Boden dieser Experimente wurde die Theorie aufgestellt, dass die desynchronisierende Wirkung der VNS auf das EEG mit der Erhaltung des hypersynchronen Status von generalisierten epileptischen Anfällen konkurriert (Henry 2002).

Der stärkste antikonvulsive Effekt wurde bei Hunden bei einer Stimulation mit einer Reizstärke von 20 V, einer Frequenz von 20-30 Hz und einer Stimulationsdauer von 0,2 ms erzielt (Zabara 1992). Einen Langzeiteffekt der antikonvulsiven Wirkung wiesen Takaya et al. (1996) bei Ratten mit durch Pentylentetrazol verursachten Anfällen nach und zeigten, dass die Wirkung bei intermittierender VNS von der kumulativen Stimulationsdauer abhängig ist. Die intermittierende Stimulation mit Stimulationsphasen von 30 s und Pausenintervallen von 5 min zeigte eine geringere Effektivität als eine Dauerstimulation über 60 min. Die Wirkung war aber besser als bei einer Stimulationsdauer von 1 min.

Um zu ermitteln, ob die antikonvulsive Wirkung der VNS über periphere oder zentrale Effekte vermittelt wird, durchtrennte Zabara (1992) bei Hunden den N. vagus distal der Stimulationselektroden, nachdem er motorische Anfälle mit systemisch infundiertem Strychnin provoziert hatte. Diese Anfälle konnten sowohl vor als auch nach der Durchtrennung des N. vagus mittels der VNS beendet werden. Woodbury und Woodbury (1990) kamen zu dem Schluss, dass der antikonvulsive Effekt der VNS von den dünnen unmyelinisierten C-Fasern im Nervenstrang vermittelt wird und dass die Menge der erregten C-Fasern das Ausmaß der VNS-Wirkung bestimmt. Die C-Fasern sind von den

drei Faser-Typen, A-, B-, und C-Fasern, die dünnsten mit der geringsten Leitungsgeschwindigkeit und der höchsten Erregungsschwelle. Die Ergebnisse von Krahl et al. (2001) widerlegen diese Annahmen. In ihrer Studie wurden bei Ratten mit Capsaicin gezielt die unmyelinisierten C-Fasern des N. vagus zerstört und die Wirkung der VNS auf die mittels Pentylentetrazol induzierten Anfälle untersucht. Es traten keine Unterschiede der antikonvulsiven Wirkung der VNS bei Tieren mit zerstörten C-Fasern zur Kontrollgruppe auf. Diese Studie zeigt, dass die Wirkung der VNS wahrscheinlich durch Erregung der myelinisierten Fasern vermittelt wird.

Eine Rolle des Locus coeruleus und des Neurotransmitters Norpepinphrin bei dem Wirkungsmechanismus der VNS wiesen Krahl et al. (1998) nach. Sie schalteten bei Ratten den Locus coeruleus funktionell akut mit Lidocain oder chronisch mit 6-Hydroxydopamin aus (bewirkt eine anhaltende Entleerung von Norepinephrin) und untersuchten die Länge und Schwere durch Elektroschocks provozierte Anfälle unter VNS. Die VNS reduzierte bei Kontrolltieren signifikant die Schwere der Anfälle, bei den Tieren mit ausgeschaltetem Locus coeruleus war dieser Effekt hingegen abgeschwächt. Auch der Nucleus tractus solitarii (NTS) scheint bei der Vermittlung der antikonvulsiven Wirkung der VNS beteiligt zu sein, wie Walker et al. (1999) zeigten. Durch verschiedene Methoden verringerten sie die Aktivität des NTS inklusive der Aktivität der Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA) und Glutamat und erreichten hierdurch eine geringere Empfindlichkeit für durch Pentylentetrazol und Bicuculin provozierte Krampfanfälle.

Dass die VNS die Aktivität in den bekannten Projektionen des N. vagus steigert, wiesen Naritoku et al. (1995) durch Messungen der neuronalen fos-Expression, als Marker der biochemischen Aktivität, bei Ratten nach. Die intermittierende VNS bewirkte einen Anstieg der fos-Expression im medullären vagalen Komplex, dem Locus coeruleus, verschiedenen Kernen des Thalamus und Hypothalamus, der Amygdala dem Cingulus und dem retrosplenialen Kortex.

Clark et al. (1998) untersuchten den Einfluss der VNS auf das Verhalten bei Ratten. Nach dem Erlernen eines Vermeidungsverhaltens erhielten die Ratten VNS in therapeutischer Stärke oder eine Schein-Stimulation. Die Tiere mit therapeutischer Stimulation erfüllten diese Aufgabe nach 24 h signifikant besser als die Tiere mit Schein-Stimulation.

2.2.2 VNS-Wirkungen auf cerebrale Funktionen bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie

Um den Wirkungsmechanismus der VNS besser zu verstehen, wurde bei Patienten der Einfluss der VNS auf das EEG, evozierte Potenziale, die cerebrale Durchblutung und den Liquor cerebrospinalis untersucht.

2.2.2.1 Einfluss der VNS auf das EEG

Die Untersuchungen der EEGs von VNS-Patienten zeigten im Gegensatz zu den Tierexperimenten uneinheitliche Veränderungen durch die VNS. In den Studien wurden zum einen unmittelbare Wirkungen der VNS auf das EEG durch den Vergleich von Stimulationsphase und Pausenintervall untersucht, zum anderen EEGs vor und nach Beginn der VNS-Therapie verglichen. Betrachtet wurden in diesen Studien der EEG-Grundrhythmus und die epilepsietypischen Potenziale.

Unmittelbare Wirkungen der VNS auf das EEG

Hammond et al. (1990, 1992a) sowie Salinsky und Burchiel (1993) untersuchten die Grundaktivität des Gehirns, indem sie das EEG während der Stimulation und im stimulationsfreien Intervall verglichen. Beide Gruppen konnten keine EEG-Veränderungen nachweisen.

Hammond et al. werteten in zwei Studien die EEGs von 5 und 9 Patienten visuell bzw. quantitativ nach Implantation aus und untersuchten in beiden Studien den Effekt der VNS auf das EEG wacher, schlafender und anästhesierter Patienten. Die Wach- und Anästhesie-EEGs wurden bei einer Stimulationsfrequenz von 5, 10 und 50 Hz¹ abgeleitet. Die Schlaf-EEGs wurden alle bei einer Stimulationsfrequenz von 50 Hz abgeleitet. Die Stromstärke betrug jeweils 1 mA, die Impulslänge 250 µs. Ausgewertet wurden Frequenzen von 1 bis 20 Hz. Weder die optische, noch die quantitative EEG-Auswertung mittels Fast Fourier Analyse (FFT) ergaben EEG-Veränderungen des wachen, schlafenden oder anästhesierten Patienten.

Salinsky und Burchiel werteten EEG-Abschnitte von 8 Patienten vor, während und nach der Stimulationsphase über den Elektroden F3, F4, O1 und O2 mittels der FFT aus. Sie betrachteten die Frequenzen von 1-39,2 Hz und konnten keine Effekte der VNS auf die

¹ Die Stimulation mit einer Frequenz von 50 Hz ist heute klinisch nicht mehr üblich.

Gesamt-Power², die durchschnittliche Frequenz und die Power der konventionellen Frequenzbänder (Delta 1,2-3,9 Hz, Theta 4,0-7,9 Hz, Alpha 8,0-11,9 Hz, Beta-1 12,0-15,9 Hz und Beta-2 16,0-19,9 Hz, Beta-3 ab 20 Hz) feststellen. Auch die intraindividuelle EEG-Auswertung zeigte bei keinem Patienten einen signifikanten Effekt der VNS auf das EEG, weder bei Respondern, noch bei Nonrespondern.

Thompson et al. (1999) verglichen das Elektrokortikogramm (126 Elektroden) einer Patientin vor der VNS mit 5 Minuten langen Abschnitten, die bei intermittierender Stimulation abgeleitet wurden. Der Stimulationszyklus setzte sich aus 60 s Stimulation und 46 s Pausenintervall zusammen. Die Stimulationsstromstärke betrug 0,5, 1,0 und 1,5 mA. Sie wiesen signifikante Veränderungen der Beta- (12,0-19,9 Hz) und Gamma-Power³ (ab 20,0 Hz) während der VNS nach. Die größten Veränderungen der Gamma-Power traten bei 1,5 mA, der Beta-Power bei 1,0 mA auf. Außerdem zeigte sich ein signifikanter 30 Hz-Effekt, der linear mit steigender Stimulationsintensität zunahm. Dieser Effekt wurde auf die Eigenfrequenz der Stimulation von 30 Hz zurückgeführt.

Hammond et al. (1990, 1992a) untersuchten nicht nur die Grundaktivität des EEGs während der VNS, sondern auch den Effekt der VNS auf epilepsietypische EEG-Potenziale. Mit diesem Thema befassten sich auch Kuba et al. (2002). Diese beiden Arbeitsgruppen kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Hammond et al. konnten bei visueller und quantitativer EEG-Analyse keinen Einfluss der VNS auf interiktale epileptiforme EEG-Aktivität nachweisen, während iktale epileptische EEG-Aktivität durch die VNS beeinflusst wurden. Sie beobachteten die abrupte Beendigung von Krampfaktivität bei einsetzender VNS zu Beginn eines Anfalls. Auch bei Anfällen, die mit einer Aura beginnen, war eine direkte Wirkung der VNS sichtbar. Die rhythmische bitemporale Delta-Aktivität einer Aura konnte mit der VNS beendet werden, bevor epileptische Aktivität entstand. Durch Hyperventilation hervorgerufene EEG-Veränderungen wurden durch die VNS bei der visuellen Auswertung nicht beeinflusst. Kuba et al. wiesen hingegen auch Veränderungen der interiktalen epileptischen EEG-Aktivität nach. Sie zeigten im Vergleich zum stimulationsfreien Intervall eine signifikante Abnahme der epileptiformen EEG-Muster sowohl während der VNS als auch in dem

² Die EEG-Power ist Ausdruck der Amplitude des EEGs [μV^2] und somit ein Maß für die neuronale Aktivität.

³ Beta- Frequenzen sind schnelle EEG-Wellen ab einer Frequenz von 12,0 bis 50 Hz. Einige Autoren unterteilen die schnellen EEG-Frequenzen weiter und bezeichnen Wellen ab einer Frequenz von 20 Hz als Gamma-Frequenzen.

darauf folgenden 210 s dauernden Intervall. Die stärkste Reduktion (58 %) der Spikes/Spikes and Waves⁴ wurde während der Stimulation erreicht und ließ mit zunehmendem Abstand von der letzten Stimulation nach. 30 s nach Stimulation wurde noch eine Reduktion der Spikes/Spikes and Waves um 44 % gemessen, ein relativ konstantes Niveau wurde aber erreicht (28-33 % Spikereduktion 60-210 s nach Stimulation). Die stärkste Verringerung der epileptischen EEG-Muster zeigten Responder und die Patienten, die mittels zusätzlicher Magnet-getriggelter Stimulationen Anfälle verhindern oder beenden konnten.

Wirkungen der VNS auf das EEG vor und nach Beginn der VNS-Therapie

Mit der Wirkung der chronischen VNS auf die Grundaktivität befassten sich Marrosu et al. (2005). Sie verglichen die Power und Synchronisation in EEGs, die 1 Jahr sowie 1 Woche vor der VNS-Implantation mit EEGs, die 1 Monat sowie 1 Jahr nach Implantation abgeleitet wurden. Nach einem Monat VNS-Therapie mit einer Stimulationsstärke von 1,25 mA trat eine signifikante Erhöhung der Gamma-Power mit Betonung über der rechten Hemisphäre auf. Die anderen Frequenzen zeigten keine quantitativen und qualitativen Unterschiede. Nach einem Jahr VNS-Therapie trat zusätzlich zu der generellen Zunahme der Gamma-Power eine Zunahme der Synchronisation der Gamma-Signale in der R1-Region (Fp2-F8, F8-T4, T4-T6, T6-O2) der rechten Hemisphäre auf. Obwohl das Theta-Powerspektrum nicht durch die VNS beeinflusst wurde, kam es zu einer Abnahme der Synchronisation der Theta-Signale inter- und intrahemisphärisch über der Zentralregion (Fz-Cz, Cz-Pz). Marrosu et al. vermuten, dass die Zunahme der Gamma-Power und Gamma-Synchronisation sowie die verringerte Synchronisation der Theta-Frequenzen mit dem antikonvulsiven Wirkungsmechanismus der VNS zusammenhängen. Zusätzlich könnte die Zunahme der Beta-Aktivität eine anfallsunabhängige Rolle bei der gesteigerten Vigilanz spielen.

Rizzo et al. (2004) verglichen vor und während chronischer VNS mittels FFT die Veränderungen des EEG-Grundrhythmus beim wachen und schlafenden Patienten. Analysiert wurden die Frequenzen von 0,5 bis 15,5 Hz. Sie fanden eine statistisch signifikante Zunahme der Power im NREM-Schlaf durch die VNS. Die Unterteilung der

⁴ Als Spikes werden aus der Grundtätigkeit hervortretende Spitzen mit einer Dauer von weniger als 80 ms bezeichnet. Spikes and Waves beschreibt die Wellenkombination von einer Spitze gefolgt von einer langsamen Welle.

Frequenzen in die fünf Frequenzbänder zeigte eine signifikante Zunahme der Delta- und Theta-Power im NREM-Schlaf und der Alpha-Power bei Wachheit und im REM-Schlaf.

Auch die interiktale epileptische Hirnaktivität wurde von Rizzo et al. (2004) analysiert. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass während des Schlafes die Dauer von epileptischer EEG-Aktivität durch die chronische VNS signifikant abnimmt. Die Häufigkeit dieser Veränderungen wird durch die VNS reduziert, allerdings nicht signifikant.

Hallböök et al. (2005a) befassten sich nicht nur mit der interiktalen epileptischen EEG-Aktivität, sondern bezogen elektrographische Anfälle, die sie als abrupt einsetzende rhythmische epileptiforme Aktivität von mindestens 10 s Dauer definierten, in ihre Untersuchung mit ein. Sie werteten vor, sowie 3 und 9 Monate nach Beginn der VNS-Therapie von 24 h EEGs jeweils 2 h im Wachen sowie 1 h im Rapid Eye Movement (REM)-, Spindel- und Delta-Schlaf aus. Nach 9 Monaten hatte die Anzahl der interiktalen EEG-Veränderungen signifikant abgenommen. Diese Tendenz trat in allen Aktivitätsstadien auf, war aber nur im Delta-Schlaf signifikant. Die Anzahl der elektrographischen Anfälle hatte nach 3 und 9 Monaten VNS-Therapie signifikant abgenommen. Es konnte keine direkte Korrelation zwischen dem Ausmaß der klinischen Verbesserung und dem Umfang der Spike-Reduktion nachgewiesen werden.

Koo (2001) untersuchte den Einfluss der chronischen VNS auf die epileptische Hirnaktivität nach 1, 3, 6 und 12 Monaten Stimulation. Sie verglich im EEG sowohl Stimulationsphasen als auch das stimulationsfreie Intervall mit EEGs vor VNS-Beginn. Die Analyse wurde visuell und mittels FFT durchgeführt, die Spikes optisch und digitalisiert gezählt. Patienten mit einer großen Anzahl von Spikes/Spikes and Waves im EEG hatten die stärksten EEG-Veränderungen durch die VNS zu verzeichnen. Sie zeigten eine Synchronisation der epileptischen Aktivität im EEG in den ersten drei Monaten der VNS-Therapie. Die Synchronisation war zunächst nur während der Stimulation zu beobachten, nach 3 Monaten VNS aber auch während des Pausenintervalls. Dieser anfallsartigen synchronisierten EEG-Aktivität folgte ein spikefreies Intervall. Die Länge dieses Intervalls nahm signifikant vom 3. zum 6. und vom 6. zum 12. Monat der VNS-Therapie zu. Auch die Dauer und Häufigkeit der epileptischen Potenziale verringerte sich signifikant in diesem Zeitraum. Bei Patienten mit geringerer epileptischer Aktivität konnten diese Veränderungen nicht beobachtet werden. Sie zeigten insgesamt eine signifikante lineare Reduktion der Anzahl der Spikes im Verlauf. Der Therapieerfolg war bei den Patienten mit hoher epileptischer Aktivität besser als bei den Patienten mit geringerer epileptischer Aktivität.

Oljejnyczak (2001) untersuchte bei einem Patienten vor einer Temporallappenresektion mit einer tiefen Elektrode im Hippocampus die Wirkung der VNS auf die epileptische Aktivität. Der Patient war zuvor mit VNS behandelt worden. Am 3. und 4. Tag nach Implantation der Elektrode wurde das VNS-System reaktiviert und Elektrokortikogramme bei verschiedenen Stimulationsparametern abgeleitet. Es zeigte sich, dass die Spike-Muster weder bei 5, noch bei 30 Hz Stimulation durch die VNS beeinflusst wurden. Sharp-Waves⁵ hingegen nahmen durch die VNS mit 30 Hz signifikant ab, während sie bei der VNS mit nur 5 Hz signifikant zunahmen.

2.2.2.2 Andere Effekte der VNS

evozierte Potenziale

Effekte der VNS auf evozierte Potenziale wurden nachgewiesen, die Ergebnisse sind jedoch nicht einheitlich. Eine Verlängerung der Latenz vom cervikomedullaren zum thalamokortikalen Potenzial der somatosensorischen evozierten Potenziale wurde von Naritoku et al. (1992) beobachtet. Hammond et al. (1992b) fanden ein durch die VNS verursachtes 30 ms-Potenzial, sowie einen von Muskeln im Stimulationsbereich generierten 12 ms Peak. Tougas et al. (1993) wiesen VNS-bedingte negative Peaks 71, 194 und 328 ms nach Stimulationsbeginn nach. Die elektrische Stimulation des Ösophagus bewirkte ähnliche Peaks mit einer längeren Latenzzeit. Sie schlossen hieraus, dass die VNS schnell leitende A-Fasern erregt, während es bei ösophagealer Stimulation zu einer Erregung langsamer leitender C-Fasern kommt. Ein Einfluss sowohl der akuten als auch der chronischen VNS auf Muster-evozierte visuelle Potenziale, evozierte auditive Hirnstamm-Potenziale, auditorisches 40 Hz-Potenzial und kognitiv evozierte Potenziale konnte nicht nachgewiesen werden (Hammond et al. 1992b, Naritoku 1992 et al.).

Einfluss der VNS auf die cerebrale Durchblutung

Mit der Positronen Emissionstomografie (PET) und der intravenösen Gabe radioaktiven Wassers ($[O^{15}]H_2O$) kann der regionale cerebrale Blutfluss (CBF) und damit die neuronale Aktivität gemessen werden. Henry et al. (1998, 1999, 2004) untersuchten in drei Studien die Veränderungen des CBF durch die VNS. Sowohl bei starker (0,25-1mA, 30Hz, 30s Stimulationsdauer, 5min Pausenlänge und 500 μ s Impulsdauer) als auch bei geringer (0,5-

⁵ Als Sharp-Waves werden spitze EEG-Wellen mit einer Dauer von mehr als 80 ms bezeichnet.

1,25 mA, 1 Hz, 30s Stimulationsdauer, 180 min Pausenintervall und 130 μ s Impulsdauer) Stimulation nahm während der Stimulation (intermittierende VNS \leq 20 h) der CBF in der rostralen, dorso-centralen Medulla oblongata, im rechten postcentralen Gyrus, beidseits im Hypothalamus, Thalamus, der Inselrinde und den Kleinhirnhemisphären zu. Beidseits im Hippocampus, der Amygdala und posterioren Gyrus cingularis nahm der CBF ab. Diese Veränderungen waren bei Patienten mit starker Stimulation größer als bei Patienten mit schwacher Stimulation. Nur bei starker VNS trat eine Zunahme des CBF im Kleinhirnwurm, beidseits im Gyrus orbitofrontalis, der rechten entorhinalen Rinde und dem rechten Temporalpol auf. Nur die Zunahme des CBFs beidseits im Thalamus korreliert mit der Abnahme der Anfallsfrequenz. Diese Veränderungen fanden auch nach mehr als 20 Stunden VNS-Therapie statt. Nach 3 Monaten waren hingegen beiderseits im Hippocampus, der Amygdala, Gyrus cingularis und der Inselrinde keine signifikanten Veränderungen der Durchblutung mehr messbar. Henry et al. erklärten die Zunahme des CBFs in der Medulla oblongata mit der dortigen Lokalisation des medullären vagalen Komplexes in Form der NTS, Ncl. spinalis nervi trigemini, Ncl. ambiguus und des Ncl. motorius nervi vagi. Der rechte Thalamus und der Gyrus postcentralis sind in der Verarbeitung linksseitiger somatosensibler Informationen beteiligt. Viele Patienten berichten über ein Kribbeln am Hals während der Stimulation, wodurch die Zunahme des CBFs der Medulla oblongata erklärt werden kann. Die anderen Hirnregionen sind nicht an der Verarbeitung somatosensibler Informationen beteiligt (Henry 2002).

Ko et al. (1996) fanden im funktionellen PET von drei Patienten die größten Zunahmen der cerebralen Durchblutung im linken posterioren Cerebellum, im rechten Gyrus temporalis medialis, im rechten Thalamus und im linken Putamen. Einer der Patienten war ein Responder, der insgesamt die größten Veränderungen der Hirnaktivität durch die VNS, vor allem im Cerebellum und im rechten Thalamus zeigte. Die beiden anderen Patienten, zwei Nonresponder, die sogar eine Zunahme ihrer Anfälle während der VNS-Therapie entwickelten, zeigten beide eine wesentlich geringere Zunahme ihres CBF und damit der Hirnaktivität während der VNS. Der Thalamus gilt als Generator und Modulator der Hirnaktivität. In diesem Zusammenhang schlossen Ko et al. aus den Ergebnissen, dass die Aktivitätssteigerung im Thalamus ein möglicher Mechanismus des therapeutischen Effekts der VNS sei.

Eine funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)-Studie von Narayanan et al. (2002) bestätigt die Aktivierung beiderseits im Thalamus (links stärker als rechts) und der Inselrinde. Außerdem zeigten sie eine Aktivitätszunahme in den linken Basalganglien und

dem Gyrus postcentralis, im rechten temporalen posterioren superioren Gyrus und im okzipitalen inferomedialen Gyrus (links stärker als rechts). Die stärkste Zunahme der Aktivität war in den Thalami und der Inselrinde zu verzeichnen. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass der Thalamus und die Inselrinde eine Rolle bei der Modulation der kortikalen Aktivität spielen. Die antiepileptische Wirkung der VNS könnte ein Resultat dieser kortikalen Aktivitätssteigerung sein.

Mittels der Single-Photon-Emissionscomputertomografie (SPECT) mit einem ^{99m}Technetiummethyl-Cysteinat Dimer zeigte sich hingegen eine Verringerung der Durchblutung im linken Thalamus, dem rechten Gyrus parahippocampus und dem Hippocampus während der akuten VNS (erste Stimulationsperiode nach Implantation). Die chronische VNS (5,7±1,6 Monate) bewirkte während der Stimulationsphase eine Zunahme der Aktivität im linken Thalamus. Der Vergleich der Durchblutung beider Thalami vor und während der VNS-Therapie zeigte insgesamt aber eine Reduktion der Durchblutung durch die VNS. Die Veränderungen der Durchblutung im rechten Hippocampus korrelierten eng mit dem klinischen Langzeit-Erfolg der VNS (Van Laere et al. 2002).

Einfluss der VNS auf den Liquor cerebrospinalis

Hammond et al. (1992c) und Ben-Menachem (1995) untersuchten den Einfluss der chronischen VNS auf die Konzentrationen von Neurotransmittern, ihrer Metabolite und von Aminosäuren im Liquor cerebrospinalis. Sie verglichen die Konzentration von gesamer und freier γ -Aminobuttersäure (GABA) Homovanillinsäure, Ethanolamin, Aspartat, Asparagin, Glutamat, 5-Hydroxyindolessigsäure, Glutamin, Serin, Methionin, Valin, Phenylalanin, Isoleucin, Leucin, Glycerin, Phosphoethanolamin (PEA), Taurin, Alanin und Tryptophan vor und nach Beginn der VNS-Therapie, Hammond et al. außerdem von Somatostatin, vasoaktivem intestinalen Peptid, und β -Endorphin. Hammond et al. fanden nach 2 Monaten VNS-Therapie einen signifikanten Anstieg der Homovanillin- und der 5-Hydroxyindolessigsäure. Diese sind Metabolite der Neurotransmitter Serotonin und Dopamin. Die Konzentration des exzitatorischen Aspartats nahm durch die VNS signifikant ab (Hammond et al. 1992c).

Ben-Menachem et al. (1995) fanden eine signifikante Zunahme der PEA-Konzentration⁶ bei Patienten mit einer Anfallsreduktion um mindestens 25 % (hier als Responder bezeichnet). Nonresponder zeigten hingegen eine Abnahme der PEA-Konzentration. Die

⁶ PEA ist ein Vorläufer von Membranlipiden

Konzentration von freier GABA⁷ stieg unabhängig von der Stimulationsstromstärke sowohl bei den Respondern als auch bei den Nonrespondern signifikant an, die größeren Konzentrationsveränderungen wurden aber bei den Nonrespondern gemessen. Der Anstieg der Asparagin-, Phenylalanin-, Phosphoethanol-, Alanin- und Tryptophankonzentration korrelierte signifikant mit der Anfallsreduktion nach 9 Monaten VNS-Therapie. Tendenziell, aber nicht signifikant, nahm die Konzentration von Glutamat nach 3 Monaten VNS ab, die von 5-Hydroxyindolessigsäure zu.

2.2.3 Andere Anwendungsbereiche der VNS

Neben der Epilepsiebehandlung wird die Wirkung der VNS in der Behandlung von Depressionen, Angststörungen und Migräne sowie der Kognitiven Leistungsfähigkeit bei Morbus Alzheimer erforscht.

Depressionen

Elger et al. (2000) beobachteten eine signifikante Verbesserung der Stimmung unabhängig von der Anfallsaktivität bei Epilepsiepatienten, die mit VNS behandelt wurden. Hieraus ergaben sich die Überlegungen, ob die VNS auch bei Depression als Hauptdiagnose ohne Epilepsie wirksam ist. Rush et al. (2000) untersuchten 30 Patienten mit der Diagnose therapierefraktäre Depression ohne Epilepsie in der Krankheitsgeschichte. Nach bereits 10 Wochen zeigten 40 % der Patienten eine Verbesserung der Stimmung. Marangell et al. (2002) beobachteten diese Patienten für weitere 9 Monaten. In diesen Monaten blieb die zuvor von Rush et al. berichtete Erfolgsquote konstant. Der stimmungsaufhellende Effekt der VNS wurde in weiteren Studien bestätigt (Groves 2004, Nahas et al. 2005, Hallböök et al. 2005b). Seit 2001 ist die VNS in Deutschland und Canada, seit 2005 auch in den USA als ergänzende Behandlungsmethode bei therapierefraktärer Depression zugelassen.

Angststörungen

Rush et al. (2000) bemerkten bei der Untersuchung der VNS-Effektivität bei Depressionen einen Einfluss der VNS auf die Angst. Von den 30 untersuchten Patienten mit Depression litten 9 unter Agitationen, 10 unter psychischer und 11 unter somatischer Angst. Alle

⁷ GABA dient im ZNS als inhibitorischer Neurotransmitter.

Patienten gaben eine Verbesserung der Angstsituation an, wobei die Patienten mit Agitationen, mit einer durchschnittlichen Verbesserung um 73%, am meisten profitierten. Eine darauf folgende Multicenter-Studie schloss 10 Patienten ein, von denen 7 Patienten an Zwangsstörungen, 2 an posttraumatischen Stress-Störungen und ein Patient an Panikstörungen litten. Nach 10 Wochen VNS-Therapie gaben alle Patienten eine Verbesserung an, die durchschnittlich 23 % in der Hamilton Anxiety Scale betrug (George et al. 2003). Chavel et al. (2003) berichteten von einer signifikanten Reduktion der Angst bei Epilepsiepatienten, die erfolgreich mit VNS behandelt wurden.

Kognitive Verbesserungen und Morbus Alzheimer

Clark et al. (1999) berichteten von einer Verbesserung des verbalen Wortgedächtnisses bei Epilepsiepatienten, die mit VNS behandelt wurden. Die Steigerung der Gedächtnisleistung war abhängig von der Stimulationsstromstärke. Die meisten Erfolge wurden bei der Stimulation mit 0,5 mA erzielt. Bei stärkerer Stimulation mit 0,75-1,5 mA zeigten sich keine positiven Auswirkungen auf die Gedächtnisleistung.

Sackeim et al. (2001a und 2001b) führte mit 27 Patienten der Kohorte von Rush (2000) spezifische Tests für Aufmerksamkeit und Gedächtnis durch. Alle Patienten gaben Verbesserungen von Motorik, psychomotorischen Funktionen und der Sprache an, die mit den durchgeführten Tests jedoch nicht zu objektivieren waren.

In einer Studie untersuchten Sjögren et al. (2002) die Wirkung der VNS bei 10 Patienten mit Morbus Alzheimer. Nach 3 Monaten zeigten 7 Patienten eine Verbesserung des Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitiv (ADAS-cog) und 9 Patienten im Minimal-Mental State Examination (MMSE). Nach 6 Monaten zeigten noch 6 Patienten eine Verbesserung des ADAS-cog zum Ausgangswert und 7 Patienten des MMSE.

Migräne

Hord et al. (2003) befragten 63 Patienten, denen zwischen 1993 und 1999 in Süd Illinois ein VNS-System implantiert wurde war. 7 Patienten gaben migräneartige Kopfschmerzen in ihrer Krankheitsgeschichte an. Von diesen Patienten gaben alle eine Verringerung der Anzahl der Migräne-Anfälle und der Intensität der Kopfschmerzen an.

2.3 Fourier-Transformation: ein Verfahren für die quantitative EEG-Analyse

Die Fourier-Analyse beschreibt die Zerlegung eines beliebigen Signals in Sinus- und Kosinus Funktionen. Entwickelt wurde sie 1822 von dem französischen Mathematiker Jean Baptiste Fourier. Er postulierte, dass sich periodisch wiederholende Vorgänge vollständig aus Schwingungen aufbauen lassen.

Anwendung findet die Fourier-Analyse in vielen Wissenschaften, z.B. in der Physik (Akustik, Optik, Gezeiten, Astrophysik), in der Mathematik (Zahlentheorie, Statistik, Kombinatorik, Wahrscheinlichkeitstheorie) und den Wirtschaftswissenschaften (Brockhaus 2006).

Die Verwendung der Fourier-Analyse in der EEG-Auswertung ermöglicht eine Objektivierung der sonst subjektiven visuellen EEG-Befundung. Mit diesem Verfahren werden die Amplituden, als Ausdruck der neuronalen Aktivität, sowie die Frequenzkomponenten des EEGs erfasst. Das Ergebnis ist das so genannte Powerspektrum des EEGs mit der Einheit μV^2 . Es ist ein Maß für die Amplitude einzelner Frequenzen eines EEGs.

Bei der Frequenzanalyse von EEGs wird die Fast Fourier-Transformation (FFT) angewendet. Dies ist ein Algorithmus, der 1965 von Cooley und Tukey aus der diskreten Fourier-Analyse, einer Variante der Fourier-Analyse, entwickelt wurde. Hierbei handelt es sich um ein beschreibendes Verfahren, bei der die dargestellte Frequenzkomponenten nicht real als Potenzialkomponenten der Hirnrindenaktivität vorhanden sein müssen. Voraussetzung für die FFT von EEGs ist die Digitalisierung der EEGs (Zschocke 2002, S. 587-588).

Prinzip der Fourier-Analyse

Der Fourier-Analyse liegt die Erkenntnis zu Grunde, dass sich jedes beliebige Potenzialmuster in eine Reihe von harmonischen Sinusschwingungen zerlegen lässt (harmonische Analyse). Andererseits können durch Addition verschiedener sinusförmiger Schwingungen komplexe Potenzialmuster erzeugt werden (harmonische Synthese). Verwendet wird eine Grundwelle und deren Oberwellen. Die Wellenlänge der Oberwellen entspricht einem ganzzahligen Vielfachen der Grundwelle. Hat die Grundwelle z.B. eine Frequenz von 0,33 Hz, haben die zugehörigen Oberwellen Frequenzen von 0,66, 0,99, 1,33 Hz u.s.w. Diese Sinuswellen werden in einer Korrelationsanalyse mit dem zu analysierenden EEG-Signal verglichen. So wird ermittelt, welche Frequenzen in diesem EEG-Signal vorhanden sind (Amplituden-Spektrum). Auch die zeitliche Beziehung der

Sinuswellen zu dem zu analysierenden Signal in Form von Ausschlagsrichtung und Amplitude (=Phase) ist von Bedeutung, weshalb das EEG-Signal jeweils auch mit dem um 90 Grad verschobenen Kosinus der Sinuswelle abgeglichen wird (Phasen-Spektrum). Amplitudenspektrum und das Phasen-Spektrum zusammen ergeben das Powerspektrum (Zschocke 2002, S. 589-599)

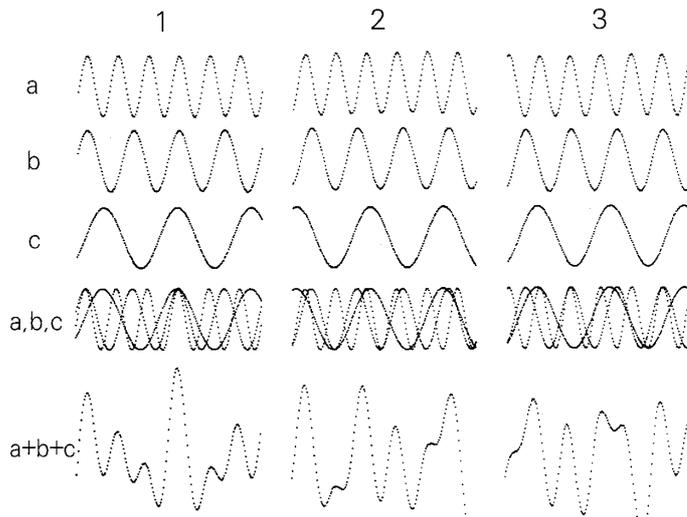


Abbildung 2.6 Harmonische Synthese
Drei Sinuswellen verschiedener Frequenz werden überlagert (a, b, c) und ergeben durch ihre Addition eine komplexe Wellenfolge (a+b+c), die einem EEG bereits sehr ähnlich ist. Dabei sind die zeitlichen Beziehungen (die Phasenbeziehungen) von Bedeutung, wie die Beispiele 1, 2 und 3 mit jeweils gleichen, jedoch gegeneinander zeitlich unterschiedlich versetzten Sinuswellen zeigen. Aus Zschocke, 2002, S. 589

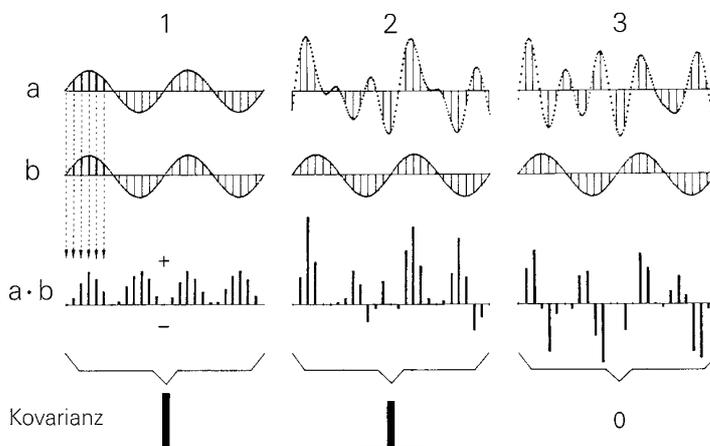


Abbildung 2.7 Korrelationsanalyse
Korrelation eines abgetasteten Signals (a) mit zeitgleichen Werten einer Sinuswelle (b). Der Mittelwert der Kreuzprodukte (Multiplikation $a \times b$) ergibt ein Maß für die Ähnlichkeit der Wellen in a und b (Kovarianz). Aus Zschocke, 2002, S. 590

Die Analyse des EEGs wird jeweils in kleinen EEG-Abschnitten, die auch als Epoche bezeichnet werden, durchgeführt. Die Länge einer solchen Epoche bestimmt die Länge der Grundwelle und damit auch aller verwendeten Oberwellen. Hat die Epoche z.B. eine Länge von 1 s, ergibt sich eine Grundwelle von 1 Hz (1/s). Je länger die Epochen sind, um so feiner wird das Frequenzspektrum aufgelöst. Hierdurch erhöht sich aber rasch die Datenmenge. Daher muss bei der Wahl der Epochenlänge ein Kompromiss zwischen möglichst feiner Auflösung und Datenmenge gefunden werden.

Aufgrund der Variabilität eines EEGs ist es nicht sinnvoll, nur eine Epoche auszuwerten. Daher werden mehrere sich aneinanderreihende Epochen eines EEGs analysiert. Das Powerspektrum kann dann für jede Epoche einzeln oder als Mittelwert aller berechneten Epochen ausgegeben werden. Welche Darstellung jeweils verwendet wird, hängt von den notwendigen Informationen und den anfallenden Datenmengen ab (Anzahl der Elektroden für die das Powerspektrum berechnet werden soll). Bei der Überwachung von Intensivpatienten können z.B. Vigilanzschwankungen an Veränderungen des Powerspektrums erkannt werden, wenn das Powerspektrum für jede Epoche dargestellt wird. Die Beschränkung auf wenige Elektroden ist dann aber erforderlich (Zschocke 2002, S. 589-597).

Grenzen der Fourier-Analyse

Mit der Spektralanalyse werden Potenzialmuster des EEGs in ihre Frequenzanteile zerlegt. Die Form der Wellen oder Potenzialmuster sind nicht mehr zu erkennen. Auch kurzzeitige EEG-Veränderungen können in der fortlaufenden Spektralanalyse, die z.B. bei der Überwachung komatöser Patienten eingesetzt wird, oft nicht erkannt werden. Dies betrifft besonders vereinzelt auftretende Spitzenpotenziale bei der Verwendung längere Epochen, oder wenn mehrere Einzelspektren gemittelt werden (Zschocke 2002, S.597-598).

Anwendung der quantitativen EEG-Analysen in der Medizin

Mit der Fourier-Transformation wird das EEG wie oben beschrieben in seine einzelnen Frequenzkomponenten zerlegt. Dies vereinfacht das Erkennen von EEG-Veränderungen während der Registrierung oder im Vergleich verschiedener EEGs.

Die FFT findet daher Verwendung bei der Überwachung von Intensiv- oder narkotisierter Patienten sowie in der Forschung, hier vor allen mit Fragestellungen, wie sich verschiedene Faktoren, wie z.B. Pharmaka, Operationen, Stimulationen verschiedener Art u.s.w. auf das EEG auswirken (Zschocke 2002, S. 598-599).

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Für die Studie wurden die Routine-EEGs von 15 Epilepsie-Patienten verwendet, die mit VNS behandelt wurden.

3.1.1 Demographische Daten

Die Patientengruppe setzt sich aus fünf weiblichen und zehn männlichen Patienten zusammen. Bei Beendigung der Datenerhebung im September 2003 waren die Patienten 6 bis 25 Jahre alt (Median 13,7 Jahre). Die Implantation des VNS-Systems erfolgte im Alter von 2,8 bis 21,8 Jahren (Median 11,5 Jahren).

3.1.2 Klinische Merkmale/ Verläufe

Für diese Studie erfassten wir für jeden Patienten anfallsbezogene und therapiebezogene Daten sowie Syndrom-Diagnosen und Nebendiagnosen. Als anfallsbezogene Daten wurden die Art und Anzahl der Anfälle, die Anfallsursache und Epilepsiediagnose sowie das Erkrankungsalter erhoben. Bei den therapiebezogenen Daten erfassten wir das Alter bei Beginn der VNS-Therapie sowie die Medikation und die Stimulationsparameter zum Zeitpunkt der EEG-Ableitungen. Diese Informationen wurden den Krankenakten und klinischen Verlaufsprotokollen der Anfallsfrequenz entnommen. Die Verlaufsprotokolle wurden für jeden VNS-Patienten vor Beginn der VNS-Therapie bis zu zwei Jahren Therapiedauer erstellt und enthalten in 3-Monatsabschnitten unter anderem die Anfallsart und -Häufigkeit, Medikation sowie die Stimulationsparameter.

3.2 Methoden

3.2.1 EEG-Ableitungstechnik

Die Aufnahme der EEGs erfolgte von der Implantation des VNS-Systems bis Ende Mai 2003 ausschließlich im Rahmen von routinemäßigen Kontrolluntersuchungen und während

Krankenhausaufenthalten. Die Elektroden wurden nach dem 10-20-Elektrodensystem (siehe Abbildung 3.1) mit zwei zusätzlichen EKG-Elektroden angeordnet. Die EKG-Ableitung diente der möglichen Erkennung von Einflüssen der Herzaktion auf das EEG, sowie vegetativen kardialen Beeinflussungen durch Anfallsereignisse. Die beiden EKG-Elektroden wurden für diese Untersuchungen so im Bereich des VNS-Generators und des Elektrodenkabels an der linken Halsseite und der oberen linken Thoraxhälfte fixiert, dass das 30 Hz-Stimulationsartefakt im EKG erkennbar wurde (siehe Abbildung 3.2).

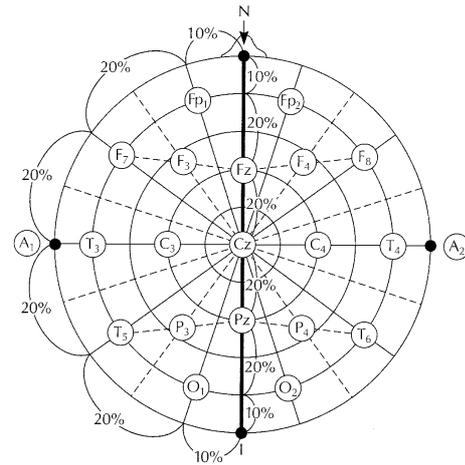


Abbildung 3.1 Elektrodenanordnung nach dem 10-20-System Die Verbindungslinie von Nasenwurzel (N: Nasion) und Protuberantia occipitalis (I: Inion) sowie diejenige zwischen beiden vorderen Gehörgangöffnungen (A1 und A2) wird in 10-20-20-20-20-10 % aufgeteilt. Gleichmaßen werden beide Halbkreise NAI jeweils in 10-20-20-20-20-10 % aufgeteilt. Mit diesen Teilungseinheiten werden die Elektroden wie dargestellt angeordnet. (Aus Homma, 2002)

Abgeleitet wurden die EEGs mit einem digitalen Aufnahmegerät (Schwarzer, Epas), möglichst im wachen Zustand bei geschlossenen Augen. Als Software für die Aufnahme und Bearbeitung der EEGs wurde das Programm Brainlab[®] der Firma Schwarzer verwendet.

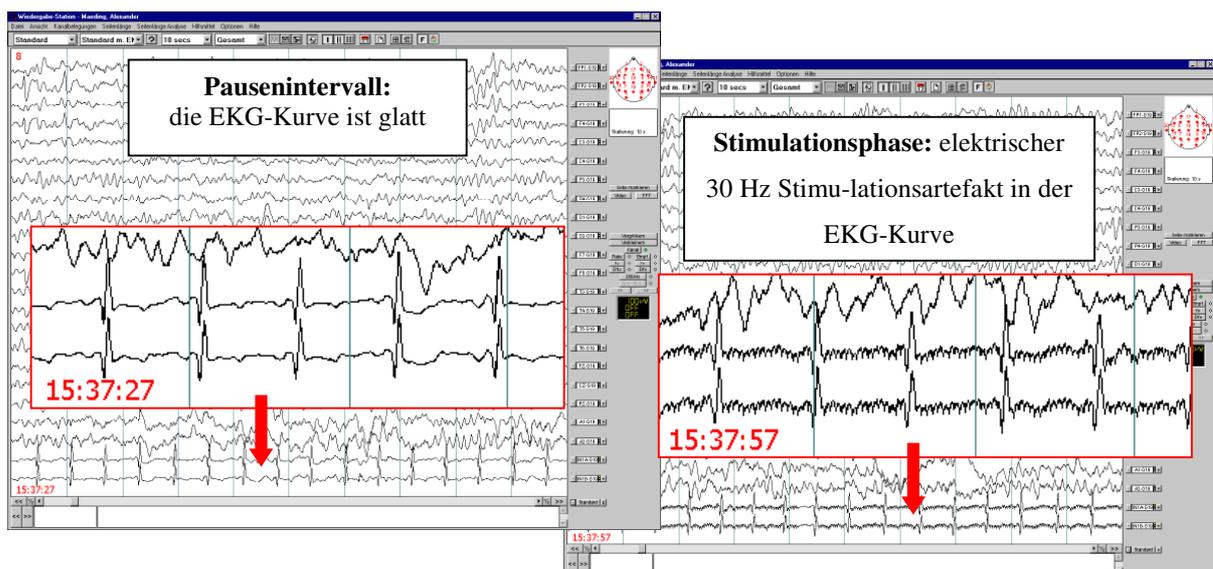


Abbildung 3.2 Korrelation der VNS-Zyklen mit dem EEG

Die Abbildung zeigt exemplarisch zwei Ausschnitte eines EEGs. Alle EEGs wurden mit zwei zusätzlichen EKG-Elektroden abgeleitet. Diese Elektroden wurden so im Bereich des Generators und des VNS-Elektrodenkabels an der linken Halsseite und der oberen linken Thoraxhälfte fixiert, dass das 30 Hz Stimulationsartefakt der VNS im EKG erkennbar wurde.

3.2.2 Bearbeitung der EEGs

In der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKSH Campus Lübeck wurden bei Beendigung der Datenerhebung 20 Patienten mit VNS betreut, von denen 15 anhand ihrer EEGs für die Studie ausgewählt wurden. Von ihnen liegen insgesamt 112 EEGs vor, wovon 65 EEGs für die Studie verwendet werden konnten. Von jedem Patienten wurden 2 bis 8, im Mittel 4,33 EEGs ausgewertet.

Die Auswahl der EEGs erfolgte nach den folgenden Kriterien:

1. die Stimulation des Nervus vagus durch den Pulsgenerator muss auf der EKG-Spur eindeutig zu erkennen sein
2. die Stimulationsdauer muss pro Stimulationsphase 30 Sekunden betragen
3. die ausgewählten Abschnitte für die Spektralanalyse müssen relativ frei von Artefakten sein und ein Bild des gesamten EEGs widerspiegeln
4. unter Berücksichtigung der Kriterien zur Auswahl der EEG-Abschnitte für die Spektralanalyse müssen pro EEG jeweils mindestens 60 Sekunden mit und ohne Vagusnerv-Stimulation für die Auswertung geeignet sein

Die quantitative Auswertung der EEGs erfolgte mittels der Fast Fourier-Transformation (FFT) für Abschnitte des Pausenintervalls (ohne Stimulation, oVNS) und während der Stimulationsphase (mVNS). Hierfür wurde zunächst in den EEGs die Dauer der VNS (DVNS) anhand des 30 Hz Stimulationsartefakts im EEG markiert, um einen Überblick über das gesamte EEG zu erhalten. Je nach Länge des EEGs wurden pro EEG 3-6 Stimulationszyklen erfasst. Anschließend wurden Abschnitte des Pausenintervalls (oVNS) und der Stimulationsphase (mVNS) für die quantitative Analyse ausgewählt und markiert (siehe Abbildung 3.3a-c). Für das Pausenintervall und die Stimulationsphase wurde eine Gesamtlänge von mindestens je 60 s festgelegt, um bei der gewählten Epochenlänge von 3 sec mindestens 20 Epochen für die folgenden FFT zur Verfügung zu haben. Um ein Zeitfenster für den Wirkungseintritt der VNS einzuräumen, wählten wir die Abschnitte für die Stimulationsphase (mVNS) so, dass mindestens 10 s zwischen Stimulationsbeginn und dem Abschnitt mVNS liegen. Die Abschnitte für das Pausenintervall (oVNS) wurden so gewählt, dass der Abstand zur letzten Stimulation so lang wie möglich ist, im Idealfall also die letzten Sekunden vor der nächsten Stimulationsphase.

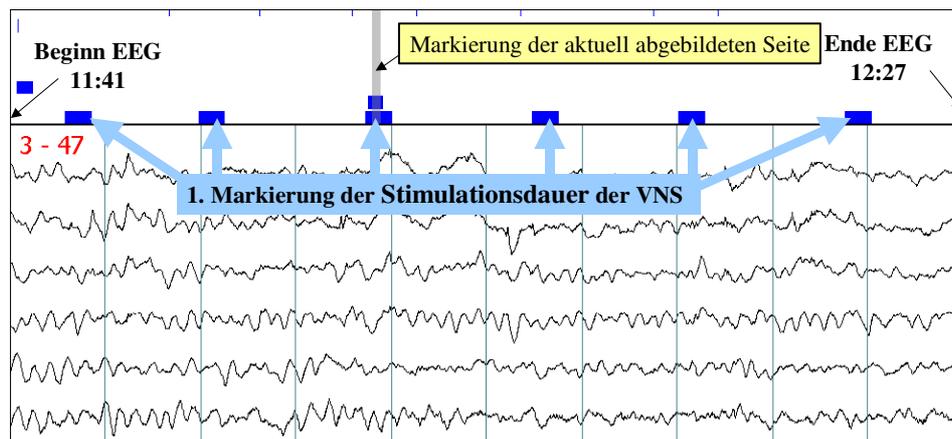


Abbildung 3.3a Auswahl geeigneter EEG-Abschnitte für die Fourier-Analyse.

Die Abbildung zeigt einen Ausschnitt der Bildschirmdarstellung eines EEGs. Oberhalb der aktuellen EEG-Kurven wird eine Übersicht des gesamten EEGs dargestellt (Beginn der Ableitung 11:41, Ende 12:27 Uhr). Ein grauer Balken zeigt an, wo sich die abgebildeten Kurven im Gesamt-EEG befinden. Gekennzeichnete Ereignisse, wie die Stimulationsphase, werden mit einem blauen Kasten markiert.

Die Zeitabschnitte Stimulationsdauer (DVNS), Pausenintervall (oVNS) und Stimulationsphase (mVNS) für die Fourier-Analyse wurden in der EEG-Software Brainlab® der Firma Schwarzer definiert. Mit Markierungen werden diese EEG-Abschnitte für die Fourier-Analyse gekennzeichnet. Als erstes wurde die Dauer der Stimulationsphase im EEG markiert (blaue Kästchen) um einen Überblick über das EEG zu erhalten.

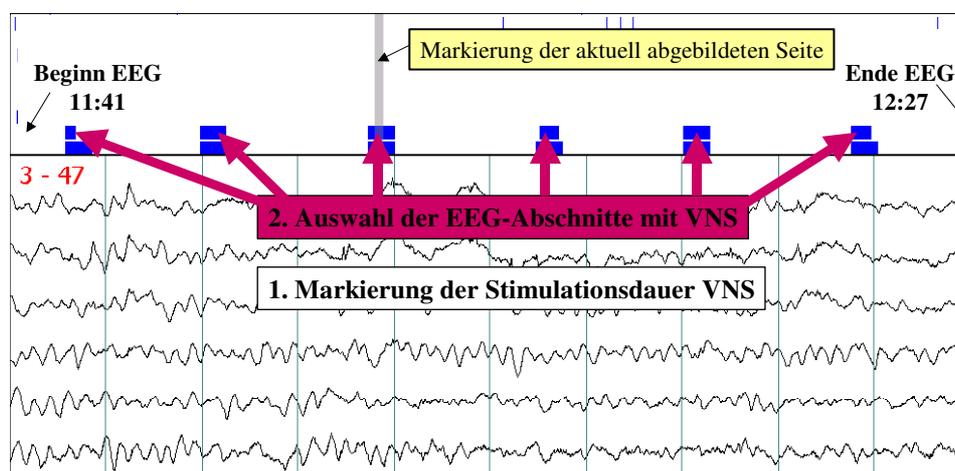


Abbildung 3.3b Auswahl geeigneter EEG-Abschnitte für die Fourier-Analyse. Im nächsten Schritt wurden die Abschnitte während der Stimulationsphase (mit VNS (mVNS)), die möglichst artefaktfrei sind, für die Fourier-Analyse ausgewählt und markiert.

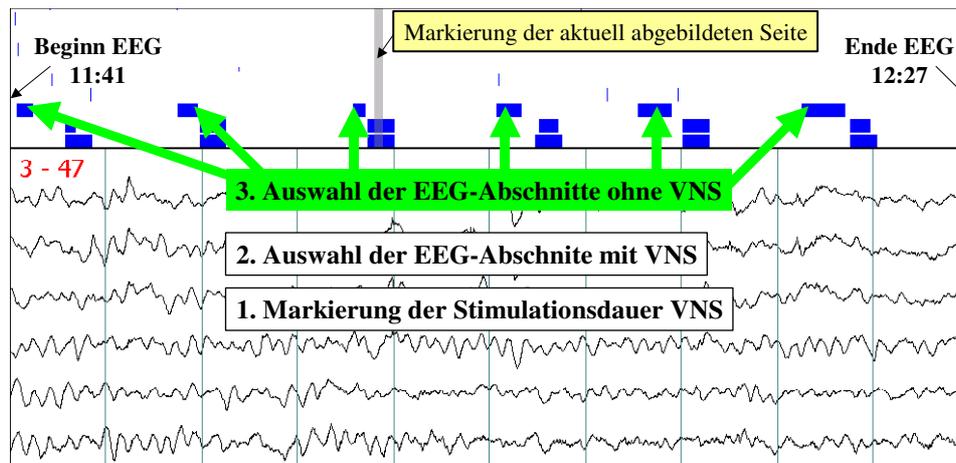


Abbildung 3.3c Auswahl geeigneter EEG-Abschnitte für die Fourier-Analyse. Als letztes erfolgte die Auswahl und Markierung der Abschnitte des Pausenintervalls (ohne VNS (oVNS)) für die Fourier-Analyse. Diese Abschnitte wurden möglichst weit entfernt von der letzten Stimulation gewählt.

Als Artefakt wurde eine Störung der EEG-Kurve mit einer Dauer von 1 s und länger definiert. Das Kriterium der geschlossenen Augen bei der Wahl der EEG-Abschnitte konnte nicht immer erfüllt werden, jedoch wurde darauf geachtet, dass die zu vergleichenden Stimulationsphasen und Pausenintervalle im gleichen Zustand ausgewählt wurden (siehe Kapitel 4.1.2). Einzelne Elektroden eines EEGs, bei denen keine artefaktfreien 20 Epochen à 3 s markiert werden konnten, wurden aus der Wertung ausgeschlossen. Aus diesem Bearbeitungsverfahren resultiert eine unterschiedliche Anzahl von Auswertungen über den einzelnen Elektroden (siehe Tabelle 4.1).

3.2.3 Fourier-Analyse

Das EEG kann mit der Fourier-Analyse quantifiziert werden. Hierfür wird die Fast Fourier Transformation (FFT), ein Algorithmus für die Auswertung zeitabhängiger digitalisierter Daten verwendet. Erfasst werden die Amplitude, als EEG-Power, und der Anteil der einzelnen Frequenzen im EEG. Die Amplitude gilt als Maß für die neuronale Aktivität.

Wir führten die Fourier-Analyse mit der Software des EEG-Ableitungsprogramms Brainlab[®] der Firma Schwarzer aus. Ermittelt wurden jeweils die Power (Amplitude in μV^2) und die Frequenzanteile für die ausgewählten Abschnitte während der Stimulationsphase (mVNS) und des Pausenintervalls (oVNS) über 17 Elektroden (F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz und Pz) des 10-20-Systems. Die Elektroden A1, A2, Fp1 und Fp2 wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da sie sehr

stör anfällig sind und häufig Artefakte zeigen. Als Berechnungsgrundlage dienten Epochen mit 3 s Dauer, was einer Abtastung des EEG-Signals in 0,33 Hz Schritten entspricht. Als Ergebnis der FFT wurden jeweils die Mittelwerte der analysierten Epochen der Stimulationsphase und des Pausenintervalls über den 17 Elektroden in 0,33 Hz-Schritten von 0,33-125 Hz ausgegeben.

3.2.4 Bearbeitung der Werte der Fast-Fourier-Transformation aus den EEG-Daten

Die EEG-Power als Ergebnis der Fourier Analyse wurde von der EEG-Software Brainlab[®] in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel importiert. Hieraus resultierte für jedes EEG jeweils eine Exceltabelle für die Ergebnisse der Stimulationsphase und des Pausenintervalls. In dieser Tabelle wurden die Ergebnisse für alle Elektroden in 0,33 Hz Schritten von 0,33-125 Hz dargestellt. Wir fassten die einzelnen Frequenzen zu den sechs Frequenzbändern Delta-, Theta-, Alpha-, Beta-1-, Beta-2-, und Beta-3-Frequenzen zusammen, die wie folgt definiert sind: Delta-Frequenzen 1-3,9 Hz, Theta-Frequenzen 4,0-7,9 Hz, Alpha-Frequenzen 8-11,9 Hz, Beta-1-Frequenzen 12,0-15,9 Hz, Beta-2-Frequenzen 16,0-19,9 Hz und Beta-3-Frequenzen 20-32 Hz⁸. Die Frequenzen oberhalb von 32 Hz wurden in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

Für die sechs Frequenzbänder wurden jeweils die Mittelwerte für das Stimulations- und das Pausenintervall berechnet. Diese Mittelwerte wurden in einer weiteren Excel-Datei mit einem Tabellenblatt für jede Elektrode gegenübergestellt und jeweils die prozentuale Power der sechs Frequenzbänder berechnet (siehe Tabelle 3.1).

⁸ Die Beta-3-Frequenzen werden in der Literatur auch als Gamma-Frequenzen bezeichnet

Pausenintervall (oVNS)			Stimulationsintervall (mVNS)		
Frequenz	Absolute Power [μV^2]	Frequenzanteil [%]	Frequenz	Absolute Power [μV^2]	Frequenzanteil [%]
δ	377,55	84,84	δ	393,21	84,55
θ	58,35	13,11	θ	61,24	13,17
α	6,32	1,42	α	6,93	1,49
β_1	1,83	0,41	β_1	2,21	0,48
β_2	0,72	0,16	β_2	0,98	0,21
β_3	0,26	0,06	β_3	0,46	0,10
Summe	445,02	100,00	Summe	465,04	100,00

Tabelle 3.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Fast-Fourier-Transformation (FFT) für das Pausenintervall und die Stimulationsphase, Beispiel: Elektrode F3 des EEGs A0067

Nach der FFT wurden die Ergebnisse für das Pausenintervall und Stimulationsphase eines EEGs in jeweils eine Excel-Tabelle für jede Elektrode überführt und jeweils die Power der einzelnen Frequenzbereiche und der relative Anteil eines Frequenzbereichs an der Gesamtpower gegenübergestellt.

Aus dieser Exceltabelle wurde eine weitere Tabelle für die statistische Auswertung erstellt. In dieser Tabelle wurde für jedes EEG jeweils für jede Elektrode und für jeden der sechs Frequenzbereiche der Wert der absoluten Power des Pausenintervalls und der Stimulationsphase sowie des Frequenzanteils eines Frequenzbandes während des Pausenintervalls und der Stimulationsphase zusammengestellt. Diese Tabelle wurde für die Fragestellung benötigt, welche Veränderungen der Amplitude und Frequenzanteile des EEGs die Stimulation hervorruft. Für die Fragestellungen, welche Veränderungen die Stimulation bei verschiedenen Stimulationsstromstärken sowie bei Respondern und Nonrespondern hervorruft, wurden diese Tabellen entsprechend der Gruppeneinteilung variiert (siehe unten).

EEG-Nr	F3 Delta Power Pausenintervall [μV^2]	F3 Delta Power Stimulationsphase [μV^2]	F3 Delta Frequenzanteil Pausenintervall [%]	F3 Delta Frequenzanteil Stimulationsphase [%]
	A0067	377,55	393,21	84,84
A0336	279,20	292,10	90,94	83,98
A1447	199,80	233,96	80,60	82,08
A1491	4,96	5,84	53,46	50,87
A1811	382,64	279,42	78,25	77,69

Tabelle 3.2 Die Tabelle zeigt eine Exceltabelle, die für die statistische Auswertung der EEG-Veränderungen während der Stimulationsphase verwendet wurde. Nach den Frequenzbereichen sortiert, wurde von jedem EEG das Ergebnis der Fourier-Analyse für die Power und den jeweiligen Frequenzanteils während des Pausenintervall und der Stimulationsphase nebeneinander gestellt. Als Beispiel ist hier der Delta-Frequenzbereich über der Elektrode F3 der ersten fünf ausgewerteten EEGs dargestellt.

Aus den absoluten Werten der Power wurden die Differenzen zwischen Stimulationsphase und Pausenintervall (Stimulationsphase minus Pausenintervall) für jedes Frequenzband berechnet. Aus dieser Differenz erfolgte die Berechnung der prozentualen Abweichung der Power während der Stimulationsphase der VNS von der Power während des Pausenintervalls. Beide Ergebnisse, die Differenz der absoluten Power und die Differenz der prozentualen Veränderungen, wurden in einer Tabelle dargestellt siehe Tabelle 3.3).

Aus den relativen Power-Werten (Tabelle 3.1) wurden die Differenzen der Frequenzanteile zwischen Stimulations- und Pausenintervall berechnet. Aus dieser Differenz erfolgte die Berechnung der prozentualen Veränderungen der Frequenzanteile während der VNS im Vergleich zum Pausenintervall. Auch diese beiden Ergebnisse wurden in einer Tabelle für jedes EEG dargestellt siehe Tabelle 3.3)

Differenzen der Power			Differenzen der Frequenzanteile		
Stimulationsphase minus Pausenintervall (Amplitude μV^2)		μV^2	Stimulations- phase minus Pausenintervall (%)		%
	δ	-45,23		δ	-1,47
	θ	0,95		θ	1,58
	α	-1,52		α	-0,18
	β_1	-0,3		β_1	-0,02
	β_2	0,12		β_2	0,05
	β_3	0,16		β_3	0,04
		%		%	
Prozentuale Abweichung der Power während der Stimulation im Vergleich zum Pausenintervall	δ	-11,18	Prozentuale Veränderungen der Frequenzband- Anteile (%)	δ	-1,72
	θ	1,56		θ	12,37
	α	-19,13		α	-10,52
	β_1	-14,44		β_1	-5,34
	β_2	14,3		β_2	26,46
	β_3	66,8		β_3	84,55

Tabelle 3.3 Darstellung der Berechnungen der Differenzen der Power und der Frequenzanteile für die 6 Frequenzbänder. Beispiel Elektrode F4 des EEGs A0064

Aus diesen in Tabelle 3.3 exemplarisch dargestellten Tabellen wurde für die statistische Auswertung eine weitere Tabelle erstellt, in der in einem Tabellenblatt jeweils für eine Elektrode die prozentualen Differenzen der Power und der Frequenzanteile aller EEGs zusammengestellt wurden. Aus dieser Tabelle erfolgte der statistische Vergleich der EEG-Veränderungen zwischen den Stromstärkegruppen sowie zwischen Respondern und Nonrespondern. Außerdem diente diese Tabelle als Grundlage für die Berechnung der Mediane und Bereiche.

Für die Fragestellung, welche Auswirkungen verschiedene VNS-Stärken auf das EEG haben und welchen Einfluss der klinische Therapieerfolg auf die EEG-Veränderungen während der Stimulationsphase hat, wurden die EEGs in Gruppen eingeteilt.

Anhand der Stimulationsstromstärke zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung erfolgte eine Einteilung der EEGs in drei Stromstärkegruppen: Gruppe 1 umfasste EEGs mit einer Stimulationsstromstärke von 0,5 bis 1,5 mA, Gruppe 2 von 1,75 und 2,0 mA und Gruppe 3 von 2,25 bis 3,5 mA. Die Stimulationsstromstärke zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung wurde für jedes EEG aus den Krankenakten und den erstellten klinischen Verlaufsprotokollen ermittelt.

Anhand des VNS-Therapieerfolgs wurden die EEGs in Responder- und Nonresponder-EEGs eingeteilt. Für diese Einteilung wurde aus den Krankenakten und klinischen Verlaufsprotokollen die Anfallshäufigkeit vor Beginn der VNS und zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung ermittelt und die EEGs anhand dieser Daten den Respondern (Anfallshäufigkeit um mindestens 50 % geringer als vor Beginn der VNS-Therapie) oder Nonrespondern (Anfallshäufigkeit um weniger als 50 % geringer als vor Beginn der VNS-Therapie) zugeteilt. Die Responder- und Nonresponder-EEGs wurden wiederum anhand der Stimulationsstromstärke in drei Stromstärkegruppen (siehe oben) eingeteilt.

3.2.5 Statistische Methoden

Die Stichprobenumfänge für die Elektroden differieren aufgrund von Artefakten und dem daraus resultierenden Ausschluss einzelner Elektroden von der Auswertung stark. Insgesamt gingen 65 EEGs in die Auswertung ein. Die Stichprobenumfänge für die Stimulationsphase und das Pausenintervall für die einzelnen Elektroden gehen aus Tabelle 4.5 (S. 60) hervor.

Da sich unter den Daten Ergebnisse befinden, die erheblich von den restlichen Daten abweichen, nehmen wir keine Gaußsche Normalverteilung der Daten an; für die statistische Auswertung wurden daher nonparametrische Testverfahren mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ angewendet. Untersucht wurden jeweils die Veränderungen der Power und der Frequenzanteile der EEGs während der Stimulationsphase im Vergleich zum Pausenintervall. Verwendet wurden insgesamt drei statistische Tests:

1. Wilcoxon-Test

Der Wilcoxon-Test ist ein Rangsummentest für den Vergleich der Mediane von zwei verbundenen Stichproben. Dieser Test prüft, ob sich die positiven und negativen Differenzen der Werte aus der ersten und zweiten Messung im Mittel aufheben (Sachs 2002, S. 392-393, Schubö 1991, S. 496).

Mit dem Wilcoxon-Test wurde geprüft, ob die VNS signifikante Veränderungen der Amplitude und der Frequenzanteile im allgemeinen (insgesamt für alle EEGs) und unter verschiedenen Bedingungen (drei Gruppen verschiedener Stimulationsstromstärken, klinischer Therapieerfolg als Responder oder Nonresponder) hervorruft.

Zuerst wurden alle EEGs gemeinsam auf signifikante Unterschiede zwischen Stimulationsphase und Pausenintervall untersucht. Anschließend erfolgte die Einteilung der EEGs in drei Stromstärkegruppen (siehe Abschnitt 3.2.4). Innerhalb dieser Gruppen wurden die EEGs auf signifikante Veränderungen der Amplitude und der Frequenzanteile durch die Stimulation getestet (siehe Abbildung 3.4.I).

Anschließend erfolgte eine Einteilung der EEGs in Responder- und Nonresponder-EEGs (siehe Abschnitt 3.2.4). Die Responder- und Nonresponder-EEGs wurden auf signifikante Veränderungen der Amplitude und der Frequenzanteile während der Stimulationsphase untersucht (siehe Abbildung 3.5.I). Auch die Responder- und Nonresponder-EEGs wurden anhand der Stimulationsstromstärke in drei Gruppen eingeteilt, die jeweils auf signifikante EEG-Veränderungen während der Stimulationsphase geprüft wurden (siehe Abbildung 3.5.IIIa-c).

2. H-Test von Kruskal und Wallis

Der H-Test von Kruskal und Wallis ist ein Mediantest für mehrere (k) unabhängige Stichproben bei einer nicht-normalverteilten Grundgesamtheit. Dieser Test prüft, ob die Stichproben aus der gleichen Grundgesamtheit stammen könnten (Sachs 2002, S. 394, Schubö 1991, S. 499).

Mit dem H-Test haben wir untersucht, ob sich die VNS-bedingten EEG-Veränderungen zwischen den drei Stromstärkegruppen signifikant voneinander unterscheiden⁹ (siehe Abbildung 3.4.IIa). Traten hier signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf,

⁹ Ausgewertet wurden hier die EEG-Veränderungen über allen Elektroden, unabhängig davon, ob sie in den zuvor durchgeführten Wilcoxon-Test signifikant waren.

wurden diese Ergebnisse mit dem Mann-Whitney Test (U-Test) überprüft (siehe Abbildung 3.4.IIb).

3. Mann-Whitney Test (U-Test)

Der Mann-Whitney Test (U-Test) ist ein Rangsummentest für 2 unabhängige Stichproben bei einer nicht-normalverteilten Grundgesamtheit. Dieser Test prüft, ob die beiden unabhängigen Stichproben aus der gleichen Grundgesamtheit stammen könnten (Sachs 2002, S. 381-383, Schubö 1991, S. 498).

Mit diesem Test wurden die signifikanten Ergebnisse aus dem Vergleich der Unterschiede zwischen den 3 Stromstärkegruppen mit dem Mann-Whitney Test (siehe oben) überprüft. Getestet wurde jeweils, ob sich die stimulationsbedingten EEG-Veränderungen in Bezug auf die Power und die Frequenzanteile zwischen 2 Stromstärkegruppen signifikant voneinander unterscheiden. Verglichen wurden die Veränderungen der Gruppe 1 mit denen in Gruppe 2 und Gruppe 3 sowie die Veränderungen der Gruppe 2 mit denen der Gruppe 3. Traten hier Ergebnisse mit einer asymptotischen Signifikanz von $p \leq 0,0166$ auf, so sind diese auf einem Niveau von $p \leq 0,05$ signifikant (siehe Abbildung 3.4.IIb).

Mit dem Mann-Whitney Test (U-Test) wurde auch geprüft, ob sich die stimulationsbedingten EEG-Veränderungen zwischen Respondern und Nonrespondern in Bezug auf die Power und die Frequenzanteile signifikant voneinander unterscheiden¹⁰ (siehe Abbildung 3.5.IVa-c).

¹⁰ Wie zuvor bei den Stromstärkegruppen wurden auch hier die EEG-Veränderungen über allen Elektroden ausgewertet, unabhängig davon, ob sie in den zuvor durchgeführten Wilcoxon-Test signifikant waren.

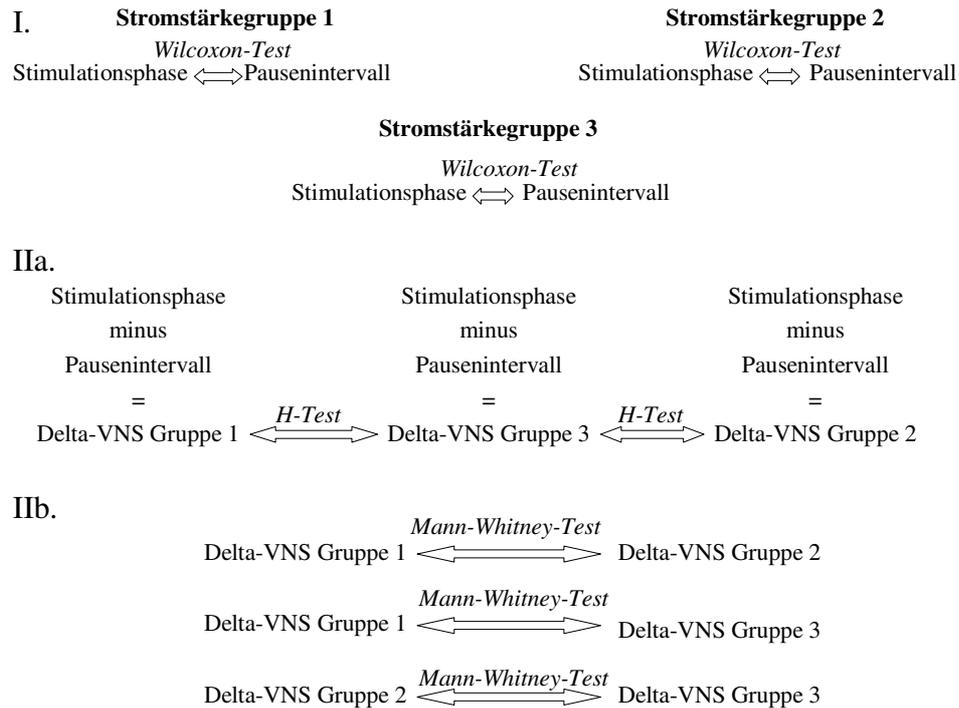


Abbildung 3.4 Schematische Darstellung der EEG-Auswertung in Abhängigkeit von der VNS-Stromstärke
 Die EEGs wurden zunächst in drei Stromstärkegruppen eingeteilt (Gruppe 1: 0,5-1,5 mA, Gruppe 2: 1,75-2,0 mA, Gruppe 3: 2,25-3,5 mA). In jeder dieser Gruppen wurde mit dem Wilcoxon-Test geprüft, ob die Stimulationsphase der VNS signifikante Veränderungen der EEG-Power bzw. -Frequenzanteile hervorruft (I.). Danach wurde untersucht, ob sich diese stimulationsbedingten EEG-Veränderungen zwischen den Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Zunächst wurde mit dem H-Test von Kruskal und Wallis als Suchtest geprüft, ob Signifikanzen vorliegen (IIa). Traten Signifikanzen auf, wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft zwischen welchen Gruppen sich die EEG-Veränderungen signifikant unterscheiden (IIb)

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Erhebung der klinischen Daten vorgestellt. In Abschnitt 4.1.1 erfolgt die Darstellung der Krankheitsverläufe, in Abschnitt 4.1.2 die Darstellung der individuellen VNS-Parameter.

4.1.1 Klinische Merkmale

Zehn Patienten/innen haben generalisierte Anfälle, sechs von diesen weisen ein Lennox-Gastaut-Syndrom auf. Fünf Patienten/innen haben fokale Anfälle, wobei es bei zwei zu einer sekundären Generalisierung kommt. Bei zehn der Patienten/innen handelt es sich um eine symptomatische Epilepsie. Ursachen sind: Enzephalitis (N=3), perinatale Asphyxie (N=2), tuberöse Hirnsklerose (N=1), bilaterale Hippokampussklerose (N=1), Rett-Syndrom (N=1), subkortikale Marklager-Läsion (N=1) und Pseudo-Lennox-Syndrom (N=1).

Das Erkrankungsalter liegt bei 0,1 bis 7,5 Jahren, im Mittel 1,5 Jahre (Median 0,5 Jahre). Die Implantation des VNS-Stimulators erfolgte im Alter von 2,7 bis 21,8 Jahren, im Mittel mit 12,5 Jahren (Median 11,7 Jahre), nach einer Krankheitsdauer von 2,1 bis 20,5 Jahren, im Mittel von 11,2 Jahren (Median 10,6 Jahre).

Neben der Epilepsie weisen dreizehn der fünfzehn Patienten eine psychomotorische Entwicklungsretardierung auf, sechs Patienten sind mental retardiert und ein Patient hat eine Lernbehinderung, ein Patient hat eine Alalie. Fünf Patienten/innen leiden an zerebralen Bewegungsstörungen in Form einer hypotonen oder spastischen Hemi-, Di- oder Tetraparese. Eine Patientin hat eine generalisierte Muskelhypotonie mit einer progredienten Skoliose und zwei Patienten eine Mikrozephalie. An internistischen Nebendiagnosen sind Hypertonus, Adipositas und Z.n. Wolf-Parkinson-White (WPW)-Syndrom, das im Alter von 3 Jahren erfolgreich operiert wurde, zu nennen (siehe Tabelle 4.1).

Patient	Epilepsie-Diagnose	Beginn Anfälle (Jahre; Monat)	Beginn der VNS (Jahre)	Art der Anfälle	Syndrom-Diagnosen	EEG-Anzahl	
1	OLG	Lennox-Gastaut-Syndrom, Z.n. West-Syndrom, Neugeborenenkrämpfe	0;1	13	tonische Sturzanfälle, Dämmerzustände	Angelman-Syndrom mit schwerer psychomotorischer Retardierung, Mikrozephalie, Ataxie, Kleinhirnatrophie, Alalie	2
2	JUH	Lennox-Gastaut-Syndrom, Z.n. West-Syndrom, Neugeborenenkrämpfe	0;5	9	tonische Sturzanfälle, nächtliche generalisierte tonisch-klonische Anfälle	ungeklärtes Epilepsiesyndrom, schwere psychomotorische Entwicklungsretardierung, Mikrozephalie, Muskelhypotonie, progrediente Skoliose	6
3	BYP	frühkindliche Grand-mal Epilepsie	0;6	9	generalisierte tonisch-klonische Anfälle	ungeklärtes Epilepsiesyndrom mit psychomotorische Entwicklungsretardierung	8
4	BHK	Epilepsie mit komplex-fokalen nächtlichen und sekundär generalisierten Anfällen	0;11	3	komplexfokale Anfälle mit Kopfdrehung und Versivbewegung aus dem Schlaf	kryptogene Epilepsie mit leichter Entwicklungsretardierung	5
5	FAS	Lennox-Gastaut-Syndrom, Z.n. West-Syndrom, Neugeborenenkrämpfe	0;6	21	tonische Sturzanfälle, nächtliche generalisierte tonisch-klonische Anfälle	ungeklärtes Epilepsiesyndrom mit schwerer psychomotorischer Entwicklungsretardierung, hypotone Tetraparese	2
6	MAS	Epilepsie mit atypischen Absencen, Nickanfällen und Grand-mal Anfällen	0;6	17	nächtliche generalisierte tonisch-klonische Anfälle	tuberöser Hirnsklerose, geistige Retardierung, Alalie	5
7	VAH	komplex-fokale Epilepsie	1;0	9	nächtliche generalisierte tonisch-klonische Anfälle	fokaler kortikale Dysplasie, diskrete Hemiparese links, mentale Retardierung	5
8	JOR	Pseudo-Lennox-Syndrom	1;6	14	Nickanfälle, Dämmerattacken, sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle	ungeklärtes Epilepsiesyndrom mit mentaler Retardierung, Adipositas, arterieller Hypertonus	6
9	DEH	komplex fokale Epilepsie	3;6	8	Dämmerzustände, tonisch-klonische Anfälle	Hippocampussklerose beidseits, mentale Retardierung, Z.n. WPW-Syndrom	4
10	YVR	Lennox-Gastaut-Syndrom, Z.n. West-Syndrom, Neugeborenenkrämpfe	0;6	21	tonisch-klonische Anfälle	Rett-Syndrom	5
11	BIS	Frontallappenepilepsie mit nächtlichen generalisierten Anfällen	0;4	11	tonisch-klonische Anfälle	autosomal-dominante familiäre Epilepsie, mentale Retardierung	3
12	KNG	fokalen und generalisierten Anfällen	7;6	12	tonisch-klonische Anfälle	ungeklärtes Epilepsiesyndrom	5
13	ISH	Lennox-Gastaut-Syndrom mit früherem West-Syndrom	0;10	4	tonische Sturzanfälle, nächtliche generalisierte tonisch-klonische Anfälle	Z.n. Herpesenzephalitis und BNS-Epilepsie, schwere psychomotorische Entwicklungsretardierung	2
14	FAZ	Lennox-Gastaut-Syndrom	4;0	10	tonische Sturzanfälle, nächtliche generalisierte tonisch-klonische Anfälle	Z.n. Enzephalitis, psychomotorische Entwicklungsretardierung,	2
15	DBR	Lennox-Gastaut-Syndrom	0;4	14	tonische Sturzanfälle, nächtliche generalisierte tonisch-klonische Anfälle	Z.n. Herpesenzephalitis, spastische Diparese linksbetont, psychomotorische Entwicklungsretardierung	7

Tabelle 4.1 Übersicht über die klinischen Merkmale der Patienten.

Aus klinischen Verlaufsprotokollen, die den Krankheitsverlauf 3 Monate vor sowie 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach VNS-Beginn erfassen, gehen Anfallshäufigkeit, Medikation und begleitende Erkrankungen hervor. Vor Beginn der VNS lag die Anfallshäufigkeit bei 6 bis 850 Anfällen pro Monat (über drei Monate gemittelt), im Mittel bei 219,2 Anfällen pro Monat. Die Anfallsarten gehen aus Tabelle 4.1 hervor.

Nach 3 Monaten VNS-Therapie liegen von allen 15 Patienten klinische Verlaufsprotokolle vor. Neun Patienten haben eine Verringerung der Anfälle um mindestens 50 % und sind somit als Responder einzustufen. Sechs Patienten haben eine Anfallsreduktion um weniger als 50 % und sind somit als Nonresponder zu bezeichnen. Zwei dieser Patienten profitieren insgesamt von der VNS, gelten aber trotzdem als Nonresponder. Ein Patient zeigt unter VNS keine Veränderung der Anfallsfrequenz und bei einem Patienten ist sogar eine Zunahme der Anfälle zu verzeichnen.

Nach 6 Monaten VNS-Therapie liegen von allen 15 Patienten klinische Verlaufsprotokolle vor. Zehn Patienten sind Responder, fünf Patienten sind Nonresponder. Bei einem Nonresponder nahmen die Anfälle um 50 % im Vergleich zur Anfallshäufigkeit vor Beginn der VNS-Therapie zu.

Nach 12 Monaten VNS-Therapie liegen von 14 Patienten klinische Verlaufsprotokolle vor. Ein Patient wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine 12 Monate mit VNS behandelt. Zwölf Patienten sind Responder, zwei Patienten sind Nonresponder. Bei einem Nonresponder nahmen die Anfälle um 50 % im Vergleich zur Anfallshäufigkeit vor Beginn der VNS-Therapie zu.

Nach 18 Monaten VNS-Therapie liegen von 13 Patienten klinische Verlaufsprotokolle vor, zwei Patienten wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine 18 Monate mit VNS behandelt. Neun Patienten sind Responder, vier Patienten sind Nonresponder. Bei zwei Nonrespondern nahmen die Anfälle um 50 % bzw. 160 % im Vergleich zur Anfallshäufigkeit vor Beginn der VNS-Therapie zu.

Nach 24 Monaten liegen von 11 Patienten klinische Verlaufsprotokolle vor, vier Patienten wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine 24 Monate mit VNS behandelt. Acht Patienten sind Responder, drei Patienten sind Nonresponder. Von den Respondern sind zwei Patienten anfallsfrei. Bei zwei Nonrespondern nahmen die Anfälle um 50 % bzw. 120 % im Vergleich zur Anfallshäufigkeit vor Beginn der VNS-Therapie zu.

Die individuelle Anfallshäufigkeit vor und in den ersten 24 Monaten der VNS-Therapie ist in der Tabelle 4.2 dargestellt.

Patient	Diagnose	Vor VNS	Monate nach VNS-Implantation					
			3	6	12	18	24	
1	OLG	850	400	430	500	490	490	
2	JUH	550	230	180	110	85	160	
3	BYP	Frühkindliche Grand-mal Anfälle	40	23	6	6	15	4
4	BHK	komplex-fokale nächtliche und sekundär generalisierten Anfällen	600	50	10	7	120	0
5	FAS	LGS	140	30	25	19	5	0
6	MAS	Tuberöse Hirnsklerose	40	12	30	3	6	7
7	VAH	Pseudo-Lennox-Syndrom	25	15	9	8	65	55
8	JOR	Pseudo-Lennox-Syndrom	200	300	300	300	300	300
9	DEH	Bilaterale Hippocampussklerose	18	14	17	9	14	9
10	YVR	LGS bei Rett-Syndrom	140	57	45	28	25	60
11	BIS	fokal rechts frontal	165	92	9	8	10	7
12	KNG	fokal rechts temporal	30	8	15	13	12	-
13	ISH	LGS, Z.n Enzephalitits	90	90	40	30	-	-
14	FAZ	LGS, Z.n Enzephalitits	200	95	70	-	-	-
15	BRD	LGS, Z.n Enzephalitits	165	80	60	46	70	-

Tabelle 4.2 Übersicht über die Anzahl der Anfälle einzelner Patienten pro Monat vor und im Verlauf der VNS-Therapie.

In der Studie wurden 37 EEGs von Respondern und 28 EEGs von Nonrespondern ausgewertet (siehe Abbildung 4.1). Die EEGs wurden teils auch nach dem in den klinischen Verlaufsprotokollen erfassten Zeitraum abgeleitet, daher kann die Zuordnung als Responder- oder Nonresponder-EEG von der Zuordnung in Tabelle 4.2. abweichen. Anhand der ausgewerteten EEGs sind sieben Patienten als Responder und fünf Patienten als Nonresponder zu bezeichnen. Bei drei Patienten schwankt die Anfallsreduktion durch die VNS. Zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung beträgt sie mal mehr, mal weniger als 50 %, die Zuordnung als Responder- und Nonresponder-EEG wechselt daher (siehe Abbildung 4.1).

Von den fünf als Nonresponder einzustufenden Patienten zeigen zwei Patienten eine deutliche Zunahme der Vigilanz (OLG, BYP). Bei zwei Patienten (JOR, VAH) wurde nach 2,5 bzw. 2,75 Jahren die VNS beendet, da sich keine klinischen Verbesserungen durch die VNS-Therapie abzeichnete und die Nebenwirkungen (Heiserkeit, Husten, Missempfindungen während der Stimulationsphase) nicht mehr toleriert wurden.

Bei einer Patientin war bereits nach drei Jahren ein Batteriewechsel erforderlich. Bei diesem Anlass wurde ein VNS-Modell der neueren Generation (101) mit einer Batterielebensdauer von 8-10 Jahren implantiert.

Die antiepileptische Begleitmedikation bestand aus einer Kombinationstherapie: bei acht Patienten mit zwei Antiepileptika und bei sieben Patienten mit drei Antiepileptika. Die Medikation wurde mit Beginn der VNS unverändert fortgeführt und nur in Ausnahmefällen verändert.

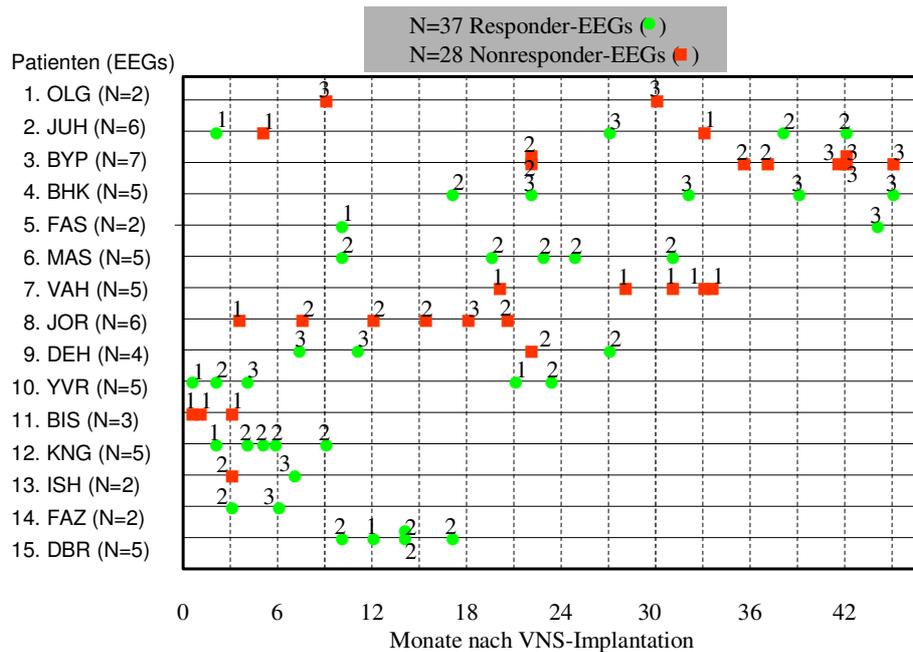


Abbildung 4.1 Die Abbildung gibt den Zeitpunkt der EEG-Ableitung nach der Implantation des VNS-Systems wieder. Die jeweils zugeordnete Nummer gibt die Gruppenzugehörigkeit an, die aus der Stimulationsstromstärke zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung resultiert (Gruppe 1: 0,5-1,5 mA, Gruppe 2: 1,75-2,0 mA und Gruppe 3: 2,25-3,5 mA). Anhand der Anzahl der Anfälle zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung wurden die EEGs Respondern und Nonrespondern zugeordnet. Diese Zuordnung kann von der aus Tabelle 4.2 hervorgehenden Zuordnung abweichen, da in dieser Tabelle die Anfallsanzahl über 3 Monate gemittelt wurden.

4.1.2 EEG-Ableitung

Die EEGs wurden möglichst im Wachen bei geschlossenen Augen aufgenommen. 7 EEGs wurden bei geöffneten Augen abgeleitet, bei 28 EEGs findet ein Wechsel zwischen geschlossenen und geöffneten Augen statt. In 26 dieser EEGs ist keine Alphablokade beim Öffnen der Augen, aufgrund der schweren Allgemeinstörung bzw. Verlangsamung, zu erkennen. Bei 4 EEG-Ableitungen sind die Patienten eingeschlafen.

4.1.3 VNS-Stimulation

Die VNS-Einstellungen bei den Patienten dieser Studie entsprechen einem sogenannten Standard-Zyklus mit einer Stimulationsdauer von 30 s, einem Pausenintervall von 3 oder 5 min, einer Impulsdauer von 500 μ s, einer Impulsfrequenz von 30 Hz und einer Stromstärke von 0,5 bis 3,5 mA. Begonnen wurde mit der VNS bei allen Patienten mit folgenden Einstellungen: Stimulationsdauer 30 s, Pausenintervall 5 min, Impulsdauer 500 μ s, Stimulationsfrequenz 30 Hz, Stromstärke 0,25 mA. In den ersten Monaten nach der Implantation wurde die Stimulationsstromstärke stufenweise anhand des klinischen Therapieerfolgs und der individuellen Akzeptanz der Stimulation in 0,25-mA-Schritten

erhöht. Die Anzahl der ausgewerteten EEGs bei den 13 verwendeten Stimulationsstromstärken geht aus Tabelle 4.3 hervor, der Median der Stimulationsstromstärke beträgt 2,0 mA.

Stimulationsstromstärke (mA)	0,5	0,75	1,0	1,25	1,5	1,75	2,0	2,25	2,5	2,75	3,0	3,25	3,5
Anzahl der EEGs	3	2	4	1	8	13	16	3	11	1	1	1	1

Tabelle 4.3 Anzahl der ausgewerteten EEGs bei den verschiedenen Stimulationsstromstärken

Anhand der Stimulationsstromstärke wurden die EEGs für die Auswertung in drei Gruppen zusammengefasst. Gruppe 1 umfasst die EEGs, die bei einer Stromstärke von 0,5- 1,5 mA abgeleitet wurden (N=18), Gruppe 2 die EEGs bei 1,75-2,0 mA (N=29) und Gruppe 3 die EEGs bei 2,25-3,5 mA (N=18) (siehe Abbildung 4.1).

Die Verteilung der EEGs bezüglich der Pausenlänge ist wie folgt: 29 EEGs mit 3 min und 36 EEGs mit 5 min Pausenlänge.

Die EEGs wurden 8 Tage bis 3,75 Jahre nach dem Beginn der VNS-Therapie abgeleitet. Die Stimulationsparameter differieren daher beim Vorliegen mehrerer EEGs von einem Patienten entsprechend des Therapieverlaufs bezüglich der Stromstärke und/oder der Länge des Pausenintervalls (siehe Tabelle 4.4). Veränderungen der Stimulationsparameter während der EEG-Ableitungen wurden nicht vorgenommen. Anpassungen der Parameter wurden entsprechend des Therapieerfolgs in Bezug auf die Anfallsreduktion und des klinischen Bildes des Patienten ggf. nach den EEG-Ableitungen durchgeführt.

		VNS-Parameter Stromstärke [mA]/ (Pausenlänge [min])								
Patient		EEG-Nr. 1	EEG-Nr. 2	EEG-Nr. 3	EEG-Nr. 4	EEG-Nr. 5	EEG-Nr. 6	EEG-Nr. 7	EEG-Nr. 8	
1.	OLG	Stromst./(Pausenl.)	3,0/(3)	2,5/(3)						
2.	JUH	Stromst./(Pausenl.)	0,75/(5)	0,75/(5)	2,25/(3)	1,25/(5)	1,75/(5)	1,75/(3)		
3.	BYP	Stromst./(Pausenl.)	1,75/(3)	2,0/(3)	1,75/(3)	2,0/(3)	2,5/(3)	2,5/(3)	2,5/(3)	1,0/(5)
4.	BHK	Stromst./(Pausenl.)	2,0/(5)	2,5/(5)	2,5/(5)	2,5/(5)	2,5/(5)			
5.	FAS	Stromst./(Pausenl.)	1,5/(5)	2,5/(5)						
6.	MAS	Stromst./(Pausenl.)	1,75/(5)	1,75/(5)	1,75/(3)	2,0/(3)	2,0/(3)			
7.	VAH	Stromst./(Pausenl.)	1,5/(5)	1,5/(5)	1,5/(5)	1,5/(5)	1,5/(5)			
8.	JOR	Stromst./(Pausenl.)	0,5/(5)	2,0/(3)	2,0/(3)	2,0/(3)	2,5/(3)	2,0/(3)		
9.	DEH	Stromst./(Pausenl.)	3,25/(5)	3,5/(5)	2,0/(3)	2,0/(3)				
10.	YVR	Stromst./(Pausenl.)	0,5/(5)	1,75/(5)	2,25/(5)	1,50/(3)	1,75/(3)			
11.	BIS	Stromst./(Pausenl.)	0,5/(5)	1,0/(5)	1,0/(5)					
12.	KNG	Stromst./(Pausenl.)	1,0/(5)	1,75/(5)	2,0/(5)	2,0/(5)	2,0/(5)			
13.	ISH	Stromst./(Pausenl.)	1,75/(5)	2,25/(5)						
14.	FAZ	Stromst./(Pausenl.)	1,75/(5)	2,25/(3)						
15.	BRD	Stromst./(Pausenl.)	2,0/(3)	1,5/(3)	1,75/(3)	2,0/(3)	2,0/(3)			

Tabelle 4.4 Stimulationsparameter

Dargestellt sind die individuellen VNS-Parameter zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung. Angegeben sind die Stromstärke (Stromst. [mA]) und die Pausenlänge (Pausenl. [min]) für jedes EEG. Die anderen Stimulationsparameter entsprechen den Standardeinstellungen Stimulationsdauer 30 s, Impulsdauer 500 μ s und Stimulationsfrequenz 30 Hz.

4.1.4 Stichprobenumfänge

Aufgrund von Artefakten wurden von verschiedenen EEGs einzelne Elektroden von der Auswertung ausgeschlossen. Daraus resultiert über den einzelnen Elektroden eine unterschiedliche Anzahl ausgewerteter EEGs (siehe Tabelle 4.5).

14 EEGs (A0336, A2619, A3015, A3117, A4387, A4528, A4657, A4662, A4845, A4857 B0315, B1499, B1550, B1933, B1954, D0374, D0372) zeigen bei der visuellen Bewertung bei Stromstärken von 1,0- 2,75 mA (im Mittel 1,96 mA) mit Beginn der VNS deutliche hochfrequente Wellen. Diese treten vor allem über den Elektroden O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, und T6 auf. Diese EEG-Veränderungen wurden nicht als Artefakte von der Wertung ausgeschlossen. Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs mit dem Stimulationsbeginn sind diese hochfrequenten Wellen auf die VNS zurückzuführen und wurden somit als stimulationsbedingte EEG-Veränderungen betrachtet.

Elektrode	F3	F4	C3	C4	P3	P4	O1	O2	F7	F8	T3	T4	T5	T6	Fz	Cz	Pz
Anzahl der EEGs	60	58	58	63	61	62	38	37	32	39	36	37	45	45	63	60	62

Tabelle 4.5 Anzahl der ausgewerteten EEGs über den einzelnen Elektroden

4.2 Signifikante EEG-Veränderungen während der Stimulationsphase der VNS

Für eine bessere Systematik und Übersichtlichkeit werden im Folgenden die Ergebnisse für die Power und die Frequenzanteile getrennt dargestellt. Aufgrund der Datenmenge werden nur signifikante Ergebnisse beschrieben.

Die stimulationsbedingten EEG-Veränderungen wurden über 17 Elektroden¹¹ des 10-20-Systems ausgewertet. Die Auswertung erfolgte jeweils einzeln für jede dieser Elektroden.

4.2.1 Die EEG-Power

In diesem Abschnitt werden die statistischen Veränderungen der EEG-Power während der Stimulationsphase im Allgemeinen (siehe 4.2.1.1), in Abhängigkeit von der Stimulationsstromstärke (siehe 4.2.1.2) und in Abhängigkeit vom Therapieerfolg (siehe 4.2.1.3) beschrieben. Dargestellt werden aufgrund der Datenmenge nur die statistisch signifikanten Ergebnisse. Um die Tabellen übersichtlicher zu gestalten, sind die Ergebnisse nur mit einer Dezimalstelle angegeben. Die Berechnungen wurden mit den ungerundeten Werten durchgeführt.

4.2.1.1 Globale Veränderungen der EEG-Power aller EEGs

Vergleicht man das EEG der VNS-Stimulationsphase mit dem EEG des VNS-Pausenintervalls aller EEGs, zeigt sich während der Stimulationsphase eine signifikante Abnahme der Alpha- und der Beta-1-Power sowie eine Zunahme der Beta-3-Power. Den deutlichsten Effekt hat die Stimulationsphase auf die Power der Beta-3-Frequenzen. Über 10 von 17 Elektroden wurde eine Zunahme der Beta-3-Power gemessen¹². Die Veränderungen der EEG-Power im Bereich der Alpha- und Beta-1-Frequenzen wurden jeweils nur über einer Elektrode gemessen (siehe Tabelle 4.7, vergleiche Abschnitt 4.2.2.1). Signifikante Veränderungen der Delta- und Theta-Power traten während der Stimulationsphase nicht auf.

¹¹ Ausgewertet wurden die Elektroden F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, O1,O2, T3,T4,T5,T6, Fz, Cz und Pz. Die Elektroden A1, A2, Fp1 und Fp2 wurden aufgrund häufiger Artefakte von der Auswertung ausgeschlossen.

¹² Beta-3-Frequenzen umfassen die Frequenzen mit 20-32 Hz und beinhalten somit die Stimulationsfrequenz von 30 Hz. Die Beta-3-Frequenzen werden in der Literatur auch als Gamma-Frequenzen bezeichnet.

Power (N= 65)					
Frequenz	Elektrode	P	N	Median (%)	Range (%)
Alpha	O1	0,001	42	-2,6	-48,0 - 59,1
Beta-1	O1	0,020	42	-2,2	-54,6 - 57,7
Beta-3	F3	0,012	60	7,5	-38,1 - 128,1
	F4	0,014	60	8,0	-49,1 - 169,1
	F7	0,008	33	26,2	-37,2 - 166,0
	F8	0,022	38	15,4	-46,4 - 210,8
	P4	0,019	65	8,6	-39,5 - 114,4
	O2	0,000	39	11,0	-15,4 - 219,7
	T3	0,000	33	29,6	-36,1 - 245,7
	T4	0,032	34	21,2	-35,4 - 274,8
	T5	0,002	44	8,1	-19,6 - 189,9
	T6	0,001	45	33,9	-41,9 - 212,7

<u>Definition der Frequenzbereiche</u>	
Delta	1 - 3,9 Hz
Theta	4 - 7,9 Hz
Alpha	8 - 11,9 Hz
Beta-1	12 - 15,9 Hz
Beta-2	16 - 19,9 Hz
Beta-3	20 - 32 Hz

Tabelle 4.6 Definition der Frequenzbereiche

Diese Definitionen sind für die gesamte Arbeit gültig.

Tabelle 4.7 Signifikante Veränderungen der EEG-Power unter VNS

Dargestellt sind die Elektroden, über denen während der Stimulationsphase der VNS im Vergleich zum Pausenintervall signifikante Veränderungen der Power gemessen wurden. Ausgewertet wurden alle EEGs über 17 Elektroden (F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz). Die Frequenzen von 1-32 Hz wurden in sechs Frequenzbereiche (Delta, Theta, Alpha, Beta-1, Beta-2, Beta-3) zusammengefasst. Die Tabelle zeigt, dass sich die Stimulation am deutlichsten auf die Power der Beta-3-Frequenzen auswirkt. Als statistischer Test wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

4.2.1.2 Veränderungen der EEG-Power in Abhängigkeit von der VNS-Stromstärke

Hier wurde mit dem Wilcoxon-Test (für 2 verbundene Stichproben) geprüft, ob die Stimulationsphase der VNS bei verschiedenen Stimulationsstromstärken signifikante Veränderungen der EEG-Power über einzelnen Elektroden hervorruft. Die EEGs wurden hierfür in 3 Stromstärkegruppen (Gruppe 1: 0,5-1,5 mA, Gruppe 2: 1,75-2,0 mA, Gruppe 3: 2,25-3,5 mA) eingeteilt (vergleiche Abbildung 3.4.I, S. 52).

Diese Auswertung ergab folgende Ergebnisse:

Alpha-Power: Mit zunehmender Stimulationsstromstärke wird die Alpha-Power geringer. Die EEG-Veränderungen erreichen bei hoher Stimulationsstromstärke höhere Signifikanzen als bei geringer Stimulationsstromstärke. Die Differenzen zwischen Stimulationsphase und Pausenintervall nehmen mit steigender Stromstärke zu. Diese Veränderungen zeigen eine frontale und linksseitig okzipitale Betonung (siehe Tabelle 4.8, vergleiche Abschnitt 4.2.2.2).

Beta-3-Power: Die Beta-3-Power der EEGs nahm während der Stimulationsphase zu. Mit steigender VNS-Stromstärke nahm die Anzahl der Elektroden, über denen eine signifikante Zunahme der Beta-3-Power gemessen wurde, ab. In Gruppe 1 trat während der Stimulationsphase über 4 Elektroden (F3, Fz, O2 und T5) eine signifikante Zunahme der

Beta-3-Power auf, in Gruppe 3 hingegen nur über der Elektrode T6. Die gemessene Differenz der Power zwischen Stimulationsphase und Pausenintervall verhält sich umgekehrt. Bei geringer Stimulationsstromstärke sind die Differenzen gering, bei hoher Stimulationsstromstärke sind die Differenzen groß (siehe Tabelle 4.8, vergleiche Kapitel 4.2.2.2).

Theta-Power: Die Theta-Power nahm nur in Gruppe 3 über den Elektroden O1 und F7 während der VNS signifikant ab (siehe Tabelle 4.8). Dieser Stimulationseffekt findet sich bei der Einteilung der EEGs anhand des Therapieerfolgs sowohl in den Responder- als auch in den Nonresponder-EEGs wieder (vergleiche Tabelle 4.11).

Signifikante Veränderungen der Beta-1- und Beta-2-Power traten jeweils nur über einer Elektrode in einer Gruppe auf. Signifikante Veränderungen der Delta-Power wurden bei keiner Stimulationsstromstärke gemessen (siehe Tabelle 4.8, vergleiche Abschnitt 4.2.2.2).

Power					
Stromstärkegruppe 1 (0,5 - 1,5 mA, N= 18)					
Frequenz	Elektrode	P	N	Median (%)	Range (%)
Alpha	F4	0,039	17	-5,7	-30,0 - 51,6
	O1	0,002	12	-5,5	-45,36 - (-0,6)
Beta-3	F3	0,034	16	10,8	-19,3 - 92,1
	O2	0,019	14	9,6	-15,4 - 116,3
	T5	0,046	13	11,6	9,6 - 127,9
	Fz	0,048	18	8,4	-34,4 - 73,2
Stromstärkegruppe 2 (1,75 - 2,0 mA, N= 29)					
Frequenz	Elektrode	P	N	Median (%)	Range (%)
Alpha	P4	0,045	29	-8,9	-42,8 - 77,4
	O1	0,049	16	-1,6	-0,6 - 11,8
Beta-1	F4	0,038	24	7,8	50,6 - 77,3
Beta-2	Cz	0,038	27	-5,8	-41,9 - 101,8
Beta-3	O2	0,003	15	30,7	-12,0 - 219,7
	T3	0,001	13	33,9	-17,6 - 245,7
	T6	0,006	22	21,7	-27,6 - 107,6
Stromstärkegruppe 3 (2,25 - 3,5 mA, N=18)					
Frequenz	Elektrode	P	N	Median (%)	Range (%)
Theta	F7	0,047	10	-8,6	-34,9 - 14,2
	O1	0,002	12	-5,5	-45,36 - (-0,6)
Alpha	F7	0,028	10	-16,8	-49,3 - 12,2
	O1	0,003	12	-9,3	-47,7 - 59,1
Beta-1	O1	0,003	12	-7,8	-54,6 - 4,8
Beta-3	T6	0,046	13	64,0	-27,7 - 212,7

Tabelle 4.8 Signifikante Veränderungen der EEG-Power unter VNS bei verschiedenen Stromstärken

Die EEGs wurden anhand der VNS-Stromstärke in drei Gruppen eingeteilt. Dargestellt sind die Veränderungen der EEG-Power während der Stimulationsphase im Vergleich zum Pausenintervall bei verschiedenen Stimulationsstromstärken. Die Tabelle zeigt, dass die Stimulationsphase in allen drei Gruppen konstante Veränderungen der Alpha- und Beta-3-Power hervorruft. In allen Gruppen nimmt die Power der Alpha-Frequenzen während der Stimulation ab, die Power der Beta-3-Frequenzen zu. Nur in Gruppe 3 tritt eine Abnahme der Theta-Power auf. Als statistischer Test wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

Signifikante Unterschiede des Stimulationseffekts auf die EEG-Power zwischen den drei Stromstärkegruppen

Die Stimulationsphase der VNS bewirkt Veränderungen der EEG-Power im Vergleich zum Pausenintervall. Hier wurde zunächst mit dem H-Test von Kruskal und Wallis (für mehrere (k) unabhängige Stichproben) getestet, ob es signifikante Unterschiede dieser stimulationsbedingten Veränderungen zwischen den Stromstärkegruppen gibt (vergleiche Abbildung 3.4.IIa, S. 52). Traten Signifikanzen auf, wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test (für zwei unabhängige Stichproben) geprüft, zwischen welchen Stromstärkegruppen diese Signifikanzen auftreten. Hierfür wurden die EEG-Veränderungen der Gruppe 1 mit denen der Gruppe 2 und der Gruppe 3, sowie die EEG-Veränderungen der Gruppe 2 mit denen der Gruppe 3 verglichen (vergleiche Abbildung 3.4.IIb, S. 52). Ausgewertet wurden die EEG-Veränderungen über allen Elektroden, unabhängig davon, ob die Differenz zwischen Stimulationsphase und Pausenintervall laut dem zuvor durchgeführten Wilcoxon-Test signifikant sind.

Die Auswertung zeigt, dass die stimulationsbedingten Veränderungen der Power bei verschiedenen Stimulationsstromstärken nicht sehr stark differieren. Nur über einer Elektrode unterscheidet sich der Stimulationseffekt zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 im Bereich der Beta-1-Frequenzen signifikant ($p= 0,016$). Über der Elektrode F3 nahm die Power in Gruppe 1 um 5,5 % im Median während der Stimulation zu, während die Stimulationsphase in Gruppe 3 eine Abnahme der Power um 11,2 % im Median hervorrief.

4.2.1.3 Veränderungen der EEG-Power in Abhängigkeit von dem Therapieerfolg

Hier wurde mit dem Wilcoxon-Test (für zwei verbundene Stichproben) geprüft, ob die Stimulationsphase der VNS abhängig vom Therapieerfolg signifikante Veränderungen der EEG-Power über einzelnen Elektroden hervorruft. Die EEGs wurden hierfür in Responder- und Nonresponder-EEGs eingeteilt (vergleiche Abbildung 3.5.I, S. 53). Diese Auswertung ergab folgende Ergebnisse:

Sowohl in den Responder- als auch in den Nonresponder-EEGs werden die Alpha- und die Beta-3-Power signifikant durch die VNS beeinflusst.

Alpha-Power: Die Stimulation bewirkt in Responder- und Nonresponder-EEGs eine Reduktion der Alpha-Power über der Elektrode O1.

Beta-3-Power: Die Beta-3-Power nahm in beiden Gruppen zu. In den Responder-EEGs ist der Einfluss der Stimulationsphase jedoch deutlicher ausgeprägt als in den Nonresponder-

EEGs. Die *Responder* reagierten auf die Stimulationsphase über 12 der 17 ausgewerteten Elektroden über beiden Hemisphären vor allem fronto-temporal mit einer signifikanten Zunahme der Beta-3-Power. Die *Nonresponder* zeigen hingegen nur über zwei Elektroden (O2 und T3) eine signifikante Zunahme der Beta-3-Power (siehe Tabelle 4.9); die Veränderungen über der Elektrode T3 sind nur grenzwertig signifikant.

Signifikante Veränderungen der *Delta-* und *Theta-Power*, sowie der *Beta-1-* und *Beta-2-Power* traten in beiden Gruppen nicht auf.

		Power											
		Responder-EEGs (N=37)				Nonresponder-EEGs (N=28)							
Fre- quenz	Elek- trode	p	N	Median (%)	Range (%)	p	N	Median (%)	Range (%)				
Alpha	O1	0,016	17	-4,3	-45,0 - 59,1	0,020	22	-2,6	-48,0 - 36,4				
Beta-3	F3	0,005	37	8,0	-35,2 - 99,6	0,006	21	10,3	-15,4 - 78,2				
	F4	0,000	33	13,5	-33,4 - 66,8								
	F7	0,043	18	29,0	-36,0 - 143,2								
	F8	0,018	17	17,1	-45,1 - 210,8								
	C3	0,046	33	12,1	-31,4 - 40,5								
	P4	0,004	37	10,7	-20,2 - 114,4								
	O2	0,001	18	23,1	-9,1 - 219,7					0,044	16	19,1	-36,1 - 197,1
	T3	0,002	20	47,3	-15,3 - 245,7								
	T4	0,044	17	36,2	-33,5 - 274,8								
	T5	0,007	22	34,0	-10,4 - 189,9								
	T6	0,003	23	39,6	-27,7 - 153,9								
	Fz	0,010	36	8,8	-28,8 - 46,3								

Tab 4.9 Signifikante Veränderungen der EEG-Power in Responder- und Nonresponder-EEGs unter VNS Die EEGs wurden anhand des klinischen Therapieerfolgs der VNS in Responder- und Nonresponder-EEGs eingeteilt. Responder- und Nonresponder-EEGs wurden getrennt über je 17 Elektroden auf signifikante Veränderungen während der Stimulationsphase der VNS im Vergleich zum Pausenintervall getestet. Man erkennt, dass die Power in den Responder-EEGs deutlicher durch die VNS beeinflusst wird als in den Nonresponder-EEGs. Die Responder entwickeln während der Stimulation deutlich mehr Beta-3-Aktivität als die Nonresponder. Als statistischer Test wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

Signifikante Unterschiede des Stimulationseffekts auf die EEG-Power zwischen Respondern und Nonrespondern

Die Stimulationsphase der VNS bewirkt Veränderungen der EEG-Power im Vergleich zum Pausenintervall. Hier wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test (für zwei unabhängige Stichproben) geprüft, ob sich diese stimulationsbedingten Veränderungen zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs signifikant voneinander unterscheiden. Ausgewertet wurden die EEG-Veränderungen über allen Elektroden, unabhängig davon, ob sie laut dem zuvor durchgeführten Wilcoxon-Test signifikant sind oder nicht (vergleiche Abbildung

3.5.II, S. 53). Die Auswertung zeigt, dass sich die Stimulationsphase der VNS auf die Power der Responder- und Nonresponder-EEGs ähnlich auswirkt. Nur über wenigen Elektroden unterscheiden sich die stimulationsbedingten Veränderungen der Power zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs signifikant.

Beta-3- Power: Der Einfluss der Stimulationsphase auf die Beta-3-Power unterscheidet sich bei Respondern und Nonrespondern über den Elektroden F4, C4, T5, und Fz signifikant. In den *Responder-EEGs* verursachte die Stimulationsphase über diesen Elektroden eine Zunahme der Beta-3-Power. In den *Nonresponder-EEGs* trat während der Stimulationsphase hingegen über der Elektrode T5 nur eine geringe Zunahme, über den Elektroden F4, C4 und Fz eine Abnahme der Beta-3-Power im Median auf (siehe Tabelle 4.10).

Beta-2-Power: Der Einfluss der Stimulationsphase auf die Beta-2-Power unterscheidet sich bei Respondern und Nonrespondern nur über der Elektrode T6 signifikant. Die *Responder* reagierten hier mit einer Zunahme, die *Nonresponder* mit einer Abnahme der EEG-Power auf die Stimulation (siehe Tabelle 4.10).

Es traten keine signifikanten Differenzen zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs im Bereich der *Delta-*, *Theta-*, *Alpha-*, und *Beta-1-Power* auf

Power						
Frequenz	Elektrode	p		N	Median (%)	Range (%)
Beta-2	T6	0,044	Responder	23	11,3	-50,2 - 93,1
			Nonresponder	23	-10,9	-47,6 - 110,9
Beta-3	F4	0,002	Responder	33	13,5	-33,4 - 66,8
			Nonresponder	27	-4,3	-49,0 - 169,0
	C4	0,012	Responder	33	7,4	-36,3 - 110,8
			Nonresponder	26	-7,8	-43,1 - 73,2
	T5	0,020	Responder	20	34,0	-10,4 - 189,9
			Nonresponder	24	5,9	-19,6 - 127,9
	Fz	0,038	Responder	35	8,8	-28,8 - 46,3
			Nonresponder	28	-2,3	59,8 - 123,5

Tabelle 4.10 Signifikante Unterschiede des Stimulationseffekts auf die EEG-Power in Abhängigkeit vom Therapieerfolg Die Stimulationsphase der VNS bewirkt Veränderungen der EEG-Power im Vergleich zum Pausenintervall. Hier wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft, ob sich diese stimulationsbedingten Veränderungen zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs signifikant voneinander unterscheiden. Ausgewertet wurden die EEG-Veränderungen über allen Elektroden, unabhängig davon, ob sie laut dem zuvor durchgeführten Wilcoxon-Test signifikant sind oder nicht (vergleiche Abbildung 3.5.II, S. 53). Die Tabelle zeigt, dass die Stimulationsphase der VNS im Bereich der Beta-3-Power in den Responder-EEGs einen signifikant anderen Effekt hervorruft als in den Nonresponder-EEGs.

Veränderungen der EEG-Power bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von der VNS-Stromstärke

Hier wurde mit dem Wilcoxon-Test (für zwei verbundene Stichproben) geprüft, wie sich die Stimulationsphase der VNS auf das EEG von Respondern und Nonrespondern bei verschiedenen Stimulationsstromstärken auswirkt. Die EEGs der Responder und Nonresponder wurden hierfür in drei Stromstärkegruppen eingeteilt (Gruppe 1: 0,5-1,5 mA, Gruppe 2: 1,75-2,0 mA, Gruppe 3: 2,25-3,5 mA; vergleiche Abbildung 3.5.IIIa-c, S. 53) und jede dieser Gruppen über 17 Elektroden ausgewertet. Es zeigte sich erneut, dass die EEGs der Responder deutlicher durch die Stimulationsphase beeinflusst werden als die Nonresponder-EEGs.

Alpha-Power: Entsprechend den vorherigen Ergebnissen verursacht die Stimulationsphase bei Respondern und Nonrespondern eine Reduktion der Alpha-Power. Diese Wirkung nimmt mit steigender Stromstärke zu. In den *Responder-EEGs* nahm in Gruppe 1 die Alpha-Power während der Stimulationsphase über der Elektrode F4 signifikant ab. Der Einfluss der Stimulation wirkte sich hier in allen EEGs als Abnahme der Alpha-Power während der Stimulationsphase aus. In Gruppe 3 ist die Beeinflussung der Alpha-Power durch die Stimulation deutlicher. Über drei Elektroden (F7, F8, T6) nahm die Alpha-Power signifikant während der Stimulationsphase ab. Auch hier rief die VNS in allen EEGs eine Reduktion der Alpha-Power hervor. Insgesamt lässt sich eine frontale Betonung dieses Stimulationseffekts erkennen.

Die *Nonresponder-EEGs* zeigen nur in Gruppe 3 signifikante Veränderungen der Alpha-Power während der Stimulationsphase der VNS. Über den Elektroden P3, O1, F7 und F8 nahm die Alpha-Power signifikant ab. Über der Elektrode O1 rief die Stimulationsphase in allen Nonresponder-EEGs eine Abnahme der Alpha-Power hervor (siehe Tabelle 4.11).

Beta-3-Power: Sowohl Responder- als auch Nonresponder-EEGs zeigen während der Stimulationsphase der VNS über mehreren Elektroden eine signifikante Zunahme der Beta-3-Power.

In den *Responder-EEGs* zeigt die Zunahme der Beta-3-Power eine frontale Betonung (Signifikanzen über den Elektroden F3, F4, Fz sowie über P3). In Gruppe 2 wirkt sich die Stimulation deutlicher auf die Beta-3-Power aus als in Gruppe 1. Über 7 Elektroden (F4, F8, O2, T3, T4, T6 und T6) nahm die Beta-3-Power signifikant während der Stimulationsphase zu, wobei eine temporale Betonung dieses Stimulationseffekts zu erkennen ist. Bei sehr hohen Stimulationsstärken (Gruppe 3) traten keine signifikanten Veränderungen der Beta-3-Power in den Responder-EEGs auf.

Die *Nonresponder-EEGs* zeigen nur in der Gruppe 3 signifikante Veränderungen der Beta-3-Power. Über 3 Elektroden (F7, F8, T4) nahm die Beta-3-Power während der Stimulationsphase zu. Eine frontale Betonung dieses Stimulationseffekts ist hier, wie bei den Respondern in Gruppe 1, zu erkennen (siehe Tabelle 4.11).

Theta-Power: Sowohl in den *Responder-* als auch den *Nonresponder-EEGs* trat bei sehr hohen Stimulationsstromstärken während der Stimulationsphase eine signifikante Abnahme der Theta-Power über den Elektroden O1 und F7 auf. Bei den *Respondern* ist dieser Stimulationseffekt etwas stärker ausgeprägt als bei den *Nonrespondern* (siehe Tabelle 4.11, vergleiche Abschnitt 4.2.1.2).

Signifikante Veränderungen der EEG-Power in den Frequenzbereichen der Delta-, Beta-1- und Beta-2-Wellen traten nur über einzelnen Elektroden auf, es lassen sich keine Tendenzen erkennen (siehe Tabelle 4.11).

		Power							
		Responder				Nonresponder			
Frequenz	Elektrode	p	N	Median (%)	Range (%)	p	N	Median (%)	Range (%)
Stromstärkegruppe 1 (0,5-1,5 mA)									
Delta	C4					0,033	11	-5,6	-50,9 - 24,7
Alpha	F4	0,043	5	-9,2	-19,1 - (-2,1)				
Beta-3	F3	0,043	7	14,2	2,9 - 99,6				
	F4	0,043	5	14,5	2,8 - 66,8				
	P4	0,046	7	20,2	-8,3 - 43,8				
	Fz	0,046	6	22,7	1,6 - 36,6				
Stromstärkegruppe 2 (1,75-2,0 mA)									
Delta	C3	0,031	19	-7,9	-48,6 - 84,7				
Alpha	F3	0,025	18	0,1	-35,6 - 115,9				
Beta-1	F4	0,009	17	9,1	-25,9 - 74,4				
Beta-2	F4	0,049	17	15,4	17,3 - 63,4				
	O2					0,018	7	-17,2	-45,0 - (-1,9)
Beta-3	F4	0,025	17	14,0	-6,0 - 63,0				
	F8	0,021	8	15,4	-2,0 - 210,8				
	O2	0,047	9	48,6	-0,4 - 219,7				
	T3	0,008	10	49,8	0,4 - 245,7				
	T4	0,011	12	57,3	-13,6 - 274,8				
	T5	0,033	12	14,7	-6,8 - 189,9				
	T6	0,011	14	40,5	-8,9 - 107,6				
Stromstärkegruppe 3 (2,25-3,5 mA)									
Delta	P3	0,033	9	15,6	-14,1 - 72,2				
Theta	F7	0,043	6	-10,8	-21,1 - (-7,1)	0,043	4	-4,1	-34,9 - (-0,1)
	O1	0,028	7	-5,3	-23,9 - 0,6	0,018	5	-6,2	-45,4 - (-2,6)
Alpha	P3					0,033	7	-9,3	-48,8 - 79,2
	F7	0,043	6	-19,5	-49,3 - (-11,4)	0,043	4	-7,8	-26,3 - 1,1
	F8	0,028	7	-3,8	-31,8 - (-1,2)	0,028	7	-6,8	-52,6 - 327,1
	O1					0,028	5	-11,9	-48,0 - (-2,5)
	T6	0,028	7	-20,5	-57,2 - (-0,5)				
Beta-1	O1					0,043	5	-11,8	-54,6 - (-0,2)
Beta-3	F7					0,043	4	46,4	23,7 - 166,0
	F8					0,018	7	21,8	2,2 - 152,2
	T4					0,028	6	33,8	8,5 - 140,4

Tabelle 4.11 Veränderungen der EEG-Power bei Respondern und Nonrespondern bei verschiedenen VNS-Stromstärken Die EEGs wurden anhand des klinischen Therapieerfolgs in Responder- und Nonresponder-EEGs eingeteilt. Die Responder- und Nonresponder-EEGs wurden jeweils entsprechend der Stromstärke in 3 Stromstärkegruppen unterteilt. In jeder Stromstärkegruppe wurden die EEGs auf signifikante Veränderungen der Power während der Stimulationsphase der VNS im Vergleich zum Pausenintervall untersucht. In der Tabelle sind die signifikanten Veränderungen der EEG-Power während der Stimulation aufgelistet. Man erkennt, dass die Stimulation in Stromstärkegruppe 1 und 2 einen stärkeren Einfluss auf die Aktivität der Responder-EEGs als auf die Aktivität der Nonresponder-EEGs erzielt. Hier überwiegen die Veränderungen im Bereich der Beta-3-Power. In Gruppe 3 treten mehr signifikante Veränderungen in den Nonresponder-EEGs auf. Hier überwiegen die Veränderungen der Alpha- und Beta-3-Power. Als statistischer Test wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

Signifikante Unterschiede des Stimulationseffekts auf die EEG-Power zwischen Respondern und Nonrespondern bei unterschiedlichen VNS-Stromstärken

Die Stimulationsphase der VNS bewirkt Veränderungen der EEG-Power im Vergleich zum Pausenintervall. Hier wurde getestet (Mann-Whitney-U-Test), ob bei verschiedenen Stimulationsstromstärken (Stromstärkegruppe 1, 2 und 3, s.o.) diese stimulationsbedingten Veränderungen in den Responder-EEGs signifikant von den stimulationsbedingten Veränderungen in den Nonresponder-EEGs abweichen (siehe Abbildung 3.5.IVa-c, S. 53). In jeder Stromstärkegruppe wurden die Veränderungen der EEG-Power über 17 Elektroden auf Signifikanzen getestet.

Die Auswertung zeigt, dass sich der Stimulationseffekt auf die EEG-Power zwischen Respondern und Nonrespondern in allen drei Stromstärkegruppen signifikant im Bereich der Beta-2- und Beta-3-Frequenzen unterscheidet. In anderen Frequenzbereichen ist der Unterschied des Stimulationseffekts zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs nur über einzelnen Elektroden signifikant.

Beta-3-Power: Die Beta-3-Frequenzen zeigen die meisten signifikanten Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern. Während in den *Responder-EEGs* in allen drei Stromstärkegruppen eine Zunahme der Beta-3-Power auftrat, reagierten die *Nonresponder* bei allen verwendeten Stimulationsstromstärken mit einer Reduktion der Beta-3-Power.

Beta-2-Power: Die Beta-2-Power verhält sich während der Stimulationsphase ähnlich wie die Beta-3-Power. In den *Responder-EEGs* kam es während der Stimulationsphase in allen drei Gruppen zu einer Zunahme der Power. Die *Nonresponder-EEGs* zeigen hingegen während der Stimulationsphase in allen drei Stromstärkegruppen eine Abnahme der Beta-2-Power.

Der Effekt der Stimulationsphase auf die Delta- und Theta-Power in Responder- und Nonresponder-EEGs ist jeweils nur über einer Elektrode signifikant different. Signifikante unterschiedliche Effekte der Stimulationsphase auf die Beta-1-Power wurden nicht gemessen (siehe Tabelle 4.12).

Bei diesen Ergebnissen muss beachtet werden, dass die Differenzen der Power zwischen Stimulationsphase und Pausenintervall bei Respondern und Nonrespondern in den 3 Stromstärkegruppen miteinander verglichen wurden. Signifikanzen beziehen sich auf diese Differenzen. Die stimulationsbedingten Veränderungen der EEG-Power sind nur signifikant, wenn dies aus Tabelle 4.11 hervorgeht.

Power						
Frequenz	Elektrode	p		N	Median (%)	Range (%)
Stromstärkegruppe 1 (0,5-1,5 mA)						
Beta-2	C4	0036	Responder	5	13,4	-13,6 - 58,9
			Nonresponder	11	-3,0	-34,3 - 23,2
Beta-3	C4	0,015	Responder	5	42,6	-0,1 - 55,9
			Nonresponder	11	-5,4	-21,9 - 22,8
	Fz	0,039	Responder	6	22,7	1,6 - 36,6
			Nonresponder	12	-0,7	-34,4 - 73,2
Stromstärkegruppe 2 (1,75-2,0 mA)						
Delta	C3	0,040	Responder	19	-7,9	-48,6 - 84,7
			Nonresponder	7	9,9	-41,2 - 34,8
Beta-2	O2	0,007	Responder	9	21,3	-40,3 - 67,3
			Nonresponder	8	-16,5	-29,8 - 31,4
	T6	0,029	Responder	14	14,8	-8,9 - 107,6
			Nonresponder	8	-16,5	-29,6 - 31,4
	Fz	0,041	Responder	19	2,9	-14,2 - 105,2
			Nonresponder	9	-8,5	-53,3 - 14,6
Beta-3	F4	0,004	Responder	17	14,0	-6,0 - 63,0
			Nonresponder	8	-6,5	-37,8 - 25,9
	C4	0,029	Responder	19	10,0	-30,5 - 110,8
			Nonresponder	8	-12,2	-24,7 - 34,8
	F8	0,023	Responder	9	15,4	-2,0 - 210,8
			Nonresponder	8	-13,9	-26,7 - 17,5
	T4	0,017	Responder	10	57,3	-13,6 - 274,8
			Nonresponder	6	-12,1	-31,8 - 45,0
	Fz	0,019	Responder	19	5,3	-19,3 - 44,7
			Nonresponder	9	-3,7	-42,1 - 6,1
	Cz	0,041	Responder	19	7,8	-18,0 - 105,4
			Nonresponder	9	-7,6	-27,1 - 17,7
Stromstärkegruppe 3 (2,25-3,5 mA)						
Theta	T3	0,043	Responder	4	6,3	-8,5 - 8,9
			Nonresponder	4	-23,8	-33,5 - 3,9
Beta-2	T5	0,016	Responder	6	3,3	-29,6 - 32,9
			Nonresponder	6	-24,5	-50,8 - (-3,5)
Beta-3	T5	0,025	Responder	6	48,6	-10,4 - 71,2
			Nonresponder	6	-12,0	-19,6 - 11,7

Tabelle 4.12 In Bezug zum Pausenintervall entstehen während der Stimulationsphase Veränderungen der EEG-Power. Diese Veränderungen wurden bei Respondern und Nonrespondern über je 7 Elektroden des 10-20-Elektroden-Systems mit dem Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen getestet. Um Auswirkungen unterschiedlicher Stimulationsstromstärken auf die EEG-Power erkennen zu können, wurden die EEGs entsprechend der Stimulationsstromstärke zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung in drei Stromstärkegruppen eingeteilt. Die Tabelle zeigt, dass sich die stimulationsbedingten Veränderungen der Power vor allem im Bereich der Beta-2 und Beta-3-Frequenzen zwischen Respondern und Nonrespondern unterscheiden. Die Signifikanzen beziehen sich auf die Differenzen zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs. Die Veränderungen der EEG-Power während der Stimulationsphase sind nur signifikant, wenn dies aus Tabelle 4.11 hervorgeht.

4.2.2 Die EEG-Frequenzanteile

In diesem Abschnitt werden die statistischen Veränderungen der EEG-Frequenzanteile während der Stimulationsphase der VNS für alle EEGs zusammen (siehe 4.2.2.1), in Abhängigkeit von der Stimulationsstromstärke (siehe 4.2.2.2) und in Abhängigkeit von dem Therapieerfolg (siehe 4.2.2.3) beschrieben. Dargestellt werden aufgrund der Datenmenge nur die statistisch signifikanten Ergebnisse. Um die Tabellen übersichtlicher zu gestalten sind die Ergebnisse nur mit einer Dezimalstelle angegeben. Die Berechnungen wurden mit den ungerundeten Werten durchgeführt.

4.2.2.1 Globale Veränderungen der EEG-Frequenzanteile aller EEGs

Vergleicht man die Stimulationsphase mit dem Pausenintervall aller EEGs, zeigt sich während der Stimulationsphase eine signifikante Zunahme des Delta- und Beta-3-Frequenzanteils sowie eine signifikante Abnahme des Theta-, Alpha- und Beta-2-Frequenzanteils.

Den deutlichsten Effekt hat die Stimulationsphase auf den Anteil der Beta-3-Frequenzen: über 10 von 17 Elektroden wurde eine Zunahme dieses Frequenzanteils gemessen. Die Veränderungen des Delta-, Theta, Alpha- und Beta-2-Frequenzanteils erreichen jeweils nur über einer Elektrode das Signifikanzniveau von $< 0,05$ (siehe Tabelle 4.13, vergleiche Abschnitt 4.2.1.1).

Frequenzanteile (N= 65)					
Frequenz	Elektrode	p	N	Median (%)	Range (%)
Delta	Cz	0,028	61	3,0	-33,7 - 66,8
Theta	Cz	0,039	61	-3,2	-34,7 - 79,7
Alpha	O1	0,026	42	-5,6	-43,2 - 57,6
Beta-2	Cz	0,035	61	-1,0	-37,4 - 104,1
Beta-3	F3	0,035	60	5,8	-59,0 - 73,6
	F4	0,028	60	13,0	-62,9 - 114,3
	F7	0,014	33	22,1	-51,8 - 181,3
	P4	0,006	65	12,2	-37,8 - 63,9
	O1	0,013	42	8,1	-28,5 - 220,2
	O2	0,000	39	17,1	-21,0 - 191,9
	T3	0,001	33	23,8	-45,6 - 357,1
	T4	0,039	37	17,9	-36,4 - 360,2
T5	0,030	44	6,7	-39,0 - 305,4	
T6	0,006	46	21,2	-52,0 - 185,2	

<u>Definition der Frequenzbereiche</u>	
Delta	1 - 3,9 Hz
Theta	4 - 7,9 Hz
Alpha	8 - 11,9 Hz
Beta-1	12 - 15,9 Hz
Beta-2	16 - 19,9 Hz
Beta-3	20 - 32 Hz

Tabelle 4.6 Definition der Frequenzbereiche

Diese Definitionen sind für die gesamte Arbeit gültig.

Tabelle 4.13 Signifikante Veränderungen der EEG-Frequenzanteile unter VNS

Dargestellt sind die Elektroden, über denen während der Stimulationsphase der VNS im Vergleich zum Pausenintervall signifikante Veränderungen der Frequenzanteile gemessen wurden. Ausgewertet wurden alle EEGs über je 17 Elektroden (F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz). Die Frequenzen von 1-32 Hz wurden in sechs Frequenzbereiche (Delta, Theta, Alpha, Beta-1, Beta-2, Beta-3) zusammengefasst. Die Tabelle zeigt, dass sich die Stimulation am deutlichsten auf den Anteil der Beta-3-Frequenzen auswirkt. Als statistischer Test wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

4.2.2.2 Veränderungen der EEG-Frequenzanteile in Abhängigkeit von der VNS-Stromstärke

Hier wurde mit dem Wilcoxon-Test (für 2 verbundene Stichproben) geprüft, ob die Stimulationsphase der VNS bei verschiedenen Stimulationsstromstärken signifikante Veränderungen der EEG-Frequenzanteile über einzelnen Elektroden hervorruft. Die EEGs wurden hierfür in 3 Stromstärkegruppen (Gruppe 1: 0,5-1,5 mA, Gruppe 2: 1,75-2,0 mA, Gruppe 3: 2,25-3,5 mA) eingeteilt (vergleiche Abbildung 3.4.I, S. 52).

Diese Auswertung ergab folgende Ergebnisse:

Alpha-Frequenzanteil: Die VNS-bedingten Veränderungen des Alpha-Frequenzanteils sind von der Stimulationsstromstärke abhängig: bei geringen Stromstärken (Gruppe 1) rief die Stimulationsphase eine signifikante Zunahme des Alpha-Frequenzanteils über den Elektroden C4 und T4 hervor. Bei höheren Stromstärken (Gruppe 2 und 3) nahm der Anteil der Alpha-Frequenzen während der Stimulationsphase hingegen ab. In der Gruppe 2 ist die Abnahme der Alpha-Frequenzen nur über der Elektrode O1 signifikant. In Gruppe 3 bewirkte die Stimulation über sechs Elektroden (F3, Fz, C3, P3, T6 und Pz) eine

signifikante Reduktion des Alpha-Frequenzanteils. Die Differenzen zwischen Stimulationsphase und Pausenintervall nahmen mit steigender Stromstärke zu.

Beta-3-Frequenzanteil: Der Anteil der Beta-3-Frequenzen nahm während der Stimulationsphase zu. Auch dieser Stimulationseffekt weist eine Abhängigkeit von der Stimulationsstromstärke auf. Mit zunehmender VNS-Stromstärke nimmt die Anzahl der Elektroden mit signifikanten Veränderungen ab. Während in Gruppe 1 über 4 Elektroden (F3, F4, O2 und Pz) eine signifikante Zunahme der Beta-3-Frequenzen gemessen wurde, trat in Gruppe 2 nur über den Elektroden O2 und T3 eine signifikante Zunahme dieses Frequenzanteils auf. In Gruppe 3 wurden keine signifikanten Veränderungen des Beta-3-Frequenzanteils registriert. Die gemessenen Differenzen zwischen Stimulationsphase und Pausenintervall verhalten sich umgekehrt. Bei niedrigen Stimulationsstromstärken sind die Differenzen kleiner als bei höheren Stromstärken (siehe Tabelle 4.14, vergleiche Abschnitt 4.2.1.2).

Beta-2-Frequenzanteil: Der Anteil der Beta-2-Frequenzen wurde nur bei sehr hohen Stimulationsstromstärken signifikant durch die VNS beeinflusst. Bei Stromstärken von 2,25-3,5 mA (Gruppe 3) trat während der Stimulationsphase eine Abnahme des Beta-2-Frequenzanteils über den Elektroden T6 und Cz auf (siehe Tabelle 4.14). Dieser Stimulationseffekt findet sich bei der Einteilung der EEGs in Responder- und Nonresponder-EEGs nur in den Nonresponder-EEGs wieder (siehe Abschnitt 4.2.2.3).

Signifikante Veränderungen des Delta- und Beta-1-Frequenzanteils traten jeweils nur über einer Elektrode auf. Signifikante Veränderungen des Theta-Frequenzanteils wurden nicht gemessen. (siehe Tabelle 4.14, vergleiche Abschnitt 4.2.1.2).

Frequenzanteile					
Frequenz	Elektrode	P	N	Median(%)	Range(%)
Stromstärkegruppe 1 (0,5 - 1,5 mA, N= 18)					
Delta	C4	0,030	16	-2,4	-18,1-3,3
Alpha	C4	0,019	16	5,1	-19,9 - 49,4
	T4	0,036	8	9,4	-6,5 - 41,7
Beta-1	O1	0,048	14	2,7	-36,8-37,5
Beta-3	F3	0,026	16	10,3	-16,5-73,6
	F4	0,017	17	7,0	-28,8-84,6
	O2	0,026	14	8,3	-20,5-48,1
	Pz	0,028	18	22,5	-26,9-49,1
Stromstärkegruppe 2 (1,75 - 2,0 mA, N= 29)					
Frequenz	Elektrode	P	N	Median (%)	Range (%)
Alpha	O1	0,032	16	-5,2	43,2-19,8
Beta-3	O2	0,005	16	24,7	-8,2-191,9
	T3	0,016	14	23,5	-45,6-357,1
Stromstärkegruppe 3 (2,25 - 3,5 mA, N= 18)					
Frequenz	Elektrode	P	N	Median (%)	Range (%)
Alpha	F3	0,001	18	-16,5	-42,7-7,9
	C3	0,016	18	-15,9	-52,4-16,8
	P3	0,008	18	-15,0	-37,4-16,1
	T6	0,006	13	-18,9	-54,2-4,5
	Fz	0,026	17	-7,7	-44,6-23,2
	Pz	0,037	17	-8,5	-53,3-19,9
Beta-2	T6	0,033	13	-22,5	-45,4-27,6
	Cz	0,020	16	-12,3	-44,7-43,3

Tabelle 4.14 Signifikante Veränderungen der EEG-Frequenzanteile unter VNS bei verschiedenen Stimulationsstromstärken Die EEGs wurden anhand der VNS-Stromstärke in drei Gruppen eingeteilt. Dargestellt sind die signifikanten Veränderungen der EEG-Frequenzanteile während der Stimulationsphase im Vergleich zum Pausenintervall bei verschiedenen Stimulationsstromstärken. Die Tabelle zeigt, dass die Stimulation die deutlichsten Veränderungen im Alpha- und Beta-3-Frequenzanteil hervorruft. Der Einfluss der Stimulation auf den Anteil der Alpha-Frequenzen nimmt mit zunehmender Stimulationsstromstärke zu: bei hoher Stimulationsstromstärke treten über mehr Elektroden signifikante Veränderungen auf, als bei geringer Stimulationsstromstärke. Niedrige Stromstärken erhöhen den Alpha-Frequenzanteil, hohe Stromstärken reduzieren ihn. Der Einfluss der Stimulationsphase auf den Anteil der Beta-3-Frequenzen ist umgekehrt: bei geringer Stimulationsstromstärke treten mehr signifikante Veränderungen als bei hoher Stimulationsstromstärke auf. Als statistischer Test wurde der Wilcoxon-Test angewendet.

Signifikante Unterschiede des Stimulationseffekts auf die Frequenzanteile des EEGs zwischen den Stromstärkegruppen

Die Stimulationsphase der VNS bewirkt Veränderungen der EEG-Frequenzanteile im Vergleich zum Pausenintervall. Hier wurde zunächst mit dem H-Test von Kruskal und Wallis (für zwei unabhängige Stichproben) getestet, ob es signifikante Unterschiede dieser stimulationsbedingten Veränderungen zwischen den Stromstärkegruppen gibt (vergleiche

Abbildung 3.4.IIa, S. 52). Traten Signifikanzen auf, wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft, zwischen welchen Stromstärkegruppen diese Signifikanzen auftreten. Hierfür wurden die EEG-Veränderungen der Gruppe 1 mit denen der Gruppe 2 und der Gruppe 3 sowie die EEG-Veränderungen der Gruppe 2 mit denen der Gruppe 3 verglichen (vergleiche Abbildung 3.4.IIb, S. 52). Ausgewertet wurden die EEG-Veränderungen über allen Elektroden, unabhängig davon, ob die Differenz zwischen Stimulationsphase und Pausenintervall laut dem zuvor durchgeführten Wilcoxon-Test signifikant sind.

Diese Auswertung zeigt, dass sich der Stimulationseffekt nur über wenigen Elektroden signifikant zwischen den Stromstärkegruppen unterscheidet (siehe Tabelle 4.15).

Alpha-Frequenzanteil: Der Einfluss der Stimulationsphase auf den Anteil der Alpha-Frequenzen unterscheidet sich über der Elektrode F3 zwischen allen Gruppen signifikant. Über der Elektrode Pz ist der Stimulationseffekt zwischen Gruppe 1 und 3 signifikant different. Während die Stimulation mit sehr hohen Stromstärken eine Abnahme des Alpha-Frequenzanteils hervorrief, traten bei geringeren Stimulationsstromstärken uneinheitliche Veränderungen auf.

Der Anteil der Beta-1- und Beta-2-Frequenzen zeigt während der Stimulationsphase zwischen Gruppe 1 und 3 signifikante Unterschiede über der Elektrode F3 bzw. Cz (siehe Tabelle 4.15).

Frequenzanteile						
Frequenz	Elektrode	p	Stromstärke			
				N	Median (%)	Range (%)
Alpha	F3	0,002	Gruppe 1	16	-0,4	-20,8-72,4
			Gruppe 3	18	-16,5	-42,7-7,8
	F3	0,001	Gruppe 2	26	9,7	-49,9-37,4
			Gruppe 3	18	-16,5	-42,7-7,8
	Pz	0,009	Gruppe 1	18	10,4	-10,6-62,1
			Gruppe 3	17	-8,5	-53,3-19,9
Beta-1	F3	0,006	Gruppe 1	16	5,6	-11,1-69,2
			Gruppe 3	18	-10,8	-47,9-34,8
Beta-2	Cz	0,007	Gruppe 1	17	4,1	-18,7-43,6
			Gruppe 3	16	-13,0	-44,7-43,3

Tabelle 4.15 Signifikante Unterschiede des Stimulationseffekts auf die Frequenzanteile des EEGs in Abhängigkeit von der Stimulationsstromstärke Die Stimulationsphase der VNS ruft in Bezug zum Pausenintervall Veränderungen der EEG-Frequenzanteile hervor. Dieser Stimulationseffekt wurde auf signifikante Unterschiede zwischen den Stromstärkegruppen getestet. Über jeder Elektrode wurden die Veränderungen der Frequenzanteile zwischen Gruppe 1 und 2, Gruppe 1 und 3 sowie zwischen Gruppe 2 und 3 miteinander verglichen. Die Tabelle zeigt, dass sich der Stimulationseffekt nur über wenigen Elektroden signifikant zwischen den Stromstärkegruppen unterscheidet. Diese signifikanten Unterschiede treten zwischen der Stimulation mit geringer Stromstärke und sehr hoher Stromstärke auf. Als statistischer Test wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

4.2.2.3 Veränderungen der EEG-Frequenzanteile in Abhängigkeit von dem Therapieerfolg

Hier wurde mit dem Wilcoxon-Test (für zwei verbundene Stichproben) geprüft, ob die Stimulationsphase der VNS abhängig vom Therapieerfolg signifikante Veränderungen der EEG-Frequenzanteile über einzelnen Elektroden hervorruft. Die EEGs wurden hierfür in Responder- und Nonresponder-EEGs eingeteilt (vergleiche Abbildung 3.5.I, S. 53).

Diese Auswertung zeigt, dass sowohl bei den Respondern als auch bei den Nonrespondern der Anteil der Alpha-, Beta-1- und Beta-3-Frequenzen durch die Stimulation signifikant beeinflusst werden (siehe Tab 4.16).

Alpha-Frequenzanteil: Die Stimulationsphase bewirkte in den *Responder-EEGs* und *Nonresponder-EEGs* eine signifikante Reduktion des Alpha-Frequenzanteils, bei den Respondern über den Elektroden O1 und F7, bei den Nonrespondern über der Elektrode Fz.

Beta-3-Frequenzanteil: Der Beta-3-Frequenzanteil nahm in beiden Gruppen signifikant zu. In den Responder-EEGs ist der Einfluss der Stimulationsphase jedoch deutlicher ausgeprägt als in den Nonresponder-EEGs. Die *Responder* reagierten auf die Stimulationsphase über 12 der 17 ausgewerteten Elektroden mit einer signifikanten Zunahme der Beta-3-Frequenzen. Die *Nonresponder* zeigen hingegen nur über 4 Elektroden (O2, F7, T3 und T3) eine signifikante Zunahme der Beta-3-Frequenzen (siehe Tabelle 4.16, vergleiche Abschnitt 4.2.1.3).

Beta-1-Frequenzanteil: Der Anteil der Beta-1-Frequenzen nahm sowohl bei *Respondern* als auch bei *Nonrespondern* über je einer frontalen Elektrode (F7 bzw. Fz) ab (siehe Tabelle 4.16).

Signifikante Veränderungen des Delta-Frequenzanteils in den *Responder-EEGs* und signifikante Veränderungen des Beta-2-Frequenzanteils in den *Nonresponder-EEGs* traten jeweils nur über einer Elektrode auf. Veränderungen des Theta-Frequenzanteils wurden nicht registriert.

		Frequenzanteile							
		Responder-EEGs (N=37)				Nonresponder-EEGs (N=28)			
Frequenz	Elektrode	p	N	Median (%)	Range (%)	p	N	Median (%)	Range (%)
Delta	Cz	0,033	33	3,2	-33,7-66,8				
Alpha	O1	0,005	20	-10,1	-43,2-29,5				
	F7	0,021	18	-6,8	-49,3-247,6				
	Fz					0,017	28	-4,6	-44,6-47,8
Beta-1	F7	0,039	18	-3,7	-30,5-220,7				
	Fz					0,040	28	-6,6	-35,1-45,7
Beta-2	T6					0,021	23	-19,6	-37,3 – 39,8
Beta-3	F3	0,024	37	8,9	-29,7-73,6				
	F4	0,002	33	17,8	-35,4-114,3				
	F7					0,023	15	17,6	-51,8-181,3
	C4	0,016	35	13,5	-34,4-110,2				
	P3	0,019	37	10,6	-74,2-78,0				
	P4	0,001	37	15,8	-37,8-63,9				
	O1	0,033	20	16,9	-28,5-220,2				
	O2	0,001	18	19,5	-21,0-191,9	0,021	21	11,6	-20,5-162,6
	T3	0,009	17	28,4	-28,5-357,1	0,044	16	12,3	-45,6-201,5
	T4	0,049	17	35,3	-31,1-360,2				
	T5	0,013	20	34,0	-25,2-305,4				
	T6	0,016	23	28,4	-36,4-185,2	0,44	23	6,4	-52,0-109,0
	Fz	0,010	35	13,2					

Tabelle 4.16 Signifikante Veränderungen der Frequenzanteile in Responder- und Nonresponder-EEGs unter VNS Die EEGs wurden anhand des klinischen Therapieerfolgs der VNS in Responder- und Nonresponder-EEGs eingeteilt. Responder- und Nonresponder-EEGs wurden getrennt über 17 Elektroden auf signifikante EEG-Veränderungen während der Stimulationsphase der VNS im Vergleich zum Pausenintervall getestet. Die Tabelle zeigt, dass sich die Stimulationsphase deutlicher auf die Frequenzanteile der Responder-EEGs auswirkt als auf die der Nonresponder-EEGs. Die gemessenen Veränderungen sind aber in beiden Gruppen einheitlich. Der Anteil der Alpha-Frequenzen nimmt während der Stimulationsphase ab, der Anteil der Beta-3-Frequenzen nimmt während der Stimulationsphase zu. Als statistischer Test wurde der Wilcoxon-Test angewendet.

Signifikante Unterschiede des Stimulationseffekts auf die EEG-Frequenzanteile zwischen Respondern und Nonrespondern

Die Stimulationsphase der VNS bewirkt Veränderungen der EEG-Frequenzanteile im Vergleich zum Pausenintervall. Hier wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test (für zwei unabhängige Stichproben) geprüft, ob sich diese stimulationsbedingten Veränderungen zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs signifikant unterscheiden. Ausgewertet wurden die EEG-Veränderungen über allen Elektroden, unabhängig davon, ob die Differenzen zwischen Stimulationsphase und Pausenintervall laut dem zuvor durchgeführten Wilcoxon-Test signifikant sind (vergleiche Abbildung 3.5.II, S. 53).

Die Auswertung ergab innerhalb eines Frequenzanteils über verschiedenen Elektroden nicht stets einheitliche stimulationsbedingte Veränderungen.

Beta-3-Frequenzanteil: Im Bereich der Beta-3-Frequenzen traten die meisten signifikanten Unterschiede auf. Hier unterscheiden sich die stimulationsbedingten Veränderungen des Frequenzanteils zwischen Respondern und Nonrespondern über 7 Elektroden (F4, C3, C4, P3, P4, T5 und Fz) signifikant. Die *Responder-EEGs* zeigen während der Stimulationsphase einheitlich eine Zunahme des Beta-3-Frequenzanteils. Bei den *Nonresponder-EEGs* verursachte die Stimulationsphase über den Elektroden F4, C3, C4 und P3 eine Abnahme und über den Elektroden P4, P5 und Fz hingegen eine Zunahme der Beta-3-Frequenzen im Median (siehe Tabelle 4.17).

Beta-2-Frequenzanteil: Hier unterscheiden sich die stimulationsbedingten Veränderungen der Frequenzanteile bei Respondern und Nonrespondern über 5 (F4, C3, P4, T6, Fz) Elektroden signifikant. Über den Elektroden F4, C3, P4 und Fz bewirkte die Stimulation bei den *Respondern* eine Zunahme der Beta-2-Frequenzen, bei den *Nonrespondern* trat über diesen Elektroden eine Abnahme der Beta-2-Frequenzen auf. Über der Elektrode T6 verhalten sich dieser Frequenzanteil umgekehrt. Hier bewirkte die Stimulationsphase bei den *Respondern* eine Abnahme und bei den *Nonrespondern* eine Zunahme des Beta-2-Frequenzanteils im EEG (siehe Tabelle 4.17).

Alpha-Frequenzanteil: Hier unterscheiden sich die stimulationsbedingten Veränderungen des Frequenzanteils bei Respondern und Nonrespondern über 2 Elektroden signifikant. Auch hier sind die Veränderungen in den Gruppen nicht einheitlich. Über der Elektrode C3 nahm der Anteil der Alpha-Frequenzen in den *Nonresponder-EEGs* signifikant stärker zu als in den *Responder-EEGs*. Über der Elektrode O1 hingegen nahm der Anteil der Alpha-Frequenzen in den *Responder-EEGs* signifikant stärker ab als in den *Nonresponder-EEGs* (siehe Tabelle 4.17).

Frequenzanteile						
Frequenz	Elektrode	p		N	Median (%)	Range (%)
Alpha	C3	0,023	Responder	33	1,0	-52,4 - 61,5
			Nonresponder	26	10,4	-36,9 - 34,5
	O1	0,047	Responder	20	-10,1	-43,2 - 29,5
			Nonresponder	21	-1,6	-34,6 - 57,6
Beta-2	F4	0,004	Responder	33	6,4	-36,8 - 91,0
			Nonresponder	27	-4,7	-51,3 - 41,0
	C3	0,033	Responder	33	5,8	-35,6 - 152,8
			Nonresponder	35	-7,0	-19,7 - 28,9
	P4	0,031	Responder	37	13,0	39,2 - 56,6
			Nonresponder	28	-5,1	-36,1 - 53,6
	T6	0,034	Responder	23	-0,2	-58,4 - 115,5
			Nonresponder	23	19,6	-37,3 - 39,8
	Fz	0,015	Responder	36	9,6	-47,3 - 145,7
			Nonresponder	27	-5,6	-63,0 - 36,6
Beta-3	F4	0,001	Responder	33	13,4	-35,4 - 114,3
			Nonresponder	27	-5,3	-62,9 - 29,9
	C3	0,020	Responder	33	9,9	-42,0 - 105,9
			Nonresponder	35	-9,1	-37,2 - 40,4
	C4	0,005	Responder	35	13,5	-34,4 - 110,5
			Nonresponder	26	-2,4	-40,2 - 68,5
	P3	0,028	Responder	37	10,6	-69,4 - 78,0
			Nonresponder	26	-6,2	-28,5 - 47,3
	P4	0,037	Responder	37	15,8	-37,8 - 63,9
			Nonresponder	26	2,4	-34,6 - 57,1
	T5	0,018	Responder	20	34,0	-25,2 - 305,4
			Nonresponder	24	1,2	-38,9 - 147,9
	Fz	0,016	Responder	33	13,2	-62,9 - 116,2
			Nonresponder	28	0,8	-68,6 - 50,6

Tabelle 4.17 Signifikante Unterschiede des Stimulationseffekts auf die Frequenzanteile des EEGs in Abhängigkeit vom Therapieerfolg Die Stimulationsphase der VNS bewirkt Veränderungen der EEG-Frequenzanteile im Vergleich zum Pausenintervall. Hier wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft, ob sich diese stimulationsbedingten Veränderungen zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs signifikant voneinander unterscheiden. Ausgewertet wurden die EEG-Veränderungen über allen Elektroden, unabhängig davon, ob sie laut dem zuvor durchgeführten Wilcoxon-Test signifikant sind oder nicht (vergleiche Abbildung 3.5.II, S. 53). Die Tabelle zeigt, dass sich der Stimulationseffekt auf den Anteil der Beta-2- und Beta-3-Frequenzen in den Responder- und Nonresponder-EEGs signifikant voneinander unterscheidet.

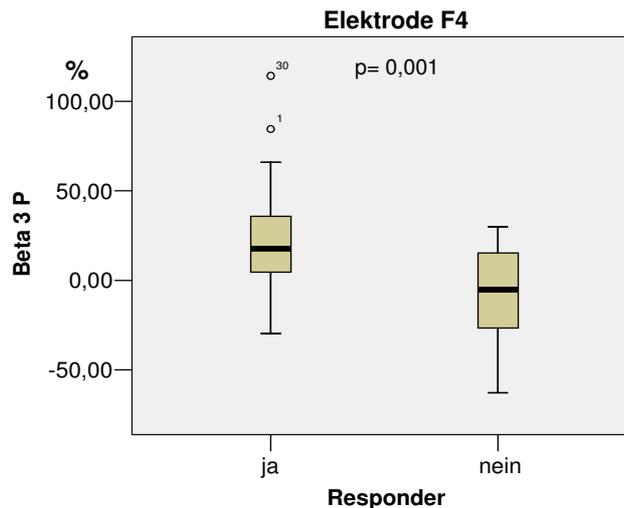


Abbildung 4.2 Boxplot I¹³ Signifikanter Unterschied der stimulationsbedingten EEG-Veränderungen des Beta-Frequenzanteils zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs (Mann-Whitney-U-Test) Die Differenz des Beta-3-Frequenzanteils während der Stimulationsphase gegenüber dem Pausenintervall wurde zwischen Respondern und Nonrespondern verglichen. Hier sind diese Differenzen des Beta-3- Frequenzanteils über der Elektrode F4 bei Respondern und Nonrespondern als Boxplot dargestellt.

Veränderungen der EEG-Frequenzanteile bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von der VNS-Stromstärke

Hier wurde mit dem Wilcoxon-Test (für zwei verbundene Stichproben) geprüft, wie sich die Stimulationsphase der VNS auf das EEG von Respondern und Nonrespondern bei verschiedenen Stimulationsstromstärken auswirkt. Die EEGs der Responder und Nonresponder wurden hierfür in drei Stromstärkegruppen eingeteilt (Gruppe 1: 0,5-1,5 mA, Gruppe 2: 1,75-2,0 mA, Gruppe 3: 2,25-3,5 mA; vergleiche Abbildung 3.5.IIIa-c, S. 53). In jeder dieser Gruppe wurden die EEGs über 17 Elektroden ausgewertet.

Diese Auswertung zeigt, dass sich die Stimulationsphase bei verschiedenen Stromstärken unterschiedlich auf Responder- und Nonresponder-EEGs auswirkt (vergleiche 4.2.1.3 Veränderungen der EEG-Power in Abhängigkeit vom Therapieerfolg).

Alpha-Frequenzanteil: Entsprechend den vorherigen Ergebnissen nahm in den Responder-EEGs der Anteil der Alpha-Frequenzen bei hoher Stromstärke während der

¹³ Boxplots stellen graphisch die wichtigsten Merkmale einer Verteilung, Median, Streuung, Symmetrie und Schiefe dar. Der dicke Balken im dem Kasten markiert den Median. Der Kasten oberhalb und unterhalb des Medians kennzeichnet das obere bzw. untere Quartil (25% der Verteilung). Die senkrechten Linien sind die sog. Whisker. Die Länge der Whisker beträgt maximal das 1,5-fache des Interquartilabstands und wird immer durch einen Wert aus den Daten bestimmt. Werte, die über dieser Grenze liegen, werden separat in das Diagramm eingetragen und als Ausreißer bezeichnet. Gibt es keine Werte außerhalb der Whisker, so wird die Länge des Whiskers durch den maximalen bzw. minimalen Wert festgelegt.

Stimulationsphase signifikant ab (F3, F7 und T6). In Gruppe 1 und 2 wurden keine signifikanten Veränderungen des Alpha-Frequenzanteils gemessen.

In den *Nonresponder*-EEGs wurden in den drei Stromstärkegruppen uneinheitliche Signifikanzen gemessen. Während in Gruppe 2 der Anteil der Alpha-Frequenzen während der Stimulationsphase ebenfalls abnahm (F4, T5), trat in Gruppe 1 eine Zunahme (C4) und in Gruppe 3 sowohl eine Zu- (O1, F7) als auch eine Abnahme (F3, T6) des Alpha-Frequenzanteils auf.

Beta-3-Frequenzanteil: Sowohl Responder- als auch Nonresponder-EEGs traten während der Stimulationsphase über mehreren Elektroden signifikante Veränderungen des Beta-3-Frequenzanteils auf. Aber auch hier sind die Veränderungen in den Nonresponder-EEGs uneinheitlich.

In den *Responder*-EEGs bewirkte die Stimulationsphase ausschließlich eine Zunahme der Beta-3-Frequenzen, wobei die meisten signifikanten Veränderungen in Gruppe 2 auftreten. Hier verursachte die Stimulation über 10 der 17 Elektroden eine signifikante Zunahme dieser Frequenzen, vor allem über der rechten Hemisphäre. In Gruppe 1 zeigen die Responder-EEGs nur über der Elektrode Fz eine signifikante Zunahme des Beta-3-Frequenzanteils, in Gruppe 3 wurden keine signifikanten Veränderungen des Beta-3-Anteils registriert.

Bei den *Nonrespondern* wird der Beta-3-Frequenzanteil weniger stark durch die Stimulationsphase beeinflusst. In Gruppe 1 und 3 nahm der Anteil der Beta-3-Frequenzen über je einer Elektrode zu (Cz bzw. PZ). In Gruppe 2 hingegen kam es während der Stimulationsphase über 2 Elektroden (F4, T5) zu einer Abnahme des Beta-3-Frequenzanteils (siehe Tabelle 4.18).

Theta-Frequenzanteil: Dieser Frequenzanteil nahm in den *Responder*-EEGs während der Stimulationsphase mit sehr hohen Stimulationsstromstärken (Gruppe 3) über den Elektroden O1 und F7 ab (vergleiche Abschnitt 4.2.1.3) Außerdem trat auch in Gruppe 1 eine signifikante Reduktion des Theta-Frequenzanteils über der Elektrode Fz auf.

Bei den *Nonrespondern* trat bereits bei geringerer Stimulationsstromstärke (Gruppe 2) eine Abnahme des Theta-Frequenzanteils über der Elektrode Fz auf. In Gruppe 3 nahm der Anteil der Theta-Frequenzen über der Elektrode F7 ab. Über der Elektrode O1 trat hingegen leichte, aber signifikante Zunahme im Median eine auf (siehe Tabelle 4.18, vergleiche Abschnitt 4.2.1.3).

Delta-Frequenzanteil: Die *Responder*-EEGs zeigen nur in Gruppe 3 über der Elektrode F7 eine Zunahme des Delta-Frequenzanteils. Bei den *Nonrespondern* trat in Gruppe 2 eine

Zunahme des Delta-Frequenzanteils über den Elektroden F4, Fz und O1 auf. In Gruppe 3 nahmen die Delta-Frequenzen hingegen leicht (aber signifikant) über F7 ab.

Beta-2-Frequenzanteil: In den *Responder-EEGs* trat nur eine signifikante Veränderung des Beta-2-Frequenzanteils auf. In Gruppe 2 nahm dieser Frequenzanteil über der Elektrode Fz zu. In den *Nonresponder-EEGs* nahm in Gruppe 2 über den Elektroden O2, Fz und Pz und in Gruppe 3 über den Elektroden T6 und Cz der Anteil der Beta-2-Frequenzen ab.

Beta-1-Frequenzanteil: Der Anteil der Beta-1-Frequenzen zeigt bei den *Respondern* in Gruppe 3 sowie den *Nonrespondern* in Gruppe 1 und 2 jeweils nur über einer Elektrode signifikante Veränderungen. Tendenzen lassen sich hieraus nicht erkennen (siehe Tabelle 4.18).

		Frequenzanteile											
		Responder				Nonresponder							
Frequenz	Elektrode	p	N	Median (%)	Range (%)	P	N	Median (%)	Range (%)				
Stromstärkegruppe 1 (0,5-1,5 mA)													
Theta	Fz	0,028	6	-5,0	-22,0 - (-1,9)								
Alpha	C4					0,016	11	5,0	-8,8 - 49,4				
Beta-1	Pz					0,034	12	6,0	-18,0 - 54,3				
Beta-3	Fz	0,028	6	13,4	-1,1 - 43,5								
	Cz					0,034	12	5,2	-19,4 - 35,9				
Stromstärkegruppe 2 (1,75-2,0mA)													
Delta	F4					0,042	8	3,5	-3,8 - 16,2				
	O1					0,028	7	6,9	-0,5 - 24,5				
	Fz					0,011	9	6,6	0,4 - 21,9				
Theta	Fz					0,021	9	-8,2	-38,8 - 2,7				
Alpha	Pz					0,028	9	-6,8	-38,4 - 2,9				
Beta-1	Fz					0,008	9	-13,0	-35,1 - (-0,8)				
Beta-2	O2					0,043	7	-17,5	-32,0 - 7,0				
	Fz	0,006	9	12,0	-47,3 - 145,7	0,021	9	-20,4	-45,2 - 15,1				
	Pz					0,015	9	-9,5	-37,9 - 4,4				
Beta-3	F4	0,031	17	18,1	-24,9 - 114,3	0,036	8	-21,8	-40,5 - 12,7				
	C4	0,025	19	17,4	-29,6 - 110,2								
	P4	0,022	20	17,1	-37,8 - 46,7								
	O2	0,005	9	27,8	-2,9 - 191,9								
	F8	0,038	9	26,7	-51,6 - 301,2								
	T3	0,011	10	36,6	-28,5 - 357,1								
	T4	0,021	10	46,4	-14,7 - 360,2								
	T5									0,028	7	-2,0	-39,0 - 64,1
	Fz	0,046	14	29,2	-28,8 - 185,2								
	Fz	0,035	19	17,4	-62,9 - 116,2								
Stromstärkegruppe 3 (2,25-3,5 mA)													
Delta	F7	0,043	6	3,5	-3,0 - 57,5	0,043	4	-0,4	-6,3 - 4,4				
Theta	O1	0,028	7	-5,5	-27,0 - 1,9	0,043	4	0,3	-8,9 - 8,3				
	F7	0,043	6	-10,7	-35,2 - 7,3	0,011	6	-21,5	-42,7 - 7,8				
Alpha	F3	0,011	12	-16,5	-39,3 - 6,3	0,011	6	-21,5	-42,7-7,8				
	O1					0,043	4	9,1	-14,9 - 22,3				
	F7	0,043	6	-22,7	-58,3 - 5,1	0,043	5	5,1	-20,8-22,5				
	T6	0,028	6	-17,2	-54,2- (-2,2)	0,028	7	-18,9	-44,8-4,8				
Beta-1	F7	0,043	6	-9,7	-27,0 - (-3,5)								
Beta-2	T6					0,028	7	-27,5	-37,3 - 7,8				
	Cz					0,018	7	-13,6	-44,7 - (-1,5)				
Beta-3	F7					0,043	4	97,0	17,6 - 167,4				

Tabelle 4.18 Veränderungen der EEG-Frequenzanteile bei Respondern und Nonrespondern bei verschiedenen VNS-Stromstärken Die EEGs wurden anhand des klinischen Therapieerfolgs in Responder- und Nonresponder-EEGs eingeteilt. Die Responder- und Nonresponder-EEGs wurden jeweils entsprechend der Stimulationsstromstärke in 3 Stromstärkegruppen unterteilt. In jeder Stromstärkegruppe wurden die EEGs auf signifikante Veränderungen der Frequenzanteile während der Stimulationsphase der VNS im Vergleich zum Pausenintervall untersucht. In der Tabelle sind die signifikanten Veränderungen der EEG-Frequenzanteile während der Stimulationsphase aufgelistet. Die Tabelle zeigt, dass Frequenzanteile der Responder- und Nonresponder-EEGs in ähnlichem Umfang durch die Stimulationsphase beeinflusst werden. In den Responder-EEGs ruft die Stimulationsphase in Stromstärkegruppe 2 fast ausschließlich eine Zunahme des Beta-3-Frequenzanteils hervor. In Gruppe 3 überwiegt eine Abnahme des Alpha-Frequenzanteils. In den Nonresponder-EEGs überwiegt eine Zunahme des Delta-Frequenzanteils sowie eine Abnahme des Beta-2-Frequenzanteils in Gruppe 2. Als statistischer Test wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

Signifikante Unterschiede des Stimulationseffekts auf die EEG-Frequenzanteile zwischen Respondern und Nonrespondern bei unterschiedlichen VNS-Stimulationsstärken

Die Stimulationsphase der VNS bewirkt Veränderungen der EEG-Frequenzanteile im Vergleich zum Pausenintervall. Hier wurde getestet (Mann-Whitney-U-Test), ob bei verschiedenen Stimulationsstromstärken (Stromstärkegruppe 1, 2 und 3, s.o.) diese stimulationsbedingten Veränderungen in den Responder-EEGs signifikant von den stimulationsbedingten Veränderungen in den Nonresponder-EEGs abweichen (siehe Abbildung 3.5.IVa-c, S. 53). In jeder Stromstärkegruppe wurden die Veränderungen der EEG-Frequenzanteile über 17 Elektroden auf Signifikanzen getestet.

Diese Auswertung zeigt, dass vor allem die Stimulation mit 1,75 - 2,0 mA (entsprechend Gruppe 2) in den Responder-EEGs andere Veränderungen der Frequenzanteile hervorruft als in den Nonresponder-EEGs. Hier weichen die EEG-Veränderungen überwiegend im Bereich der Beta-2- und Beta-3-Frequenzen voneinander ab.

Beta-2-Frequenzanteil: Die Veränderungen des Beta-2-Frequenzanteils unterscheiden sich in Gruppe 2 über 8 Elektroden zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs (F4, C3, P3, P4, O2, T6, Fz und Pz) signifikant. Die EEGs der *Responder* zeigen während der Stimulationsphase eine Zunahme der Beta-2-Frequenzen. In den *Nonresponder-EEGs* nahm der Anteil dieser Frequenzen hingegen ab. In Gruppe 1 und 3 traten keine signifikanten Unterschiede zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs auf (siehe Tabelle 4.19).

Beta-3-Frequenzanteil: Die stimulationsbedingten Veränderungen unterscheiden sich zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs in Gruppe 2 über 7 Elektroden (F4, C3, C4, P3, F8, Fz und Cz) signifikant. Die Stimulationsphase bewirkte bei den *Respondern* eine Zunahme, bei den *Nonrespondern* hingegen eine Abnahme des Beta-3-Frequenzanteils. In Gruppe 1 weisen Responder- und Nonresponder-EEGs während der Stimulationsphase über der Elektrode T5 signifikant unterschiedliche Veränderungen des Beta-3-Frequenzanteils auf. Dessen Anteil nahm in den Responder-EEGs hier während der Stimulationsphase signifikant stärker zu als in den Nonresponder-EEGs (siehe Tabelle 4.19).

Alpha-Frequenzanteil: In allen drei Gruppen unterscheiden sich die stimulationsbedingten Veränderungen zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs signifikant. In den *Responder-EEGs* bewirkte die Stimulationsphase in Gruppe 1 über der Elektrode P4 und in Gruppe 2 über den Elektroden C3, C4 und Cz eine Zunahme des Alpha-Frequenzanteils. In den *Nonresponder-EEGs* nahm hingegen bei gleicher Stimulationsstromstärke der Anteil

der Alpha-Frequenzen über diesen Elektroden während der Stimulationsphase ab. In Gruppe 3 wirkt sich die Stimulationsphase umgekehrt aus. Hier nahm in den Responder-EEGs der Anteil der Alpha-Frequenzen über der Elektrode T3 ab und in den Nonresponder-EEGs hingegen zu (siehe Tabelle 4.19).

Delta-Frequenzanteil: Die Veränderungen des Delta-Frequenzanteils unterschieden sich in Gruppe 2 und 3 zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs signifikant. In Gruppe 2 bewirkte die Stimulationsphase in den *Responder-EEGs* über den Elektroden F3 und Fz eine Abnahme des Delta-Frequenzanteils, während er in den *Nonresponder-EEGs* hingegen über diesen Elektroden zunahm. In Gruppe 3 verhält es sich umgekehrt. Über der Elektrode O1 reagierten die *Responder-EEGs* mit einer Zunahme und die *Nonresponder-EEGs* mit einer Abnahme des Delta-Frequenzanteils auf die Stimulationsphase. In Gruppe 1 traten keine signifikanten Unterschiede zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs auf (siehe Tabelle 4.19).

Beta-1-Frequenzanteil: Die stimulationsbedingten Veränderungen des Beta-1-Frequenzanteils unterscheiden sich in Gruppe 2 über den Elektroden F4 und C3 zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs signifikant. Die Veränderungen in den *Responder-EEGs* sind uneinheitlich. Über der Elektrode F4 kam es zu einer Zunahme, über der Elektrode C3 zu einer Abnahme der Beta-1-Frequenzen. Die *Nonresponder-EEGs* zeigen über beiden Elektroden eine Abnahme dieses Frequenzanteils (siehe Tabelle 4.19).

Theta-Frequenzanteil: Signifikante Unterschiede zwischen den Veränderungen in den Responder- und Nonresponder-EEGs im Bereich der Theta-Frequenzen treten nur in Gruppe 3 über der Elektrode T6 auf. Die *Responder-EEGs* reagierten mit einer geringeren Zunahme dieses Frequenzanteils als die *Nonresponder-EEGs* auf die Stimulationsphase (siehe Tabelle 4.19).

			Frequenzanteile					
			Responder			Nonresponder		
Frequenz	Elektrode	p	EEGs (N)	Median (%)	Range (%)	EEGs (N)	Median (%)	Range (%)
Stromstärkegruppe 1 (0,5-1,5 mA)								
Alpha	P4	0,039	6	8,1	-8,9 - 21,5	12	-3,5	-22,7 - 7,3
Beta-3	T5	0,048	2	61,2	29,7 - 93,4	11	8,7	-28,2 - 52,2
Stromstärkegruppe 2 (1,75-2,0 mA)								
Delta	F3	0,046	8	-1,1	-10,7 - 22,7	8	5,3	-4,1 - 27,7
	Fz	0,041	191	-1,4	-16,2 - 30,0	9	6,6	-0,4 - 22,0
Alpha	C3	0,001	18	15,2	-14,7 - 115,5	7	-6,5	-22,1 - 6,0
	C4	0,034	19	10,3	-44,6 - 53,3	8	-12,1	-37,8 - 5,8
	Cz	0,037	19	7,8	-29,2 - 95,5	9	-10,2	-19,6 - 18,7
Beta-1	F4	0,017	17	15,1	-20,6 - 70,6	8	-16,1	-33,5 - 33,4
	C3	0,045	18	-6,5	-22,1 - 6,0	7	-9,0	-40,0 - 22,4
Beta-2	F4	0,020	17	23,8	-23,6 - 91,0	8	-23,3	-41,0 - 9,3
	C3	0,027	18	15,4	-29,3 - 152,8	7	-15,5	-44,7 - 33,8
	P3	0,038	20	7,7	-80,1 - 56,2	8	-8,3	-25,5 - 4,9
	P4	0,043	20	15,0	-39,2 - 53,3	9	-10,8	-36,1 - 45,9
	O2	0,010	9	21,5	-43,8 - 78,5	8	-16,7	-35,2 - 12,9
	T6	0,034	14	6,3	-58,5 - 115,5	8	-16,7	-31,3 - 12,9
	Fz	0,003	19	12,0	-47,3 - 145,7	9	-20,3	-45,2 - 15,1
	Pz	0,007	20	10,8	-80,4 - 73,1	9	-9,5	-37,9 - 4,4
Beta-3	F4	0,001	17	18,1	-24,9 - 114,3	8	-21,8	-40,5 - 12,7
	C3	0,040	18	13,5	-22,9 - 105,9	7	-11,8	-37,2 - 40,4
	C4	0,013	19	17,4	-29,6 - 110,2	8	-12,7	-37,8 - 35,8
	P3	0,013	20	14,8	-74,2 - 42,2	8	-9,5	-25,5 - 4,9
	F8	0,023	9	26,7	-51,6 - 301,2	7	-9,5	-25,0 - 6,9
	Fz	0,025	19	17,4	-62,9 - 116,2	9	-18,5	-54,4 - 11,4
	Cz	0,025	19	15,3	-14,7 - 115,5	9	-7,8	-54,2 - 22,1
Stromstärkegruppe 3 (2,25-3,5 mA)								
Delta	O1	0,012	7	3,2	-1,3 - 13,7	4	-0,4	-6,3 - 4,4
Theta	T6	0,032	6	2,7	-7,4 - 30,9	7	9,3	-46,7 - 23,0
Alpha	T3	0,021	4	-16,2	-43,5 - (-14,0)	4	1,6	-5,1 - 22,9

Tabelle 4.19 Dargestellt sind die signifikanten Ergebnisse des Vergleichs der EEG-Veränderungen während der Stimulationsphase zwischen Respondern und Nonrespondern unter Berücksichtigung der Stromstärkegruppen. Die Tabelle zeigt, dass die meisten signifikanten Unterschiede bei Respondern und Nonrespondern in Gruppe 2 auftreten. Hier sind die Veränderungen vor allem der Beta-2- und Beta-3-Frequenzanteile different. Signifikant sind nur die Unterschiede der EEG-Veränderungen während der Stimulationsphase. Die Veränderungen sind nur signifikant, wenn sie zuvor in Tabelle 4.18 genannt wurden. Als statistischer Test wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

4.3 Intraindividuelle, longitudinale Auswertung

Hier soll gezeigt werden, wie die EEGs eines Patienten durch die VNS beeinflusst werden. Exemplarisch werden im Folgenden die EEGs des Patienten BHK mit Anfallsfreiheit als VNS-Responder und des Nonresponder JOR mit einer Zunahme der Anfälle während der VNS-Therapie, im intraindividuellen longitudinalen Verlauf betrachtet. Es soll geprüft werden, ob die Veränderungen der Power und der Frequenzanteile der EEGs während der Stimulationsphase, die in den vorherigen Abschnitten 4.1. und 4.2 beschrieben wurden, auch individuell gleichartig ausfallen.

Die beschriebenen EEG-Veränderungen bei BHK und JOR sind deskriptiv und nur signifikant, wenn es ausdrücklich erwähnt wird.

4.3.1 EEG-Veränderungen des Responders BHK im Verlauf von 19-41 Monate nach VNS-Implantation

BHK ist ein sehr guter Responder. Vor Beginn der VNS hatte er durchschnittlich 600 links fokale Anfälle pro Monat. Bereits in den ersten drei Monaten der VNS-Therapie war BHK mit nur noch 50 Anfällen pro Monat als Responder einzustufen und war nach 18 Monaten VNS-Therapie anfallsfrei.

Von BHK wurden 5 EEGs ausgewertet (siehe Abbildung 4.1, S. 58). Ein EEG wurde mit einer Stimulationsstromstärke von 2,0 mA abgeleitet, die anderen vier EEGs mit 2,5 mA.

Die statistische Auswertung ergab keine signifikanten Veränderungen der EEG-Power während der Stimulationsphase.

Die statistische Auswertung der Veränderungen der Frequenzanteile während der Stimulationsphase ergab eine signifikante Abnahme des Alpha-Frequenzanteils über der Elektrode P3 ($p = 0,043$) um 19,69 % und über der Elektrode Pz ($p = 0,043$) um 24,30 % im Median. Andere signifikante Veränderungen wurden nicht gemessen, auch nicht des Beta-3-Frequenzanteils. Einheitliche Veränderungen während der Stimulationsphase sind in den sechs Frequenzbereichen nicht zu erkennen.

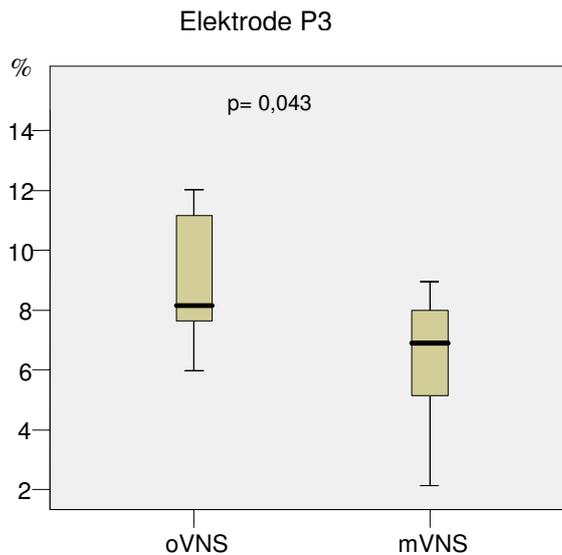


Abbildung 4.3 Boxplot II

Darstellung des Alpha-EEG-Frequenzanteils (%) in den fünf EEGs des Responders BHK während des Pausenintervalls (oVNS) und der Stimulationsphase (mVNS) über der Elektrode P3.

Die EEGs wurden entsprechend der Stimulationsstromstärke zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung in 3 Stromstärkegruppen eingeteilt (siehe Abschnitt 3.2.4). Das erste EEG von BHK wurde bei einer Stimulationsstromstärke von 2,0 mA, entsprechend der Stromstärkegruppe 2, abgeleitet. Bei den anderen vier EEGs betrug die Stimulationsstromstärke 2,5 mA, entsprechend Gruppe 3. Es folgt eine deskriptive, nach der Stimulationsstromstärke getrennte Betrachtung der EEGs.

2,0 mA (1. EEG):

Im ersten EEG wurden 6 Elektroden (F3, F4, F8, T3, T4, und Fz) aufgrund von Artefakten von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Betrachtung aller übrigen Elektroden zeigt eine Abnahme der Delta-Power während der Stimulationsphase über 8 der 11 ausgewerteten Elektroden. Die Power der Theta-, Alpha- und Beta-1-, Beta-2- und Beta-3-Frequenzen nahm tendenziell ab. Die Abnahme der Power erfolgt über allen (Beta-2), 10 (Theta-, Alpha- und Beta-1) und 7 (Beta-3) der 11 ausgewerteten Elektroden.

Die Frequenzanteile zeigen während der Stimulationsphase die gleichen Veränderungen wie die Power. Der Anteil der Delta-Frequenzen nahm während der Stimulationsphase über allen ausgewerteten Elektroden zu. Der Anteil der Theta-, Alpha-, Beta-1-, Beta-2-, und Beta-3-Frequenzen nahm ab. Diese Veränderungen traten über allen (Beta-2), über 10 (Beta-1), 9 (Theta) bzw. 8 (Alpha, Beta-3) der 11 ausgewerteten Elektroden auf.

2,5 mA (2.-5. EEG):

In den 4 EEGs von BHK der Gruppe 2 wurden 1-3 Elektroden (Mittelwert 2,25) von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Betrachtung aller ausgewerteten Elektroden zeigt eine abnehmende Tendenz der Alpha- und Beta-2-Power während der Stimulationsphase. In den anderen Frequenzbereichen sind keine einheitlichen Veränderungen der Power während der Stimulation zu erkennen.

Die Anteile der Frequenzbereiche zeigen während der Stimulationsphase die gleichen Veränderungen wie die Power. Der Anteil der Alpha- und Beta-2-Frequenzen nahm während der Stimulationsphase tendenziell ab, in den anderen Frequenzbereichen sind keine einheitlichen Veränderungen der Frequenzanteile während der Stimulationsphase zu erkennen.

4.3.2 EEG-Veränderungen des Nonresponders JOR im Verlauf von 3-21 Monaten nach VNS-Implantation

JOR ist ein absoluter Nonresponder. Vor Beginn der VNS hatte er 200 linksfokale Anfälle pro Monat. Nach Beginn der VNS-Therapie stieg die Anzahl der Anfälle auf 300 im Monat und blieb auch nach 18 Monaten Therapie konstant auf diesem Niveau.

Von JOR wurden 6 EEGs ausgewertet (siehe Abbildung 4.1, S. 58), von denen das erste EEG bei einer Stimulationsstromstärke von 0,5 mA, die EEGs 2, 3, 4 und 6 mit 2,0 mA und das fünfte EEG mit 2,5 mA Stromstärke abgeleitet wurden.

Bei der Betrachtung aller Elektroden sind in den sechs Frequenzbereichen (Delta, Theta-Alpha, Beta-1, Beta-2, Beta-3) keine einheitlichen Veränderungen der Power während der Stimulationsphase zu erkennen.

Signifikante Veränderungen der Frequenzbereiche traten bei den Beta-Frequenzen auf. Die Stimulationsphase wirkte sich bei den schnellen Frequenzen in einer Reduktion dieser Wellen aus. Der Anteil der Beta-1-Frequenzen nahm signifikant ($p = 0,028$) um 12,02 % im Median über der Elektrode Fz ab. Der Anteil der Beta-2-Frequenzen wurde über den Elektroden P3 ($p = 0,046$) und Fz ($p = 0,028$) um 16,14 bzw. 22,47 % im Median reduziert, der Anteil der Beta-3-Frequenzen sank über den Elektroden P3 ($p = 0,028$) um 17,36 % und Fz ($p = 0,028$) um 22,38 % im Median.

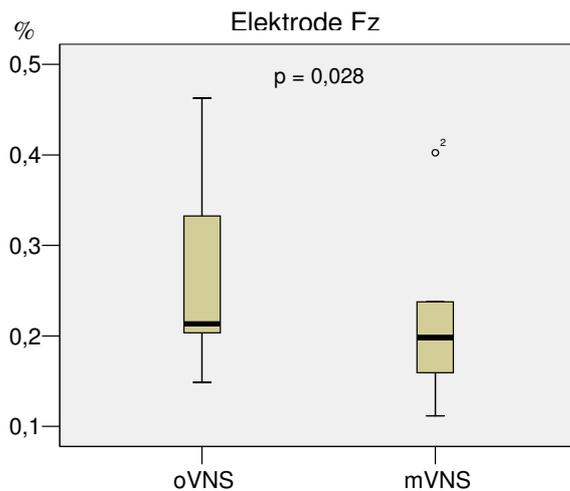


Abbildung 4.4 Boxplot III

Die Abbildung zeigt den Anteil der Beta-3-Frequenzen der EEGs von JOR während des Pausenintervalls (oVNS) und der Stimulationsphase (mVNS) über der Elektrode Fz.

Bei der Betrachtung aller Elektroden traten während der Stimulationsphase innerhalb der Frequenzbereiche keine gleichsinnigen Veränderungen der Frequenzanteile auf.

Die EEGs wurden entsprechend der Stimulationsstromstärke zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung in 3 Stromstärkegruppen eingeteilt (siehe Abschnitt 3.2.4). Das erste EEG von JOR wurde bei einer Stimulationsstromstärke von 0,5 mA, entsprechend Gruppe 1 abgeleitet. Die Ableitung des zweiten, dritten, vierten und sechsten EEGs erfolgte bei einer Stimulationsstromstärke von 2,0 mA, entsprechend Gruppe 2. Das fünfte EEG wurde bei einer Stimulationsstromstärke von 2,5 mA, entsprechend Gruppe 3, abgeleitet. Es folgt eine deskriptive, nach der Stimulationsstromstärke getrennte Betrachtung der EEGs.

0,5 mA (1. EEG):

Von dem ersten EEG wurden alle 17 Elektroden ausgewertet, keine Elektrode wurde aufgrund von Artefakten von der Auswertung ausgeschlossen. Die Betrachtung aller Elektroden zeigt während der Stimulation eine Abnahme der Power in allen Frequenzbereichen. Diese Veränderungen traten im Bereich der Delta-Frequenzen über allen Elektroden auf. Im Bereich der Alpha-Frequenzen nahm die Power über 15, im Bereich der Beta-1-, Beta-2- und Beta-3-Frequenzen jeweils über 16 Elektroden ab.

Die Frequenzanteile der Delta-, Theta- und Alpha-Frequenzen weisen jeweils einheitliche Veränderungen auf. Der Anteil der Delta-Frequenzen nahm über allen Elektroden während der Stimulationsphase ab. Der Anteil der Theta-Frequenzen nahm über 16 Elektroden, der Anteil der Alpha-Frequenzen über 15 Elektroden zu. Die Beta-1-, Beta-2- und Beta-3-Frequenzen lassen keine einheitlichen Veränderungen während der Stimulationsphase erkennen.

2,0 mA (2., 3.,4. und 6. EEG):

Von den EEGs der Gruppe 2 wurden 1-3 Elektroden (im Mittel 1,5) aufgrund von Artefakten von der Wertung ausgeschlossen. Die Betrachtung aller Elektroden zeigt eine tendenzielle Zunahme der Delta-, Theta-, Alpha- und Beta-1-Power während der Stimulationsphase. Die Beta-2- und Beta-3-Frequenzen lassen keine einheitlichen Veränderungen der Power erkennen.

Die Veränderungen der Frequenzanteile während der Stimulationsphase zeigen eine abnehmende Tendenz der Beta-2- und Beta-3-Frequenzen. Einheitliche Veränderungen der Delta-, Theta-, Alpha- und Beta-1-Frequenzanteile lassen sich nicht erkennen.

2,5 mA (5. EEG):

Von dem EEG der Gruppe 3 wurden 4 Elektroden aufgrund von Artefakten von der Auswertung ausgeschlossen. In diesem EEG nahm die Power aller Frequenzbereiche über allen ausgewerteten Elektroden während der Stimulationsphase zu.

Der Anteil der Delta- und Beta-1-Frequenzen nahm während der Stimulation über 12 bzw. 11 der ausgewerteten Elektroden zu. Die Anteile der Theta-, Alpha-, Beta-2- und Beta-3-Frequenzen nahmen während der Stimulationsphase ab. Diese Veränderungen traten über allen (Beta-3), 12 (Beta-2) bzw. 11 (Theta, Alpha) der 13 ausgewerteten Elektroden auf.

5 Diskussion

Mit dieser quantitativen EEG-Analyse wurde erstmalig der Versuch unternommen, Unterschiede zwischen der Stimulationsphase und dem Pausenintervall bei Patienten mit chronischer Vagusnerv-Stimulation (VNS) zu berechnen. Die Menge der Daten entstand nicht zuletzt durch die Darstellung signifikanter Unterschiede für jede einzelne Elektrode des verwendeten 10-20-Systems der EEG-Ableitung. Zusätzlich traten durch suboptimale Ableitungsbedingungen der meist behinderten Patienten immer wieder EEG-Artefakte auf. Trotzdem kann durch die immer wieder in bestimmten Bereichen gleichartig auftretenden Signifikanzen davon ausgegangen werden, dass bestimmte Hauptergebnisse eine klinische Relevanz haben.

5.1 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Mit Hilfe geeigneter statistischer Verfahren konnten innerhalb einer EEG-Ableitung Abschnitte der Stimulationsphase mit Abschnitten des Pausenintervall der VNS verglichen werden. Die EEG-Auswertung erfolgte im Gesamtkollektiv aller EEGs und in verschiedenen Gruppen (siehe Abbildung 3.4, S. 52 und 3.5, S. 53):

1. Gesamtkollektiv aller EEGs
2. in Abhängigkeit von der Stimulationsstromstärke (drei Gruppen: niedrig - mittel - hoch)
3. in Abhängigkeit vom klinischen Erfolg der VNS (Responder - Nonresponder)
4. Responder und Nonresponder in Abhängigkeit von der Stimulationsstromstärke

Die Ergebnisse zeigen, dass die VNS sowohl Amplitude (EEG-Power) als auch Frequenzanteile des EEGs während der Stimulationsphase beeinflusst. Insgesamt wirkte sich die Stimulationsphase stärker auf die Frequenzanteile des EEGs als auf die EEG-Power aus. Die Veränderungen der Frequenzanteile gehen aber oft mit gleichsinnigen Veränderungen der Power einher.

Nur kontinuierlich nachgewiesene Veränderungen wurden als relevant angesehen, während wir vereinzelt gemessene signifikante Veränderungen der Amplituden und der Frequenzanteile als zufällig betrachteten. Sie könnten durch Bewegungs-Artefakte in den EEGs entstanden sein. Wir werteten in unserer Studie die EEGs von zum Teil schwer behinderten Patienten aus, die nur selten ideale Ruhebedingungen während der EEG-Ableitung zuließen. Diese EEGs sind durch die mangelnde Kooperationsfähigkeit der

Patienten insgesamt artefaktreicher als die EEGs erwachsener, nicht behinderter Patienten. Vor der Durchführung der Fourier-Analyse wurden die EEGs visuell auf Artefakte geprüft und Elektroden mit eindeutigen Artefakten von der Auswertung ausgeschlossen. Die EEG-Abschnitte (Epochen) für die Fourier-Analyse wurden so gewählt, dass sie möglichst ein Bild des gesamten EEGs widerspiegeln und artefaktfrei sind. Aber auch durch dieses Vorgehen, konnte nicht immer garantiert werden, dass ausschließlich artefaktfreie EEG-Abschnitte in die Fourier-Analyse und die statistische Auswertung eingeflossen sind.

Für eine Gruppen-Auswertung wurden die EEGs in Responder- und Nonresponder-EEGs eingeteilt. Responder sind als Patienten mit einer Anfallsreduktion um mindestens 50 % durch die VNS-Therapie definiert. Nonresponder sind dementsprechend Patienten mit einer Anfallsreduktion um weniger als 50 %. Diese Einteilung entspricht internationalem Standard, ist aber willkürlich, da auch eine Anfallsreduktion um z.B. 40 % auf einen positiven Effekt der VNS zurückzuführen sein könnte. Außer der Anfallsreduktion werden bei dieser Einteilung andere Erfolge der VNS-Therapie, wie eine Steigerung der Vigilanz, motorische und intellektuelle Entwicklungsfortschritte, nicht berücksichtigt. So zählen Patienten wie z.B. OLG, die von der VNS-Therapie sehr profitierte, wacher ist, sprechen und sicherer laufen lernte, aber eine Anfallsreduktion von durchschnittlich 46 % hat, zu den Nonrespondern. Die getrennte Analyse der EEGs von Respondern, Nonrespondern mit anderen Therapieerfolgen (wie z.B. Vigilanzsteigerung motorische Fortschritte etc.) und absoluten Nonrespondern könnte die Bedeutung des Stimulationseffekts in den einzelnen Frequenzbereichen verdeutlichen und zum besseren Verständnis des Wirkungsmechanismus der VNS-Therapie beitragen.

Im Gesamtkollektiv wurde über den meisten Elektroden während der Stimulationsphase eine Zunahme der Power und des Frequenzanteils der Beta-3-Frequenzen errechnet, lokalisierter traten Veränderungen im Bereich der Alpha-Frequenzen auf.

Diese EEG-Veränderungen können zwei Ursachen haben:

1. Die EEG-Veränderungen entstehen durch die Überlagerung mit dem elektrischen Impuls des VNS-Systems
2. Die Veränderungen entstehen durch die Beeinflussung der elektrischen Hirnaktivität

Dass die elektrische Stimulation kortikaler Regionen die elektrische Hirnaktivität beeinflusst, wurde 2004 und 2005 von Kinoshita et al. nachgewiesen. In zwei Studien befassten sie sich mit der Wirkung der kortikalen elektrischen Stimulation auf epileptische Spike-Aktivität und das Powerspektrum bei Patienten mit Epilepsie. Stimuliert wurden

epileptogene und gesunde Hirnregionen mit Stimulationsfrequenzen von 0,9 und 50 Hz. In der ersten Studie (2004) wurden Stimulationsstromstärken von 1-7 mA verwendet, in der zweiten Studie (2005) betrug die Stimulationsstromstärke 1-15 mA. Die Stimulationsdauer betrug 5 s. Die elektrische Hirnaktivität wurde mit einem Elektrokortikogramm (ECoG) erfasst. Die Stimulation des epileptogenen Gewebes mit 50 Hz führte in beiden Studien zu einer Reduktion der epileptischen Aktivität. Außerdem wurde in beiden Studien eine Verringerung der Power der Frequenzen zwischen 8-38 Hz gefunden, die bis zu 20 min nach der Stimulation anhielt. Die Stimulation mit einer Frequenz von 0,9 Hz zeigte eine Reduktion der epileptischen Aktivität, die Power nahm leicht ab. Auch die Stimulation des gesunden Hirngewebes zeigte eine Reduktion der Power, die bis zu 20 min anhielt. Diese Veränderungen wurden im Bereich zwischen 10-32 Hz gemessen. Kinoshita et al. kamen zu dem Schluss, dass eine Suppression der schnellen ECoG-Aktivität eine Unterdrückung der epileptischen Aktivität hervorruft (Kinoshita et al. 2004 und 2005).

Die Ergebnisse von Kinoshita et al. sind zwar konträr zu den von uns erzielten Ergebnissen, stützen aber die These, dass eine Beeinflussung der elektrischen Hirnaktivität durch die VNS möglich ist und die von uns errechneten Veränderungen der EEG-Aktivität durch stimulationsbedingte Veränderungen der elektrischen Hirnaktivität entstanden sind.

Beta-3-Frequenzen

Sowohl im Gesamtkollektiv aller EEGs als auch in den verschiedenen Gruppen haben wir eine Zunahme der Power und des Anteils der Beta-3-Frequenzen errechnet. Die Einteilung der EEGs anhand des klinischen Therapieerfolgs in Responder- und Nonresponder-EEGs zeigt, dass die Wirkung der Stimulationsphase auf die Responder-EEGs deutlich ausgeprägter ist als auf die Nonresponder-EEGs. Nur bei der Stimulation mit sehr hohen Stromstärken (Gruppe 3) traten in den Responder-EEGs keine signifikanten Veränderungen der Power und des Anteils der Beta-3-Frequenzen auf.

Der deutlich stärkere Einfluss der Stimulationsphase auf die Beta-3-Frequenzen in den Responder-EEGs lässt vermuten, dass die Beta-3-Frequenzen eine mögliche Rolle bei der Entfaltung der antikonvulsiven Wirkung der VNS spielen. Der fehlende Effekt sehr hoher Stimulationsstromstärken auf die Power und den Anteil der Beta-3-Frequenzen weist darauf hin, dass die Neurone des Kortex auf die Stimulation mit sehr hohen Stromstärken nicht mehr reagieren. Dies bedeutet, dass die errechnete Zunahme der Power und des Anteils der Beta-3-Frequenzen keinen „exogenen“ Stimulationsartefakt darstellen, sondern durch hirneigene Aktivität entstanden ist.

Die Stimulationsfrequenz der VNS beträgt 30 Hz. Thompson et al. (1999) beobachteten in ihrer Studie einen 30 Hz Stimulationsartefakt, der mit steigender Stimulationsstärke linear zunahm. Auch wir haben, wie oben beschrieben, eine Aktivitätssteigerung der Beta-3-Frequenzen gefunden (beinhalten die Stimulationsfrequenz von 30 Hz). Sollte diese Veränderungen durch eine Überlagerung mit der Stimulationsfrequenz entstanden sein, müsste die Aktivitätssteigerung bei sehr hohen Stimulationsstärken (2,25-3,5 mA), wie bei Thompson et al., am deutlichsten sein. Aus Tabelle 4.8 (S. 63) und Tabelle 4.14 (S. 75) geht hervor, dass während der Stimulation mit sehr hohen Stromstärken nur noch über einer Elektrode signifikante Veränderungen der Beta-3-Power und über keiner Elektrode signifikante Veränderungen des Anteils der Beta-3-Frequenzen auftraten. Während der Stimulation mit geringeren Stromstärken (Gruppe 1 und 2) wurden hingegen deutlichere Veränderungen der Beta-3-Frequenzen errechnet (siehe Tabelle 4.8 und Tabelle 4.14). Diese Ergebnisse sprechen gegen eine Überlagerung durch die 30-Hz-Stimulationsfrequenz als Ursache für die Aktivitätssteigerung der Beta-3-Frequenzen. Das bedeutet, die von uns errechnete Aktivitätszunahme der Beta-3-Frequenzen stammt von hirneigenen Oszillationen, die durch die elektrische Stimulation des N. vagus angeregt wurden und es ist möglich, dass die Aktivitätssteigerung der Beta-3-Frequenzen in Zusammenhang mit dem antikonvulsiven Wirkungsmechanismus der VNS steht.

Diese Annahme wird durch die getrennte Auswertung der Responder- und Nonresponder-EEGs bestärkt. Die Auswertung zeigt, dass sich die Stimulationsphase der VNS wesentlich stärker auf die Beta-3-Aktivität der Responder-EEGs als der Nonresponder-EEGs auswirkt. Während in den Responder-EEGs sowohl die Power als auch der Anteil der Beta-3-Frequenzen über zwölf Elektroden signifikant zunahm, nahm in den Nonrespondern die Beta-3-Power nur über zwei Elektroden und der Anteil der Beta-3-Frequenzen über vier Elektroden signifikant zu (siehe Tabelle 4.9, S. 65 und Tabelle 4.16, S. 78). Verdeutlicht wird die unterschiedliche Reaktion der Responder- und Nonresponder auf die elektrische Stimulation durch den statistischen Vergleich des Stimulationseffekts. Wie aus Tabelle 4.10 (S. 66) und Tabelle 4.17 (S. 80) hervorgeht, unterscheidet sich der Stimulationseffekt auf die Power und den Anteil der Beta-3-Frequenzen zwischen Responder und Nonrespondern über vier bzw. sieben Elektroden signifikant. Während Veränderungen der Beta-3-Frequenzen während der Stimulationsphase in den Responder-EEGs stets als eine Zunahme der Aktivität gemessen wurden, trat in den Nonresponder-EEGs auch eine Reduktion der Beta-3-Aktivität während der Stimulationsphase auf.

Dass die Zunahme der Beta-3-Aktivität während der Stimulationsphase durch die Aktivierung hirneigener Oszillationen entsteht und dass die Beta-3-Aktivität an der antikonvulsiven Wirkung der VNS-Therapie beteiligt ist, wird zunächst durch die Auswertung der Responder- und Nonresponder-EEGs in drei Stromstärkegruppen bestätigt. Nur die Responder EEGs weisen in Gruppe 1 und 2 eine signifikante Zunahme der Beta-3-Power auf. Auch nahm der Anteil der Beta-3-Frequenzen in Gruppe 1 und 2 in den Responder-EEGs deutlicher zu als in den Nonresponder-EEGs. In Gruppe 3 wurden in den Responder-EEGs weder eine Zunahme der Beta-3-Power noch des Beta-3-Frequenzanteils errechnet (siehe Tabelle 4.11, S. 69 und Tabelle 4.18, S. 84).

In den Nonresponder-EEGs wurde nur während der Stimulation mit sehr hohen Stromstärken (Gruppe 3) eine Zunahme der Beta-3-Power errechnet, der Beta-3-Frequenzanteil zeigte hingegen während der Stimulation mit allen zugelassenen Stromstärken (0,5-3,5 mA) einzelne, wenige signifikante Veränderungen (siehe Tabelle 4.11, S. 64 und 4.18, S. 84). Ob diese Zunahme der Beta-3-Power bei sehr hohen Stromstärken durch einen externen Stimulationsartefakt oder durch hirneigene Aktivierung entsteht, kann nicht entschieden werden.

Die Bedeutung der Beta-3-Frequenzen bei der Epileptogenese, ob pro- oder antikonvulsiv, ist noch nicht geklärt. Verschiedene Studien bringen die Beta-Frequenzen mit der Epileptogenese in Verbindung (Medvedev 2002, Kinoshita et al. 2004, Kinoshita et al. 2005, Willoughby et al. 2003). Testylier et al. (1999), Marossu et al. (2005) und Jaseja (2004, 2005) sprechen den Beta-Frequenzen hingegen antikonvulsive Eigenschaften zu.

Medvedev (2002) berichtete von einer Zunahme der Frequenzen zwischen 20 und 100 Hz im Hippocampus und neokortikalen Strukturen bei Ratten nach Gabe der konvulsiven Kainatsäure. Diesen schnellen Oszillationen folgten epileptische Spike/Sharp Waves. Medvedev vermutete, dass schnelle, sehr intensivierte Gamma-Aktivität eine globale Synchronisation mit epileptischen Entladungsmustern verursache.

Kinoshita et al. (2004 und 2005) fanden eine Abnahme von epileptischen Potenzialen sowie eine Reduktion der Power von Frequenzen zwischen 10-38 Hz im Elektrokortikogramm nach der elektrischen Stimulation des Kortex. Sie vermuteten, dass die Abnahme der schnellen Aktivität im Elektrokortikogramm den antikonvulsiven Mechanismus verstärke.

Willoughby et al. (2003) untersuchten die EEGs von Patienten mit primär generalisierter Epilepsie und verglichen diese mit den EEGs von Patienten mit fokaler Epilepsie und einer gesunden Kontrollgruppe. Im interiktalen EEG zeigte sich bei Patienten mit primär

generalisierter Epilepsie und einer medikamentösen Therapie eine drei- bis siebenfach höhere Beta-Aktivität zwischen 30-100 Hz als bei gesunden Patienten. Unbehandelte Patienten mit generalisierter Epilepsie zeigten sogar eine zehnfache Erhöhung der Aktivität zwischen 35 und 40 Hz. Willoughby et al. schlossen aus diesen Ergebnissen, dass die erhöhte Grundaktivität der Beta-Frequenzen eine Vorbedingung für die Entwicklung epileptischer Anfälle bei einer generalisierten Epilepsie sei.

Testylier et al. (1999) zeigten, dass die Beta-Aktivität im Bereich von 25-35 Hz (= Gamma-Frequenzen) einen antikonvulsiven Effekt hat. Sie untersuchten in ihrer Studie an Ratten die Wirkung von Soman, einem anticholinergen, neurotoxischen Stoff, der epileptische Anfälle verursacht. Hierfür bestimmten sie die Aktivität der Acetylcholinesterase, die Konzentration von Acetylcholin und analysierten EEGs der Tiere mittels Fast Fourier-Transformation. Eine Steigerung der Gamma-Aktivität zeigte sich nach der Soman-Intoxikation bei Tieren, die keine Krampfanfälle entwickelten. Bei Tieren, die Anfälle entwickelten, blieb die Gamma-Aktivität hingegen auf konstantem Niveau oder nahm sogar ab. In den EEGs der Tiere mit Spike-Aktivität aber ohne klinische Anfälle nahm die Gamma-Aktivität nach der Soman-Intoxikation geringer zu als bei den Tieren ohne Spike-Aktivität und ohne klinische Anfälle. Testylier et al. führten die somaninduzierte Zunahme der Gamma-Aktivität auf eine Aktivitätssteigerung im Locus coeruleus zurück, von dem bekannt ist, dass seine Ausschaltung im Tiermodell die antikonvulsive Wirkung der VNS aufhebt (Krahl et al. 1998).

Marrosu et al. (2005) untersuchten die Wirkung der chronischen VNS auf das EEG durch den Vergleich von EEGs vor und nach dem Beginn der VNS-Therapie. Sie wiesen eine Zunahme der Gamma-Aktivität (20-50 Hz) durch die VNS sowie eine Reduktion der intra- und interhemisphärischen Synchronisation der Delta- und Gamma-Frequenzen nach. Hieraus schlossen sie, dass die Aktivitätssteigerung der Gamma-Aktivität im Zusammenhang zum antikonvulsiven Mechanismus der VNS stehe. Unabhängig von der Epilepsie sahen sie in der Steigerung der Gamma-Aktivität eine mögliche Steigerung der Aufmerksamkeit. Unsere Ergebnisse unterstützen diese Hypothese mit einem anderen Untersuchungsansatz, der zusätzlich zeigt, dass diese Zunahme der Gamma-Frequenz unmittelbar durch die Stimulation selbst ausgelöst wird.

Jaseja (2004, 2005) stellte die Hypothese auf, dass die antikonvulsive Wirkung der VNS durch eine Desynchronisation des EEGs in Form einer Zunahme der schnellen Aktivität im Bereich von 15 - 50 Hz entstehe. Diese Desynchronisation entstehe durch die Verbindungen des N. vagus zu den Nuclei tractus solitarii und von dort aus zu weit

gestreuten Verbindungen zum Thalamus und dem Aktivierungssystem der Formatio reticularis. Diese Desynchronisation bewirke eine größere Unempfindlichkeit für Anfälle (Erhöhung der Krampfschwelle).

Alpha-Frequenzen

Die Power der Alpha-Frequenzen nimmt während der Stimulationsphase ab. Diese Veränderungen traten bei der Auswertung des Gesamtkollektivs aller EEGs nur links okzipital auf. Erst die Einteilung der EEGs anhand der Stromstärke und des klinischen Therapieerfolgs ergaben eine signifikante Reduktion der Alpha-Aktivität auch frontal und über anderen Hirnregionen. Vereinzelt wurden bei der Einteilung der EEGs nach der Stromstärke auch eine signifikante Zunahme der Alpha-Frequenzen errechnet, so in Gruppe 1 über C4 und T4 sowie in den Nonresponder-EEGs in Gruppe 1 und Gruppe 3. Insgesamt unterscheidet sich der Stimulationseffekt im Bereich der Alpha-Frequenzen nicht zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs.

Die Veränderungen im Bereich der Alpha-Frequenzen könnten durch eine Beeinflussung der Vigilanz während der Stimulationsphase entstehen. Daher soll hier kurz auf die Bedeutung der Frequenzbereiche des EEGs eingegangen werden:

Die häufigste Form des Ruhegrundrhythmus ist der Alpha-Rhythmus. Dieser Grundrhythmus tritt bei Entspannung ohne sensorische Einflüsse bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Vigilanz (entspannte Wachheit) auf und garantiert auch bei geschlossenen Augen eine sofortige Reaktionsbereitschaft. Am deutlichsten ist der Alpha-Grundrhythmus im Okzipital- (Elektrode O1, O2) und Parietalbereich (Elektrode P3, P4) ausgeprägt (okzipitale Dominanz). Frontal (Elektroden Fp1, Fp2, F3, F4), zentral (Elektrode C3, C4), frontolateral und temporoanterior (Elektrode F7, F8, T3, T4) sind die Amplituden der Alpha-Wellen im Vergleich zum Okzipitalbereich niedriger, während raschere Wellen in stärkerem Maße auftreten. Eine Steigerung der Aufmerksamkeit (angespanntes Wachsein) bewirkt eine Ablösung der Alpha-Wellen durch eine Zunahme rascher Frequenzen (Zschocke 2002, S. 43, S. 159, Homma 2002, S. 41). Auslöser für diese Zunahme der Beta-Frequenzen ist das Öffnen der Augen, Anspannung, Schmerzen, akustische und taktile Reize bei geschlossenen Augen (Homma S. 41), Gedächtnisleistungen (Tallon-Baudry et al. 1998) und Bewegungsplanung (Aoki 1999). Eine Minderung der Vigilanz bewirkt hingegen eine Zunahme der langsameren Theta-Frequenzen. Im Schlaf überwiegen dann die noch langsameren Delta-Frequenzen.

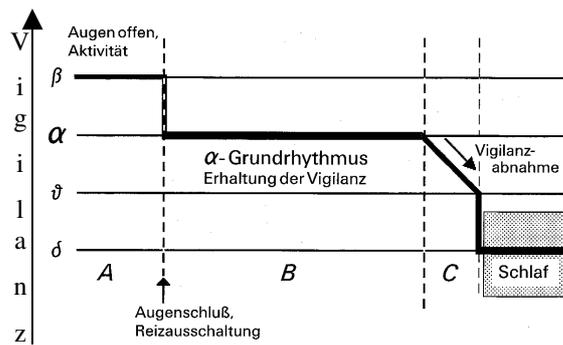


Abbildung 5.1 Bedeutung der Frequenzbereiche.

Die mutmaßliche Bedeutung der Grundaktivität im Bereich der α -Wellen ist die Erhaltung der Vigilanz. Diese Grundaktivität kennzeichnet bei Reizausschaltung und Entspannung das Ruhe-EEG der meisten Menschen. Der α -Rhythmus wird umso ausgeprägter registriert, je stärker äußere Reize ausgeschaltet werden und solange schlafinduzierende Einflüsse zurückgedrängt werden. Der α -Rhythmus garantiert auch bei geschlossenen Augen sofortige Reaktionsbereitschaft auf äußere alarmierende (z.B. akustische) Reize. (Modifiziert nach Zschocke 2002).

Die von uns gemessene Abnahme der Alpha-Aktivität während der Stimulationsphase kann durch eine stimulationsinduzierte Steigerung der Vigilanz erklärt werden. Dies würde bedeuten, dass während der Stimulationsphase die Aktivität der Alpha-Frequenzen zu Gunsten der Beta-3-Aktivität abnimmt. Die zunächst widersprüchlich erscheinende vereinzelt gemessene Zunahme der Alpha-Aktivität würde durch eine Aktivitätssteigerung der Alpha-Frequenzen auf Kosten langsamerer Frequenzen erklärt werden und so die übrigen Ergebnisse bestätigen.

Dass bei der Auswertung des Gesamt-Kollektivs aller EEGs Veränderungen der Alpha-Frequenzen nur okzipital errechnet wurden, kann mit der okzipitalen Dominanz des Alpha-Rhythmus erklärt werden. Dort, wo der Alpha-Rhythmus am ausgeprägtesten ist, kommt es während der Stimulationsphase zu den stärksten Veränderungen. Durch die Auswertung der EEGs in verschiedenen Gruppen (Stromstärke und klinischer Therapieerfolg) erreichen auch geringer ausgeprägte Veränderungen ein signifikantes Niveau.

Der fehlende Unterschied des Stimulationseffekts auf die Alpha-Frequenzen zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs könnte durch eine anfallsunabhängige Steigerung der Vigilanz erklärt werden, was durch die Studie von Marossu et al. (2005) bestätigt wird.

Auch Marossu et al. (2005) schlossen aus ihren Ergebnissen, dass die VNS die Vigilanz beeinflusst und hielten es für möglich, dass die von ihnen gemessene Zunahme der Gamma-Aktivität im EEG während der VNS-Therapie durch eine anfallsunabhängige Verbesserung der Aufmerksamkeit bedingt sein könnte.

Aufgrund der zahlreichen Projektionen des N. vagus über die Nuclei tractus solitarii unter anderem zum Wecksystem, dem Locus coeruleus und den Raphekernen, die an der Entstehung des Schlaf-Wach-Rhythmus, der Bewusstseinslage und der Aufmerksamkeit beteiligt sind (Neuhuber 1994, S. 480-485), erscheint eine Steigerung der Vigilanz durch die VNS möglich.

Vergleich der eigenen Ergebnisse mit anderen Studien

Die Beeinflussung der Beta-Frequenzen des EEGs durch die VNS wurde bereits in früheren Studien nachgewiesen. Thompson et al. (1999) untersuchten das EEG einer Patientin, das mit intrakraniellen Elektroden abgeleitet wurde. Während wir EEG-Abschnitte im stimulationsfreien Intervall mit Abschnitten während der Stimulationsphase verglichen, untersuchten Thompson et al. einen 5-minütigen EEG-Abschnitt ohne VNS und verglichen diesen mit 5-minütigen EEG-Abschnitten mit intermittierender Stimulation unterschiedlicher Intensität (0,5, 1,0 und 1,5 mA). Die VNS-Zyklen entsprachen hierbei nicht den Standardeinstellungen, sondern die Stimulationsphase war auf unphysiologische 60 s verlängert und das Pausenintervall auf 48 s verkürzt. Sie wiesen eine signifikante Veränderung der Power hochfrequenter Beta-Frequenzen nach, die bei der Stimulation mit 1,5 mA am stärksten war. Außer den Veränderungen der Beta-Power, fanden Thompson et al. einen stimulationsbedingten 30 Hz Artefakt, sowie eine Zunahme der Delta-Power.

Auch Marrosu et al. (2005) wiesen signifikante Veränderungen der Beta-Aktivität nach. Sie verglichen EEGs von elf Epilepsie-Patienten, die ein Jahr und eine Woche vor der VNS-Implantation abgeleitet wurden mit EEGs, die einen Monat und ein Jahr nach Beginn der VNS-Therapie abgeleitet wurden. Das Powerspektrum und die intra- und interhemisphärische Synchronisation wurden analysiert. Bei den VNS-Patienten fanden sie über beiden Hemisphären eine Zunahme der Power der Frequenzen mit 20-50 Hz (als Beta-3 oder Gamma-Frequenzen bezeichnet). Außerdem zeigte sich eine Reduktion der Synchronisation der Theta-Frequenzen sowie eine Zunahme der Synchronisation der Beta-3-Frequenzen. Dass die gemessenen EEG-Veränderungen durch die VNS bedingt sind, wurde mittels zweier Kontrollgruppen gesichert. Die eine Gruppe setzte sich aus zehn Epilepsiepatienten zusammen, die auch weiterhin nur mit Antiepileptika (AEDs) behandelt wurden, die zweite Kontrollgruppe bestand aus Nicht-Epilepsie Patienten. Die EEGs der Kontrollgruppen wurden zu den gleichen Zeitpunkten wie bei den VNS-Patienten abgeleitet. In der Gruppe der mit AEDs behandelten Patienten traten in keinem Frequenzbereich signifikante Veränderungen der Power auf. Es wurde eine leichte Zunahme der Gamma-Power gemessen, diese erreichte aber kein signifikantes Niveau. Die intra- und interhemisphärische Synchronisation im Bereich der Theta- und Beta-Frequenzen nahmen ab. Die EEGs der Nicht-Epilepsie Patienten zeigten keine EEG-Veränderungen. Marrosu et al. schlossen aus diesen Ergebnissen, dass die Zunahme der Power und Synchronisation der Beta-3-Frequenzen sowie die Reduktion der Theta-Frequenzen im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus der VNS stehen. Die von

uns beobachtete Reduktion der Power und des Frequenzanteils der Alpha-Wellen trat in den von Marrosu et al. ausgewerteten EEGs nicht auf.

Auch diese Studie weicht methodisch von unserem Vorgehen ab. Während wir den unmittelbaren Effekt der VNS durch den Vergleich der Stimulationsphase mit dem Pausenintervall verglichen, untersuchten Marrosu et al. die Wirkung der chronischen VNS auf das EEG, ohne Korrelation der EEG-Veränderungen zum VNS-Zyklus. Hierfür verglichen sie EEGs, die vor Beginn der VNS abgeleitet wurden mit EEGs, die einen Monat sowie ein Jahr nach VNS-Therapiebeginn abgeleitet wurden.

Unsere Ergebnisse bestätigen die von Marrosu et al. (2005) nachgewiesene Zunahme der Power der hochfrequenten Beta-Wellen. Der von uns durchgeführte Vergleich der Stimulationsphase mit dem Pausenintervall zeigt, dass diese Aktivitätssteigerung in der Stimulationsphase stattfindet. Da wir in unserer Studie keinen Vergleich des EEGs während des Pausenintervalls mit EEGs vor Beginn der VNS-Therapie durchführten bleibt unklar, ob die Beta-Aktivität während des Pausenintervalls auf das Ausgangsniveau absinkt oder als Langzeiteffekt der VNS-Therapie auf einem erhöhten Niveau verbleibt.

Auswirkungen der VNS-Therapie auf die Alpha-Wellen wurden von Rizzo et al. (2004) berichtet. Sie untersuchten die Wirkung der chronischen VNS auf das Wach- und Schlaf-EEG in verschiedenen Schlafstadien und kamen zu dem Ergebnis, dass die VNS-Therapie eine Zunahme der Alpha-Power verursache. Diese trat im Wach-EEG und im EEG während des Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlafes auf. Außerdem fanden sie eine Zunahme der Delta- und Theta-Power während des Non-Rapid-Eye-Movement (NREM)-Schlafes. Im Gegensatz zu Rizzo et al. kamen wir zu dem Ergebnis, dass die Stimulationsphase unmittelbar selbst eine Reduktion der Alpha-Power hervorruft. In unserer Studie wurde auch der Anteil der Alpha-Frequenzen durch die Stimulationsphase reduziert. Nur bei der Einteilung der EEGs anhand der Stimulationsstromstärke trat in Gruppe 1 (0,5 – 1,5 mA) über den Elektroden C4 und T5 sowie bei der Einteilung der Responder- und Nonresponder-EEGs anhand der Stimulationsstromstärke in Gruppe 1 und 3 eine Zunahme des Anteils der Alpha-Frequenzen auf. Diese unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien können durch das unterschiedliche Studiendesign erklärt werden. Eine mögliche Erhöhung der Alpha-Power im Pausenintervall der VNS im Vergleich zu EEGs vor der VNS-Implantation haben wir nicht untersucht.

Wie auch Marrosu et al. untersuchten Rizzo et al. die Wirkung der chronischen VNS-Therapie auf das EEG durch den Vergleich von EEGs, die vor und 13 (+/- 3,8) Monate nach VNS-Therapiebeginn im Rahmen einer Polysomnografie abgeleitet wurden. Einen

Bezug der EEG-Veränderungen zur Stimulationsphase stellten sie nicht her. Der klinische Therapieerfolg sowie die Stimulationsstromstärke der VNS wurden bei der Auswertung nicht beachtet. Wir untersuchten hingegen gezielt den Effekt der Stimulationsphase durch den Vergleich mit dem Pausenintervall. Nach der statistischen Auswertung aller EEGs in einer Gruppe, wurden die EEGs nach Stimulationsstromstärke und dem klinischen Therapieerfolg getrennt ausgewertet. Veränderungen des gesamten EEGs im Vergleich zum EEG vor Beginn der VNS wurden nicht erfasst.

Weder von Marrosu et al. (2005) noch von Rizzo et al. (2004) wurde bei der Auswertung der EEGs der klinische Erfolg der VNS-Therapie durch eine getrennte Analyse von Responder- und Nonresponder-EEGs berücksichtigt.

Die von uns erzielten Ergebnissen lassen zusammen mit den Ergebnissen von Rizzo et al. vermuten, dass die VNS insgesamt eine Steigerung der Alpha-Aktivität hervorruft die dann von diesem erhöhten Niveau während der Stimulationsphase zu Gunsten anderer Frequenzen abnimmt. Diese Vermutung wird durch eine Studie von Kuba et al. (2002) bekräftigt. Sie untersuchten die Wirkung der VNS auf epilepsietypische Potenziale zum einen durch den Vergleich der EEGs während der Stimulationsphase mit EEG-Abschnitten des Pausenintervalls, zum anderen verglichen sie diese EEG-Ausschnitte mit EEGs vor Beginn der VNS-Therapie. Es zeigte sich, dass im Verlauf des Pausenintervalls die Wirkung der Stimulationsphase auf die epilepsietypischen Potenziale nachlässt, so dass 180-210 s nach der Stimulationsphase die Anzahl der epilepsietypischen Potenziale signifikant größer ist als während und bis 30 s nach der Stimulation. Das Ausgangsniveau der Spike-Häufigkeit vor Beginn der VNS-Therapie wird aber auch im Verlauf des Pausenintervalls nicht wieder erreicht. Auch 180 – 210 s nach der Stimulationsphase ist die Anzahl der epilepsietypischen Potenziale signifikant geringer als in den EEGs vor Beginn der VNS-Therapie. Es ist wahrscheinlich, dass die nachgewiesenen Veränderungen der Power und der Frequenzanteile sich ähnlich wie die epilepsietypischen Potenziale im Verlauf eines VNS-Zyklus verhalten.

Mit diesen Ergebnissen werden die früher durchgeführten Studien von Hammond et al. (1992) sowie Salinsky und Burchiel (1993) widerlegt. Weder Hammond et al. noch Salinsky und Burchiel konnten einen Einfluss der VNS auf das EEG nachweisen. Hammond et al. verglichen das EEG während der Stimulation mit einer Frequenz von 1, 5, 10 und 50 Hz (heute klinisch nicht mehr üblich) mit EEGs ohne Stimulation bei wachen, schlafenden und anästhesierten Patienten. Die verwendete Stimulationsstromstärke geht aus den Artikeln nicht hervor. Salinsky und Burchiel verglichen EEGs bei ausgeschaltetem

VNS-System mit EEGs, die während der VNS-Therapie mit den individuellen Stimulationsparametern abgeleitet wurden. Eine Korrelation des EEGs mit der Stimulationsphase wurde nicht vorgenommen.

Intraindividuelle longitudinale EEG-Auswertung

Um zu prüfen, ob die statistischen Ergebnisse auch individuell zutreffen, wurden exemplarisch die stimulationsbedingten EEG-Veränderungen im Verlauf der VNS des Responder BHK und des Nonresponders JOR untersucht. Die in der Gesamtheit aller EEGs, Stromstärkegruppen sowie den Responder- und Nonresponder-EEGs gemessenen stimulationsbedingten Veränderungen, finden sich zum Teil in den EEGs von BHK und JOR wieder. Im Gegensatz zu Salinsky und Burchiel (1993), die bei der intraindividuellen Auswertung der EEGs keinen Einfluss der Stimulationsphase auf das EEG nachweisen konnten, treten in den EEGs von BHK und JOR Signifikanzen auf.

BHK: Bei der gemeinsamen Auswertung aller fünf EEGs von BHK ruft die Stimulationsphase weder im Alpha-Frequenzbereich noch im Beta-3-Frequenzbereich einheitliche Veränderungen hervor. Dennoch zeigt die statistische Auswertung, dass der Anteil der Alpha-Frequenzen über den Elektroden P3 und Pz signifikant abnimmt und so mit den von uns erzielten Ergebnissen übereinstimmt. In den EEGs von BHK findet sich bei der nach Stimulationsstromstärken getrennten Auswertung die Abnahme der Alpha-Aktivität wieder. Eine statistische Auswertung wurde hier aufgrund der wenigen Daten nicht durchgeführt. Die EEGs von BHK zeigen aber dennoch, dass die in der Gesamtheit aller EEGs, den Responder-EEGs und bei der Einteilung in die Stromstärkegruppen gemessene Abnahme der Alpha-Aktivität auch individuell nachweisbar ist.

Im Bereich der Beta-3-Frequenzen sind die individuell bei BHK gemessenen EEG-Veränderungen nicht kongruent mit den von uns erzielten Ergebnissen der Responder-EEGs. In diesem Frequenzbereich kommt es bei BHK während der Stimulationsphase mit 2,0 mA tendenziell zu einer Abnahme der Beta-3-Aktivität. Da BHK ein sehr guter Responder ist, der durch die VNS-Therapie anfallsfrei wurde, wäre laut unseren Ergebnissen eine deutliche Zunahme der Beta-3-Aktivität in dem EEG mit 2,0 mA zu erwarten gewesen. Da mit dieser Stimulationsstromstärke nur ein EEG vorliegt, kann es sich hier um einen zufälligen Befund handeln. Ursächlich für die fehlende Zunahme der Beta-3-Aktivität könnte aber auch das Alter von BHK sein. Mit einem Alter von 3 Jahren

zum Zeitpunkt der VNS-Implantation und Ableitung der ausgewerteten EEGs im Alter von 5-7 Jahren ist BHK mit Abstand der jüngste Patient dieser Studie. Die Frequenz des Grundrhythmus kindlicher EEGs ist niedriger als in den EEGs Erwachsener. Bei Schulkindern ist zwar bereits oft ein Alpha-Grundrhythmus zu sehen, jedoch mit einer geringeren Frequenz und einer höheren Amplitude. Der typische Alpha-Grundrhythmus wird aber erst in einem Alter von 15-20 Jahren erreicht (Homma 2002, S. 69-72).

Die EEGs von BHK, die bei einer Stimulationsstromstärke von 2,5 mA abgeleitet wurden, lassen keine einheitlichen Veränderungen im Beta-3-Frequenzbereich erkennen. Dies stimmt mit den erwarteten Ergebnissen wieder überein, denn auch bei der Auswertung aller Responder-EEGs traten bei einer Stimulationsstromstärke von 2,25-3,5 mA keine signifikanten Veränderungen der Beta-3-Aktivität auf. Dies beweist erneut, dass das Stimulationssignal keine elektrischen Überlagerungen des EEGs verursacht.

JOR: Die statistische Auswertung der sechs EEGs von JOR zeigt deutliche Veränderungen im Bereich der Beta-Frequenzen. Der Anteil der Beta-3-Frequenzen nimmt während der Stimulationsphase signifikant über den Elektroden P3 und Pz ab. Die Auswertung der EEGs von JOR getrennt nach der Stimulationsstromstärke zeigt ebenfalls, dass die Beta-3-Aktivität durch die Stimulationsphase reduziert wird bzw. keine einheitlichen Veränderungen zu erkennen sind. Diese Ergebnisse sind mit unseren Ergebnissen der Nonresponder-EEGs in Einklang zu bringen. Die Nonresponder-EEGs zeigten nur vereinzelt signifikante Veränderungen der Beta-3-Aktivität während der Stimulationsphase. Der Anteil der Beta-1- und Beta-2-Frequenzen zeigt in den EEGs von JOR über der Elektrode Fz bzw. P3 und Fz eine signifikante Abnahme während der Stimulationsphase. Auch bei der nach der Stimulationsstromstärke getrennten Auswertung der EEGs von JOR zeigt sich in diesem Frequenzbereich tendenziell eine Abnahme. Diese Ergebnisse stimmen mit den von uns erzielten Ergebnissen bei der Auswertung der Nonresponder-EEGs in den Stromstärkegruppen überein.

Die Auswertung der EEGs von JOR getrennt nach der Stimulationsstromstärke lässt insgesamt keine absolut einheitlichen Veränderungen der Aktivität im Bereich der Alpha-Frequenzen erkennen, es überwiegt jedoch die Zunahme der Alpha-Aktivität. In dem EEG mit 0,5 mA nimmt die Alpha-Power, in dem EEG mit 2,5 mA Stimulationsstärke der Anteil der Alpha-Frequenzen ab. Im Bereich der Alpha-Frequenzen lassen sich die EEG-Veränderungen von der Gesamtheit der EEGs nicht auf den Patienten JOR übertragen.

5.2 Methodendiskussion

Die Aussagekraft dieser Studie wird durch verschiedene methodische Schwächen eingeschränkt.

Stichprobengröße

Für die Studie konnten von 15 Patienten insgesamt 65 EEGs verwendet werden. Diese Patienten bilden ein sehr heterogenes Kollektiv mit sehr verschiedenen Epilepsiediagnosen und einem unterschiedlich langen Verlauf der VNS-Therapie.

Durch den Ausschluss einzelner Elektroden von der Auswertung wird der Stichprobenumfang über einzelnen Elektroden stark reduziert. Die Einteilung der EEGs nach Stimulationsstromstärke und klinischem Erfolg reduziert die Stichprobenumfänge weiter und schränkt dadurch die Aussagefähigkeit ein.

Bisherige Studien, die die Wirkung der VNS auf das EEG untersuchten, umfassten 1 bis 11 Patienten (Thompson et al. 1999, Hammond et al. 1992, Salinsky und Burchiel 1993, Rizzo et al. 2004, Marrosu 2005). Nur Kuba et al. (2002) und Koo (2001) hatten mit 15 bzw. 21 Patienten ein gleich großes bzw. größeres Kollektiv als in unserer Studie.

EEG-Ableitung

Bei den für die Studie verwendeten EEGs handelt es sich ausschließlich um Routine-EEGs. Die EEG-Ableitung unter standardisierten Bedingungen war aufgrund der teils schwer behinderten Patienten nicht möglich. Abgeleitet wurden die EEGs im Verlauf der VNS-Therapie. Die Dauer der VNS-Therapie zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung ist daher nicht einheitlich. Da die Pausenlänge je nach individuellem Bedarf 3 oder 5 min beträgt, variiert die Anzahl der im EEG aufgezeichneten Stimulationsphasen zwischen drei und sechs. Auch die Dauer der EEG-Ableitung ist nicht einheitlich, sondern entspricht der medizinischen Notwendigkeit und der Kooperation der Patienten. Die EEG-Länge beträgt daher zwischen 15 und 30 min. Hieraus resultiert eine unterschiedliche Anzahl der für die Auswertung zur Verfügung stehenden Epochen. Pro EEG wurden mindestens je 20 Epochen à 3 s für die Stimulationsphase und das Pausenintervall bis hin zu je 70 Epochen ausgewertet. Da von jedem EEG der Mittelwert der Power und der Frequenzanteile für die statistische Auswertung verwendet wurden, fallen kurze Artefakte in EEGs von denen mehr als 20 Epochen ausgewertet wurden weniger ins Gewicht als bei den EEGs, von denen nur je 20 Epochen in die Auswertung einfließen.

Die EEGs wurden möglichst im Wachen bei geschlossenen Augen, mit einem zeitweiligen Wechsel zwischen geschlossenen und geöffneten Augen, abgeleitet. Nicht alle EEGs konnten aufgrund mangelnder Kooperationsfähigkeit der Patienten bei geschlossenen Augen abgeleitet werden. In 27 EEGs fand ein ständiger Wechsel zwischen geschlossenen und geöffneten Augen statt, 12 EEGs wurden bei geöffneten Augen abgeleitet. Es wurde versucht die ausgewerteten EEG-Abschnitte so zu wählen, dass sie bei geschlossenen Augen abgeleitet wurden. War dies nicht möglich, wurde versucht für das Pausenintervall und die Stimulationsphase Abschnitte mit gleichen Bedingungen auszuwählen. Auch wenn in einem großen Teil dieser EEGs keine Alpha-Blockade durch das Öffnen der Augen bei der visuellen EEG-Auswertung erkennbar ist, schließt dies einen vorhandenen Effekt auf die Frequenzanteile nicht aus. Auch ist die Auswahl exakt gleich langer EEG-Abschnitte mit geschlossenen und geöffneten Augen für die Stimulationsphase und das Pausenintervall nicht möglich gewesen.

Eine gleichbleibende Vigilanz während der EEG-Ableitung ist nicht garantiert. Während der Ableitung von vier EEGs sind die Patienten eingeschlafen. Durch die Auswahl der Epochen (Epochen für das Pausenintervall möglichst nahe der nächsten Stimulationsphase) liegen die analysierten EEG-Abschnitte oft sehr nahe beieinander und in jedem EEG wurden mindestens 20 Epochen jeweils von Pausenintervall und Stimulationsphase miteinander verglichen. Es ist anzunehmen, dass sich dadurch Vigilanzschwankungen nivellieren. In zukünftigen Studien wäre es jedoch besser, die EEGs unter standardisierten Bedingungen abzuleiten, die auch eine gleichbleibende Vigilanz berücksichtigen.

Es wäre angebracht, zu untersuchen ob die Stimulationsphase im Wachen andere EEG-Veränderungen hervorruft als im Schlaf (vergleiche Marossu et al. 2005), und sich die EEG-Veränderungen bei geöffneten und geschlossenen Augen unterscheiden. Dies übersteigt aber den Rahmen dieser klinischen Studie. So können wir nur vermuten, dass wir einheitlichere Ergebnisse erzielt hätten, wenn alle EEGs im gleichen Vigilanzzustand abgeleitet worden wären.

Andere Studien, die sich mit dem Einfluss der VNS auf das EEG befasst haben, werteten unter standardisierten Bedingungen abgeleitete EEGs aus (Hammond et al. 1992, Salinsky und Burchiel 1993, Thompson et al. 1999).

Salinsky und Burchiel (1993) zeichneten jeweils 2 EEGs mit 3 Minuten Länge auf, die unter standardisierten Bedingungen abgeleitet wurden. Sie schalteten die intermittierende VNS 30 min vor Aufzeichnung der EEGs ab. In der ersten Minute der EEG-Ableitung wurde der Grundrhythmus aufgezeichnet. In der zweiten min erfolgte eine Stimulation für

60 s mit der für den Patienten gewöhnlichen Intensität. Die dritte EEG-Minute stellt die „Postaktivationsphase“ dar. Hierauf erfolgte eine 20-minütige Pause und die EEG-Aufzeichnung wurde in gleicher Weise wiederholt. Um Fluktuationen der Vigilanz zu minimieren, verwendeten sie einen auditiven Reaktionstest.

Thompson et al. (1999) untersuchten den Einfluss der VNS auf ein Elektrokortikogramm, dass mit 126 Elektroden abgeleitet wurde. Die Aufzeichnung des Grundrhythmus erfolgte 5 Minuten bei geöffneten Augen ohne Stimulation. Anschließend wurden 5-minütige EEG-Intervalle mit einem Stimulationszyklus von 60 s Stimulation und 48 s Pausenintervall bei drei unterschiedlichen Stimulationsintensitäten aufgezeichnet.

EEG-Analyse

Die Untersuchung der VNS-Wirkung auf das EEG mittels FFT ist ein häufig verwendetes Analyseverfahren (vergleiche Hammond et al. 1992, Salinsky und Burchiel 1993, Thompson et al. 1999, Rizzo et al. 2004, Marrosu et al. 2005).

Wir untersuchten erstmals die Wirkung der VNS auf das EEG durch den Vergleich von EEG-Abschnitten während der Stimulationsphase mit Abschnitten des Pausenintervalls. Die stimulationsfreien Intervalle wählten wir so, dass der Abstand zur letzten Stimulationsphase möglichst lang ist. Mögliche EEG-Veränderungen, die über den Zeitraum der Stimulationsphase anhalten und sich verändern, wurden somit zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst.

Die Epochenlänge wird durch die Frequenz der Grundwelle, mit der die Fourier-Analyse durchgeführt wird, bestimmt. Die Grundwelle wiederum bestimmt wie genau das EEG-Signal bei der Fourier-Analyse erfasst (abgetastet) wird. Üblich ist die Verwendung einer Epochenlänge zwischen 2 und 4 s. Bei einer Epochenlänge von 2 s ist die Abtastung des EEG-Signals recht genau, die dadurch anfallende Datenmenge ist aber auch sehr groß. Bei einer Epochenlänge von 4 s wird die Datenmenge auf Kosten der Abtastgenauigkeit reduziert. Als Kompromiss aus Datenmenge und Abtastgenauigkeit verwendeten wir eine Epochenlänge von 3 s.

Durch die unterschiedliche Länge und Qualität der EEGs sowie durch die unterschiedliche Anzahl der aufgezeichneten Stimulationsphasen enthielten manche EEGs mehr für die Auswertung geeignete Epochen, als die festgelegte Mindestzahl von 20 für das Pausenintervall und die Stimulationsphase. In solchen Fällen wurden auch mehr Epochen ausgewertet. Da kurzzeitige EEG-Veränderungen den errechneten Mittelwert der Power und der Frequenzanteile bei einer geringeren Anzahl von Epochen stärker beeinflussen als

bei einer größeren Anzahl, wurden hierdurch kurzzeitige EEG-Veränderungen in den einzelnen EEGs unterschiedlich stark gewichtet.

Die von Salinsky und Burchiel (1993) und Thompson et al. (1999) durchgeführten Studien zur Untersuchung der direkten Wirkung der VNS auf die EEG-Power weichen von unserem Vorgehen der EEG-Analyse ab. Die ausgewerteten EEG-Abschnitte unterscheiden sich in der Länge, den Zeitpunkten in Bezug zur Stimulation und den Stimulationsparametern.

Salinsky et al. (1993) wählten aus den beiden pro Proband aufgezeichneten jeweils 3-minütigen EEGs insgesamt 90 s möglichst artefaktfreier Abschnitte aus. Diese 90 s setzten sich aus jeweils 30 s für den Grundrhythmus, das EEG während der Stimulation und das EEG nach der Stimulation zusammen. Diese 30 s bestanden wiederum aus jeweils zwölf 2,5 s langen, sich nicht überlappenden Epochen. Für die Auswahl der Epochen wurde ein standardisiertes Protokoll verwendet.

Thompson et al. (1999) hingegen verglichen die jeweils 5-minütigen EEG-Aufzeichnungen ohne Stimulation mit denen während der VNS. Die Stimulation erfolgte in einem Zyklus aus 60 s Stimulation und 48 s Pausenintervall. Die Stimulationsstromstärke wurde in den 3 EEG-Aufzeichnungen mit Stimulation variiert. Verglichen wurden die EEGs ohne Stimulation mit denen mit intermittierender Stimulation.

Kuba et al. (2002) untersuchten die direkte Wirkung der VNS auf das EEG in Bezug auf epileptische Potenziale. Ähnlich wie wir, verglichen sie das EEG während der Stimulationsphase mit dem EEG während des Pausenintervalls, zusätzlich aber auch mit einem EEG ohne VNS-Therapie. Die Stimulation während der EEG-Ableitung wurde mit der gleichen Intensität durchgeführt, wie die individuell über den Handmagneten getriggerten Zusatzstimulationen (Stimulationsphase 30 s, Pausenintervall 1,8-5 min). Im Gegensatz zu unserem Studiendesign unterteilten sie das Pausenintervall in 6 jeweils 30 s lange „Interstimulations-Perioden“, die an die Stimulationsphase anschlossen, und eine 30 s dauernde „Prästimulationsperiode“. Dieses Vorgehen ermöglichte eine genaue Untersuchung der EEG-Veränderungen im Verlauf des Pausenintervalls. Es zeigte sich, dass die epileptischen Potenziale während der Stimulationsphase und in den folgenden 210 untersuchten Sekunden signifikant durch die VNS reduziert wurden. Der Vergleich der einzelnen „Interstimulations-Perioden“ zeigte, dass die Wirkung der VNS im Verlauf des Pausenintervalls abnimmt. Die Reduktion der epileptischen Potenziale war in den ersten 30 s des Pausenintervalls signifikant größer als in der 180.-210. s des Pausenintervalls

(„Prästimulationsperiode“). Da die Verringerung der epilepsietypischen Potenziale über 210 s nach der Stimulation anhält, wie in dieser Studie von Kuba et al. gezeigt, ist zu vermuten, dass auch andere stimulationsbedingte EEG-Veränderungen in abnehmendem Umfang während des Pausenintervalls bestehen bleiben. Dies würde für unsere Ergebnisse bedeuten, dass die Zunahme der Beta-3-Aktivität und die Reduktion der Alpha-Aktivität ebenfalls im Verlauf des Pausenintervalls nachlassen, aber im Vergleich zu EEGs vor Beginn der VNS-Therapie noch vorhanden sind. Da wir für die Auswahl der Pausenintervall-Epochen keinen festen Zeitraum streng anhand von Zeiteinheiten definierten, sondern nur einen möglichst großen Abstand zur letzten Stimulationsphase einhielten, ist der Abstand der Pausenintervall-Epochen zur letzten Stimulationsphase nicht einheitlich. Die von uns gemessenen EEG-Veränderungen könnten hierdurch abgeschwächt worden sein. Ein Vergleich des EEGs während der Stimulationsphase mit wie bei Kuba et al. (2002) streng durch Zeiteinheiten definierten Abschnitten des Pausenintervalls sowie ein Vergleich der EEG-Abschnitte mit EEGs vor Beginn der VNS-Therapie wäre interessant. Veränderungen des Stimulationseffekts im Verlauf des Pausenintervalls und eine das Pausenintervall überdauernde Beeinflussung des EEGs durch die VNS könnten so nachgewiesen werden.

VNS

Der Wirkungsmechanismus der VNS ist bisher nicht bekannt. Daher kann der Einfluss vieler Faktoren, wie z.B. der Stimulationsparameter Stimulationsstromstärke, -dauer und -frequenz, Pausenintervall und Impulslänge relevant sein.

Da die EEGs unserer Studie ausschließlich Routine-EEGs sind, wurden sie bei unterschiedlichen Programmierungen bezüglich Stimulationsstromstärke, Pausenintervall und Stimulationsfrequenz abgeleitet. Die Einstellungen dieser Parameter dienten stets der Therapieoptimierung. Durch die Einteilung der EEGs in die 3 Stromstärkegruppen konnten von der VNS-Stromstärke abhängige Einflüsse erfasst werden.

Auch andere Arbeitsgruppen, die VNS bedingte EEG-Veränderungen durch den Vergleich von EEGs während der Stimulationsphase und während des Pausenintervalls untersuchten, verwendeten individuelle VNS-Parameter (vergleiche Salinsky et al. 1993, Kuba et al. 2002). Thompson et al. (1999) und Hammond et al. (1992) variierten gezielt die Stimulationsstromstärke bzw. die Stimulationsfrequenz. Thompson et al. untersuchten die Wirkung der VNS auf das EEG bei VNS-Zyklen mit 0,5, 1,0 sowie 1,5 mA im Vergleich zum EEG ohne Stimulation.

Hammond et al. (1992) untersuchten den Einfluss der VNS-Frequenz auf das EEG durch die Verwendung von vier verschiedenen Stimulationsfrequenzen (1, 5, 10 und 50 Hz).

Trotz der dargestellten methodischen Schwächen dieser Studie, konnte durch die getrennte Auswertung von Responder- und Nonresponder-EEGs erstmals gezeigt werden, dass die Stimulationsphase vom klinischen Therapieerfolg abhängige und unabhängige EEG-Veränderungen hervorruft. Eine vom klinischen Therapieerfolg abhängige Steigerung der Beta-3-Aktivität lässt vermuten, dass die Beta-3-Frequenzen entscheidend an der Vermittlung des Wirkungsmechanismus der VNS beteiligt sind.

6 Zusammenfassung

Mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation wurden 65 EEGs von 15 Patienten unter VNS-Therapie ausgewertet. Die quantitativen Veränderungen der EEG-Amplituden und der Frequenzbereiche während der Stimulationsphase der VNS wurden mit dem Pausenintervall innerhalb eines EEGs verglichen.

Während der Stimulationsphase der VNS traten signifikante EEG-Veränderungen der Amplituden und der Frequenzanteile auf. Am deutlichsten war eine globale Zunahme der Amplitude und des Frequenzanteils hochfrequenter Beta-3-Frequenzen (20-32 Hz), sowie eine Verminderung der Amplitude und des Frequenzanteils der Alpha-Wellen (8-11,9 Hz). Veränderungen in anderen Frequenzbereichen wurden nur sporadisch über unterschiedlichen Elektroden gemessen und waren uneinheitlich. Einzelne auftretenden Signifikanzen wurden hier als zufällig betrachtet.

Insgesamt waren signifikante Veränderungen der EEG-Frequenzbereiche häufiger als der Amplituden. Die Veränderungen der Frequenzanteile gingen aber oft mit gleichsinnigen Veränderungen der Amplitude einher.

Die EEGs von Patienten mit einem guten Ansprechen auf die VNS-Therapie (Responder) zeigten eine globale Zunahme der Amplitude und des Frequenzanteils hochfrequenter Beta-3-Wellen, während in den Nonresponder-EEGs diese Effekte nur über wenigen Elektroden zu erkennen waren. Die Abnahme der Alpha-Power und des Alpha-Frequenzanteils zeigte keinen Unterschied zwischen Responder- und Nonresponder-EEGs.

Während der Stimulation mit mittlerer Stromstärke (1,75 und 2,0 mA) haben wir die meisten Veränderungen der Amplitude und des Frequenzanteils der Beta-3-Frequenzen gemessen. Bei hohen Stromstärken (2,25-3,5 mA) traten hingegen nur vereinzelte Veränderungen der Amplitude und des Frequenzanteils auf. Hieraus wurde der Schluss gezogen, dass es sich bei den Veränderungen im Bereich der Beta-3-Frequenzen um hirneigene Oszillationen und nicht um eine Überlagerung durch den 30 Hz-Artefakt der VNS handelt. In den Nonresponder-EEGs ist der Effekt auf die Beta-3-Frequenzen insgesamt deutlich schwächer ausgeprägt, während die Reaktion der Alpha-Wellen mit zunehmender Stromstärke bei Respondern und Nonrespondern ähnlich ausfällt und insgesamt zunimmt. Daraus schlossen wir, dass es sich bei den Veränderungen der Alpha-Frequenzen um einen allgemeinen Effekt der VNS auf die Vigilanz handelt, während die Zunahme rascher Beta-Wellen ein EEG-Charakteristikum

nur für VNS-Responder darstellt, das in der höchsten Stromstärkegruppe nicht mehr nachweisbar ist und deshalb nicht als Überlagerungsartefakt durch die VNS angesehen werden kann.

Wir konnten mit dieser Studie zeigen, dass die Stimulationsphase der VNS hirneigene Oszillationen anregt, die im EEG als eine Zunahme der Beta-3-Aktivität gemessen werden kann. Die aktivierende Wirkung der VNS auf die Beta-3-Frequenzen scheint eine bedeutende Rolle für die antikonvulsive Wirkung zu spielen, da die Zunahme der Beta-3-Aktivität in den Responder-EEGs wesentlich stärker ausgeprägt ist als in den Nonresponder-EEGs. Somit ergeben sich hier erstmalig Hinweise für den Wirkungsmechanismus der VNS über eine Aktivierung hochfrequenter Hirnströme. Ungeklärt bleibt, warum diese Beta-3-Aktivierung bei Nonrespondern nicht auftritt.

7 Abkürzungen

DVNS: Dauer der Vagusnerv-Stimulation

FFT: Fast-Fourier-Transformation

LGS: Lennox-Gastaut-Syndrom

min: Minuten

mVNS: mit Vagusnerv-Stimulation

N.: Nervus

Ncl.: Nucleus

NTS: Nuclei tractus solitarii

PET: Positronen-Emissions-Tomografie

oVNS: ohne Vagusnerv-Stimulation

QOL : Quality of Life

REM: Rapid Eye Movements

s: Sekunde

SPECT: Single-Photonemissionscomputertomografie

VNS: Vagusnerv-Stimulation

ZNS: zentrales Nervensystem

8 Literaturverzeichnis

1. **Aicardi J.** Clinical approach to the management of intractable epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30: 429-440
2. **Aoki F, Fetz EE, Shupe L, Lettich E, Ojemann GA.** Increased gamma-range activity in human sensorimotor cortex during performance of visuomotor tasks. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 524-537
3. **Bailey P, Bremer FA.** A sensory cortical representation of the vagus nerve with a note on effects of low pressure on the cortical electroencephalogramm. *J Neurophysiol* 1938; 1: 405-412
4. **Baumeister FAM, Klepper J.** Leitlinien zur Anwendung der ketogenen Diät im Kindesalter. Arbeitsgruppe Ketogene Diät, 2003. www.neuropaediatric.de
5. **Beghi E, Frigini B, Beghi M, De Compadri P, Garratini L.** A review of the costs of managing childhood epilepsy. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 27-45
6. **Bell GS, Sander JW.** Sudden unexpected death in epilepsy. risk factors, possible mechanisms and prevention: a reappraisal. *Acta Neurol Taiwan* 2006; 15: 72-83
7. **Ben-Menachem E, Mañon-Espaillet R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, Tarver WB, Wernicke JF, and first international vagus nerve stimulation study group.** Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 3): S616-S626
8. **Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Salter J, Treig T, Stefan H, Ramsay Re, Wernicke JD, Wilder BJ.** Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995; 20: 221-227
9. **Ben-Menachem E, Hellström K, Waldton C, Augustinsson LE.** Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology* 1999; 52: 1265-1267

10. **Ben-Menachem E, Hellström K, Verstappen D.** Analysis of direct hospital costs before and 18 months after treatment with vagus nerve stimulation therapy in 43 patients. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 4): S44-S47
11. **Ben-Menachem E, French JA.** VNS therapy versus the latest antiepileptic drug. *Epileptic Disord* 2005; 7 (Suppl 1): S22-S26
12. **Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S.** Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia* 1996; 37: 24-30
13. **Brockhaus.** Enzyklopädie in 30 Bänden. 21. Auflage, Leipzig 2006
14. **Camfield PR, Camfield CS.** Antiepileptic drug therapy: When is epilepsy truly intractable? *Epilepsia* 1996; 37 (Suppl 1): S60-S65
15. **Camfield PR, Camfield CS.** Good news- a population based study indicates that SUDEP is very unusual in childhood onset epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 7): S159
16. **Chadwick D.** Monotherapy clinical trials of new antiepileptic drugs: design, indications, and controversies. *Epilepsia* 1997; 34: 910-917
17. **Chase MH, Nakamura Y, Clemente CD, Serman MB.** Afferent vagal stimulation: neurographic correlation of induced EEG synchronisation and desynchronisation. *Brain Res* 1967; 5: 236-249
18. **Chavel SM, Westerveld M, Spencer S.** Long-term outcome of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 302-309
19. **Clark MH, Smith DC, Haasert DL, Browning RA, Naritoku DK, Jensen RA.** Posttraining electrical stimulation of vagal afferents with concomittant vagal efferent inactivation enhanced memory storage process in the rat. *Neurobiol Learn Mem* 1998; 70: 364-373
20. **Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, Browning RA, Jensen RA.** Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci* 1999; 2: 94-98

21. **Dedeurwaerdere S.** Vagus nerve stimulation in GEARS: Results of a pilot study. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 7): 3.020
22. **DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, Reed R, Collins S, Tecoma E, Morris GL, Vaughn B, Naritoku DK, Henry T, Labar D, Gilmartin R, Labiner D, Osorio I, Ristanovic R, Jones J, Murphy J, Ney G, Wheless J, Lewis P, Heck C.** Prospective long-term study for vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1195-1120
23. **DeGiorgio CM, Amar A, Apuzzo MLJ.** Surgical anatomy, implantation technique, and operative complications. In: Schachter und Schmidt, S. 31-50, Martin Dunitz, London, 2001
24. **DeVivo DC, Leckie MP, Ferrendelli JS, McDougal DB Jr.** Chronic ketosis and cerebral metabolism. *Ann Neurol* 1978; 3: 331-337
25. **Dreifuss FE.** Goals of surgery for epilepsy. In: Engl J Jr (ed): *Surgical treatment of the epilepsies*. S. 31-49, Raven Press, New York, 1987
26. **Ebus SC, Majoie HJ, Arends JB Boon PJ.** Can spikes predict seizure frequency? Results of a pilot study in severe childhood epilepsies treated with vagus nerve stimulation. *Seizure* 2004; 13: 494-498
27. **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
28. **Engel J.** Surgery for seizures. *New Engl J Med* 1996; 334: 647-652
29. **George MS, Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB.** Vagus nerve stimulation (VNS): utility in neuropsychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 73-83.
30. **Groves DA, Brown VJ.** Vagal nerve stimulation: a review of application and potential mechanism that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 29: 493-500

31. **Hallböök T, Lundgren J, Blennow G, Strömblad LG, Rosén I.** Long term effects on epileptiform activity with vagus nerve stimulation in children. *Seizure* 2005; 14: 527-533
32. **Hallböök T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Stromblad LG, Rosen I.** Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure* 2005; 14: 504-513
33. **Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ, Ramsay RE.** Vagus nerve stimulation in humans: Neurophysiological studies and elektrophysiological monitoring. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl 2): S.51-S59
34. **Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ.** Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: I. EEG effects. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6): S1013-S1020
35. **Hammond EJ, Uthman B, Reid SA Wilder BJ.** Electrophysiologic studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: II. evoked potentials. *Epilepsia* 1992; 33: 1021-1028
36. **Hammond EJ, Uthman BM, Wilder BJ, Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Ekman R.** Neurochemical effects of vagus nerve stimulation in humans. *Brain Res* 1992; 583: 300-303
37. **Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, Henry TR, Collins SD, Vaughn BV, Gilmartin RC, Labar DR, Morris GL 3rd, Salinsky MC, Osorio I, Ristanovic RK, Labiner DM, Jones JC, Murphy JV, Ney GC, Wheless JW.** Vagus nerve therapy for partial-onset seizures: an randomized activ-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48-55
38. **Heck C, Helmers S, DeGiorgio CM.** Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and recommendation for use. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 4): S31-S37
39. **Helmers SL, Wheless JW, Forst M, Gates J, Levisohn P, Tardo C, Contry JA, Yalnizoglu D, Medsen JR.** Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: Retrospective study. *J Clin Neurophysiol* 2001; 16: 843-848

40. **Henry TR, Bakay RA, Pennell PB, Epstein CM, Votaw JR.** Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 983-990
41. **Henry TR, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Bakay RA, Faber TL, Grafton ST, Hoffman JM.** Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology* 1999; 52: 1166-1173
42. **Henry T.** Anatomical, experimental, and mechanistic investigations. In: Schachter und Schmidt: Vagus nerv stimulation. S. 1-29, Martin Dunitz, London, 2001
43. **Henry T.** Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 4): S3-S14
44. **Henry TR, Bakay RA, Pennell PB, Epstein CM, Votaw JR.** Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: 2. Prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 2004; 45: 1064-1070
45. **Holmes MD, Miller JW, Voipio J, Kaila K, Vanhatalo S.** Vagal nerve stimulation induces intermittent hypocapnia. *Epilepsia* 2003; 44: 1588-1591
46. **Homma E.** Leitfaden für die EEG-Praxis. 3. Aufl., Urban und Fischer, München 2002
47. **Hord ED, Evans MS, Mueed S, Adamolekun B, Naritoku DK.** The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain* 2003; 4: 530-534
48. **Huttenlocher PR, Hapke RJ.** A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 1990; 28: 699-705
49. **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
50. **Jaseja H.** Vagal stimulation technique: enhancing its efficacy and acceptability by augmentation with auto activation and deactivation mode of operation. *Med Hypotheses* 2004; 63: 76-79

51. **Jaseja H.** Mechanism of vagal nerve stimulation (VNS) anti-convulsant action. *Med Hypotheses* 2006; 66: 680-681.
52. **Kinoshita M, Ikeda A, Matsumoto R, Begum T, Usui K, Yamamoto J, Matsushashi M, Takayama M, Mikuni N, Takahashi J, Miyamoto S, Shibasaki H.** Electric stimulation on human cortex suppresses fast cortical activity and epileptic spikes. *Epilepsia* 2004; 45: 787-791
53. **Kinoshita M, Ikeda A, Matsushashi M, Matsumoto R, Hitomi T, Begum T, Usui K, Takayama M, Mikuni N, Miyamoto S, Hashimoto N, Shibasaki H.** Electroconvulsive stimulation suppresses epileptic and background activities in neocortical epilepsy and mesial temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2005; 16: 1291-1299
54. **Ko D, Heck C, Grafton S, Apuzzo ML, Couldwell WT, Chen T, Day JD, Zelman V, Smith T, DeGiorgio CM.** Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET H₂¹⁵O blood flow imaging. *Neurosurgery* 1996; 39: 426-431
55. **Koo, B.K.** EEG changes with vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18 (Suppl 5): S434-S441
56. **Krämer G.** The limitation of antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 5): S9-S13
57. **Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA.** Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 709-714
58. **Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A.** Destruction of peripheral C-Fibers does not alter vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rat. *Epilepsia* 2001; 42: 586-589
59. **Kuba R, Guzaninová M, Brázdil M, Novák Z, Chrastina J, Rektor I.** Effect of vagus nerve stimulation on interictal epileptiform discharges: A scalp EEG study. *Epilepsia* 2002; 43: 1181-1188

60. **Kwan P, Brodie MJ.** Early identification of refractory epilepsy. *New Engl J Med* 2000; 342: 314-319
61. **Labar D, Murphy J, Tecoma E and the E VNS Study Group et al.** Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. *Neurology* 1999; 52: 1510-1512
62. **Langan Y, Nashef L, Sander JW.** Case-control study of SUDEP. *Neurology* 2005; 64: 1131-1133
63. **Lockard JS, Congdon WC, DuCharme LL.** Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. *Epilepsia*. 1990; 31 (Suppl 2): S20-S26.
64. **Löscher W.** Mechanisms of drug resistance. *Epileptic Disord* 2005 (Suppl 1): S3-S9
65. **Malow BA, Edwards J, Marzec M, Sagher O, Ross D, Froes G.** Vagus nerve stimulation reduces daytime sleepiness in epilepsy patients. *Neurology* 2001; 57: 879-884
66. **Marangell LB, Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Johnson CR, Husain MM, Nahas Z, Lisanby SH.** Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 280-287
67. **Marrosu F, Santoni F, Puligheddu M, Barberini L, Maleci A, Ennas F, Mascia M, Zanetti G, Tuveri A, Biggio G.** Increase in 20-50Hz (gamma frequencies) power spectrum and synchronisation after chronic vagal nerve stimulation. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2026-2036
68. **McLachlan, RS.** Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia* 1993; 34: 918-923
69. **Meador KJ.** Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 5): S21-S26
70. **Medvedev AV.** Epileptiform spikes desynchronize and diminish fast (gamma) activity of the brain. An "anti-binding" mechanism? *Brain Res* 2002 ;58 :115-128

71. **Morris GL, Mueller WM and the Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05:** Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patient with refractory epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 1731-1735
72. **Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Lisanby SH, Martinez JM, George MS.** Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1097-1104
73. **Narayanan JT, Watts R, Haddad N, Labar DR, Li PM, Filippi CG.** Cerebral activation during vagus nerve stimulation: A functional MR study. *Epilepsia* 2002; 43: 1509-1514
74. **Naritoku DK, Morales A, Pencek TL, Winkler D.** Chronic vagus nerve stimulation increases the latency of the thalamocortical somatosensory evoked potential. *Pacing Clin Elektrophysiol* 1992; 15: 1572-1578
75. **Naritoku DK, Terry WJ, Helfer RH.** Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsivant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res* 1995; 22: 53-62
76. **Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JW, Shorvon SD, Fish DR.** Apnoe and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 297-300
77. **Neuhuber W.** Innerer Aufbau und Leitungsbahnen des Hirnstamms. In: Drenckhahn, Zenker W. *Benninghoff Anatomie. Band 2. 15. Aufl., S. 471-519,* Urban und Schwarzenberg, München 1994
78. **Neuhuber W.** Innerer Aufbau und Leitungsbahnen des Hirnstamms. In: Drenckhahn, Zenker W. *Benninghoff Anatomie. Band 2. 15. Aufl., S. 682-700,*Urban und Schwarzenberg, München
79. **Olejniczak PW, Fisch BJ, Carey M, Butterbaugh G, Happel L, Tardo C.** The effect of vagus nerve stimulation on epileptiform activity recorded from hippocampal depth electrodes. *Epilepsia* 2001; 42: 423-429

80. **Patwardhan RV, Stong B, Bebin EM, Mathisen J, Grabb PA.** Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *Neurosurgery* 2000; 47: 1353-1358
81. **Pedley TA.** Die Herausforderung der mit bislang eingesetzten Medikamenten nicht behandelbaren Epilepsien. In: Chadwick. *Neue Trends in der Behandlung der Epilepsie: die Rolle von Gabapentin.* S. 3-14, Royal Society of Medicine Press, London; 1994
82. **Penry JK, Dean JC.** Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: Preliminary results. *Epilepsia* 1990; 31(Suppl 2): S40-S43
83. **Perruca E.** Pharmacologic advantages of antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 5): S6-S8
84. **Picot MC, Neveu D, Kahane P, Crespel A, Gelisse P, Hirsch E, Derambure P, Dupont S, Landre E, Chassoux F, Valton L, Vignal JP, Marchal C, Rougier A, Lamy C, Semah F, Biraben A, Arzimanoglou A, Petit J, Thomas P, Dujols P, Ryvlin P.** Cost-effectiveness of epilepsy surgery in a cohort of patients with medically intractable partial epilepsy-preliminary results. *Rev Neurol* 2004; 160: 354-367
85. **Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, Upton AR, Naritoku D, Willis J, Treig T, Barolat G, Wernicke JF.** Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. safety, side effect, and tolerability. *Epilepsia*, 1994, 35 (Suppl 3): S627-S636
86. **Rizzo P, Beelke M, De Carli F, Canovaro P, Nobili L, Robert A, Fornaro P, Tanganelli P, Regesta G, Ferrillo F.** Modifications of sleep EEG induced by chronic vagus nerve stimulation in patients affected by refractory epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 658-664
87. **Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK Jr, Goodman R.** Vagus nerve Stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: A multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 276-286

88. **Sachs L.** Angewandte Statistik, Anwendung statistischer Methoden. Springer, Berlin 2002, 9. Auflage
89. **Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Dormer JS, Burt T, Lisanby SH, Husain M, Cullum CM, Oliver N, Zboyan H.** The effect of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 53-62
90. **Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Johnson CR, Seidman S, Giller C, Haines S, Simpson RK Jr, Goodman RR.** Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 713-728
91. **Salinsky MC, Burchiel KJ.** Vagus nerve stimulation has no effect on awake EEG rhythms in humans. *Epilepsia*; 1993: 34 (Suppl 2): S299-S304
92. **Salinsky MC, Uthman BM, Ristanovic RK, Wernicke JF, Tarver WB.** Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures. Results of a 1-year open-extension trial. *Arch Neurol* 1996; 53: 1176-1180
93. **Schachter SC.** Advances in the assesment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 5): S24-S30
94. **Schachter SC.** Efficacy, safety, and tolerability: Clinical trials. In: Schachter und Schmidt: Vagus nerve stimulation. S. 51-63., Martin Dunitz, London, 2001
95. **Schachter SC.** Vagus nerve stimulation therapy summary: five years after FDA approval. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 4): S15-S19
96. **Schmidt D, Gram L.** Monotherapy versus polytherapy in epilepsy. *CNS Drugs* 1995; 3: 194-208
97. **Schmidt D, Elger CE, Stefan H.** Der Stellenwert der Vagusnerv-Stimulation in der Epilepsietherapie. *Nervenheilkunde* 1999; 18: 558-561
98. **Schubö W, Uehlinger HM, Perleth C et al.** SPSS Handbuch der Programmversionen 4.0 und SPSS-X 3.0; autorisierte deutsche Bearbeitung des SPSS reference guide. Gustav Fischer; Stuttgart 1991

99. **Shinnar S, Mayatal J, Krasnof L, Moshé SL.** Recurrent status epilepticus in children. *Ann Neurol* 1992; 31: 598-604
100. **Shorvon SD.** Epidemiology, classification, natural history, and genetics of epilepsy. *Lancet* 1990; 336: 93-96
101. **Siemes H, Bourgeois BFD.** Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. Thieme, Stuttgart 2001
102. **Sillanpää M.** Remission of seizures and prediction on intractability in long-term follow up. *Epilepsia* 1993; 34: 930-936
103. **Sirven JI, Sperling M, Naritoku D.** Vagus nerve stimulation therapy for epilepsy in older adults. *Neurology* 2000; 54: 1179-1182
104. **Sjögren MJ, Hellstrom PT, Jonsson MA, Runnerstam M, Silander HC, Ben-Menachem E.** Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 972-980
105. **Smith DB, Craft BR, Collins J, Mattson RH, Cramer JA.** Behavioral characteristics of epilepsy patients compared with normal controls. *Epilepsia* 1986; 26: 760-768
106. **Snead K, Ackerson J, Bailey K, Schmitt MM, Madan-Swain A, Martin RC.** Taking charge of epilepsy: the development of structured psychoeducational group intervention for adolescents with epilepsy and their parents. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 547-556
107. **Stocia I, Tudor I.** Effect of vagus afferent on strychnine focus of coronal gyrus. *Rev Roum Neurol* 1967; 4: 287-295
108. **Stocia I, Tudor I.** Vagal trunc stimulation influence on epileptic spiking focus activity. *Rev Roum Neurol* 1968; 5: 203-210
109. **Takaya M, Terry WJ, Naritoku DK.** Vagus nerve stimulation induces a sustained anticonvulsivant effect. *Epilepsia* 1996; 37: 1111-1116

110. **Tallon-Baudry C, Bertrand O, Peronnet F, Pernier J.** Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J Neurosci* 1998; 18: 4244-4245
111. **Tatum WO, Johnson KD, Goff S, Ferreira JA; Benbadis SR, Vale FL.** Vagus nerve stimulation and drug reduction. *Neurology* 2001; 56: 561-563
112. **Testylier G, Tonduli L, Lallement G.** Implication of gamma band in soman-induced seizures. *Acta Biotheor* 1999; 47: 191-197
113. **Tetto A, Manzoni P, Millul A, Beghi E, Garattini L, Tartara A, Avanzini G.** The costs of epilepsy in Italy: a prospective cost-of-illness study in referral patients with disease of different severity. *Epilepsy Res* 2002; 48: 207-216
114. **Thio LL, Wong M, Yamada KA.** Ketone bodies do not directly alter excitatory or inhibitory hippocampal synaptic transmission. *Neurology* 2000; 54: 325-331
115. **Thompson JL, Zaveri HPMcCarthy K, Carpentier A, Spencer SS, Spencer DD.** Vagus nerve stimulation effect on intracranial EEG spectra recorded from cortex and halamus. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 7): S138
116. **Thompson PJ, Duncan JS.** Cognitive decline in severe intractable epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:1780-1787
117. **Tougas G, Hudoba P, Fitzpatrick D, Hunt RH, Upton ARM.** Cerebral-evoked potentials responses following direct vagal an esophageal electric stimulator in humans. *Am J Physiol* 1993; 264: 486-491
118. **Vagus Nerve Stimulation Study Group.** A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995; 45: 224-230
119. **Van Laere, K, Vonck K, Boon Pversijpt J, Dierckx R.** Perfusion SPECT changes after acute and chronic vagus nerve stimulation in relation to prestimulus conditions and long-term clinical efficacy. *J Nucl Med* 2002; 43: 733-744
120. **Vonck K, Thadani V, Gilbert K, Dedeurwaerdere S, De Groote L, De Herdt V, Goossens L, Gossiaux F, Achten E, Thiery E, Vingerhoets G, Van Roost D,**

- Caemaert J, De Reuck J, Roberts D, Williamson P, Boon P.** Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a transatlantic experience. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 283-289
121. **Walker BR, Easton A, Gale K.** Regulation of limbic motor seizures by GABA and glutamate transmission in nucleus of tractus solitarius. *Epilepsia* 1999; 40: 1051-1057
122. **Wheless J, Maggio V.** Vagus nerve stimulation therapy in patient younger than 18 years. *Neurology* 2002; 59(Suppl. 4): S21-25
123. **Wilder RM.** The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc* 1921; 2: 307-308
124. **Willoughby JO, Fitzgibbon SP, Pope KJ, Mackenzie L, Medvedev AV, Clark CR, Davey MP, Wilcox RA.** Persistent abnormality detected in the non-ictal electroencephalogram in primary generalised epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 51-55
125. **Woodbury DM, Woodbury JW.** Effect of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl 2): S7-S19
126. **Zabara J.** Peripheral control of hypersynchronous discharges in epilepsy. *Encephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 61: 162
127. **Zabara, J.** Inhibition of experimental seizure in caninis by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6): S1005-S1012
128. **Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G.** The effect of vagal efferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1952;4: 357-361
129. **Zenker W.** Feinstruktur des Nervengewebes. In: Drenckhahn, Zenker W. Benninghoff Anatomie. Band 2. 15. Aufl.: 220-266, Urban und Schwarzenberg, München 1994
130. **Zschocke S.** Klinische Elektroenzephalographie. 2. Auflage, Springer-Verlag Berlin 2002

9 Anhang

Name	EEG-Nummer	EEG-Archiv-Nummer	EEG-Datum	Vigilanz	Augen	Epilepsietypische Potenziale
BRD	1373/02	A4081	12.09.2002	wach	geöffnet	bilateral fokale Spikes, auch generalisierte Spike-Wave Komplexe
BRD	1655/02	B1932	14.11.2002	wach, müde, eingeschlafen	wechselnd geschlossen und geöffnet	linksfokal sharp wave und spike wave Komplexe generalisierte Theta-Delta-Wellen
BRD	0017/03	D0372	06.01.2003	wach, sehr schläfrig, mehrere Anfälle und 2 mg Rivotril während der Ableitung	geschlossen	rechts fokale und generalisierte spikes, sharp-slow-waves
BRD	0055/03	D0374	10.01.2003	Dormicumsedierung	geschlossen	links multifokal sharp-slow-wave-Komplexe
BRD	0475/03	B2082	25.03.2003	wach	geöffnet	selten generalisierte irreguläre spike-slow-wave Paroxysmen
OLG	1483/99	B0315	11.10.1999	wach	geöffnet	generalisierte SW-Variant-Muster wach
OLG	1082/01	A2619	17.07.2001	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet	generalisierte SW-Variant-Muster
JUH	0947/99	A0067	02.07.1999	wach	geschlossen	bilaterale spikes
JUH	1364/99	A0336	17.09.1999	sehr schläfrig, eingeschlafen	geschlossen	multifokale Spike-Wave-Komplexe mit Generalisierung
JUH	1085/01	B1362	17.07.2001	wach	wechselnd geöffnet und geschlossen	multifokale und generalisierte sharp waves und sharp-slow-waves

Tabelle 9.1 Diese Tabelle beschreibt kurz die für die EEG-Analyse wichtigen Eckdaten: Vigilanz, Augen geschlossen oder offen und die epilepsietypischen Potenziale

JUH	0165/02	B1550	31.01.2002	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet	generalisierte SW-Variant-Muster
JUH	1269/02	B1846	20.08.2002	wach	geöffnet	generalisierte SW-Variant-Muster
JUH	1825/02	A4411	17.12.2002	wach	geöffnet	durchgehendes generalisiertes SW-Variant-Muster, anfallsweise generalisierte Kurvenabflachung
DEH	1061/01	A2604	12.07.2001	wach	geschlossen	wechselnd geschlossen und geöffnete fokale spike und sharp-wave-Komplexw
DEH	1646/01	A3017	13.11.2001	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet	bilaterale multifokale sharp waves und spike waves
DEH	1481/02	A4163	08.10.2002	wach	geschlossen	vereinzelte fokale sharp waves
DEH	0392/03	A4725	06.03.2003	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet	vereinzelte fokale sharp waves
VAH	1880/01	B1504	18.12.2001	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet	unregelmäßig eingelagerte Spitzenpotenziale
VAH	1226/02	A3975	13.08.2002	wach	geschlossen	unregelmäßig eingelagerte Spitzenpotenziale
VAH	1580/02	A4233	29.10.2002	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet	rechts sharp-slow-waves
VAH	0051/03	B1997	10.01.2003	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet	vereinzelt rechts sharp-slow-waves
VAH	0135/03	A4525	22.01.2003	wach, intermittierende Reduktion der Vigilanz	geschlossen	keine epilepsietypischen Potenziale
ISH	1788/02	A4387	10.12.2002	müde, dann eingeschlafen	geöffnet	multifokale sharp waves

Fortsetzung Tabelle 9.1

ISH	0581/03	A4857	15.04.2003	Schlaf-EEG, Dominal	geschlossen	links multifokal sharp-waves, generalisierte irreguläre spike-slow-wave-Paroxysmen
BEK	0107/01	B1101	23.01.2001	wach	geöffnet	fokale sharp waves links
BEK	0956/01	B1322	26.06.2001	wach	geöffnet, auf Ansage geschlossen	keine epilepsietypischen Potenziale
BEK	0593/02	B1669	16.04.2002	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet	einzelne fokale sharp waves links, keine klassischen epilepsietypischen Potenziale
BEK	1721/02	B1946	26.11.2002	wach	geöffnet	keine epilepsietypischen Potenziale
BEK	0780/03	A4993	27.05.2003	wach, sehr müde, eingeschlafen	geschlossen	einzelne links fokale sharp wav
Ng	1350/02	B1867	05.09.2002	wach	geschlossen	keine epilepsietypischen Potenziale
Ng	1658/02	B1933	14.11.2002	wach	geschlossen	multifokale spike- und sharp waves
Ng	1748/02	B1954	28.11.2002	wach	geschlossen	keine epilepsietypischen Potenziale
Ng	0047/03	B1995	09.01.2003	wach, sehr müde	geschlossen	keine epilepsietypischen Potenziale
Ng	0564/03	A4845	09.04.2003	wach, sehr müde	geschlossen	keine epilepsietypischen Potenziale
BYP	0869/01	A2478	13.06.2001	wach	geschlossen	vereinzelt multifokale spikes
BYP	0880/01	A2485	14.06.2001	wach	geöffnet	keine epilepsietypischen Potenziale
BYP	1168/02	A3933	01.08.2002	sehr müde, dösing	geschlossen	keine epilepsietypischen Potenziale
BYP	1416/02	A4114	23.09.2002	wach	geöffnet, von der Mutter zugehalten	rechtsbetonte und multifokale irreguläre sharp waves, nur geringe Generalisierungstendenz
BYP	0188/03	B2024	30.01.2003	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet	beidseits fokale sharp-waves und spike-slow-waves mit unvollständiger Generalisierung

Fortsetzung Tabelle 9.1

BYP	0296/03	A4657	19.02.2003	reduziert dösig oder eingeschlafen	wechselnd geschlossen und geöffnet	keine epilepsietypischen Potenziale
BYP	0303/03	A4662	20.02.2003	wach, sehr dösig	wechselnd	keine epilepsietypischen Potenziale
BYP	0690/03	A4930	08.05.2003	wach	geschlossen	fokale rudimentären spike-Einlagerungen
JOR	1844/00	A1811	28.11.2000	wach	geschlossen	links fokale und generalisierte sharp waves und sharp-slow-waves
JOR	0512/01	B1217	28.03.2001	wach, müde	wechselnd geschlossen und geöffnet	rechts fokal und generalisiert sharp waves und sharp-slow-waves
JOR	1226/01	A2721	17.08.2001	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet	hypersynchrone Spitzenpotenziale geöffnetweisen. Geschlossensätzlich geschlossen den links fokalen treten auch generalisierte irreguläre spike-wave-Paroxysmen
JOR	1712/01	A3070b	29.11.2001	wach, sehr müde, schläft fast ein	wechselnd geschlossen und geöffnet	multifokale und generalisierte spike waves
JOR	0195/02	B1561	06.02.2002	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet, Alpha-Rhythmus wird unterdrückt bei AA	links fokale und generalisierte sharp waves und sharp-slow-waves
JOR	0663/02	B1688	30.04.2002	wach	geschlossen	generalisierte und links fokalen sharp-slow-waves
YVR	1042/01	B1350	10.07.2001	wach	geschlossen, teils Schlaf	einzelne multifokale sharp waves, fokal bilaterale und generalisierte sharp waves, sharp-slow-waves und polyspikes
YVR	1322/01	B1409	04.09.2001	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet, 2x mVNS zu, sonst geöffnet	bilaterale, multifokal und generalisierte epilepsietypische Potenziale

Fortsetzung Tabelle 9.1

YVR	1644/01	A3015	13.11.2001	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet geöffnet und geschlossen	bilateral fokal und generalisierte fast durchgehend sharp waves und spike-slow-waves
YVR	123/03	B2012	21.03.2003	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet	generalisierte und multifokale spike-slow-wave
YVR	0821/03	A5021	03.06.2003	wach	geschlossen	bilaterale multifokale sharp-waves, generalisierte und sharp-slow waves, einzelnen irregulären spikes
MAS	1395/00	A1491	31.08.2000	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet	keine epilepsietypischen Potenziale
MAS	0950/01	A2535	26.06.2001	wach, sehr müde	wechselnd geöffnet und geschlossen	links fokale und generalisierte sharp waves und sharp-slow-waves
MAS	1423/01	A2850	25.09.2001	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet	links frontal betont, aber auch deutlich multifokal kommen vereinzelte negative sharp waves zur Darstellung, die sich vereinzelt clusterförmig häufen und manchmal generalisieren
MAS	1704/01	A3064	28.11.2001	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet	vereinzelte spikes links fokal
MAS	0864/02	B1731	06.06.2002	wach	geöffnet	keine sicheren epilepsietypischen Potenzial
BIS	1323/01	A2788	04.09.2001	wach, wird müde	geschlossen	keine sicheren epilepsietypischen Potenzial
BIS	1436/01	A2859	27.09.2001	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet,	keine sicheren epilepsietypischen Potenzial
BIS	1786/01	B1499	13.12.2001	wach	wechselnd geschlossen und geöffnet	keine sicheren epilepsietypischen Potenzial

Fortsetzung Tabelle 9.1

FAS	1311/00	A1447	11.08.2000	wach, schläft ein	wechselnd geschlossen und geöffnet	fokale bilaterale und generalisierte spike-slow-wave- Komplexe bilaterale fokale sharp waves
FAS	0798/03	A5006	30.05.2003	wach	geschlossen	fokale bilaterale und generalisierte spike-slow-wave- Komplexe bilaterale fokale sharp waves
FAZ	1704/02	A4329	21.11.2002	wach	geöffnet	bilaterale multifokale und generalisierte sharp waves und spike waves
FAZ	0762/03	A4983	23.05.2003	müde	geöffnet	vereinzelt generalisierende sharp waves

Fortsetzung Tabelle 9.1

9.1 Abbildungsverzeichnis

1. **Abbildung 2.1** Schema der antiepileptischen Stufentherapie
2. **Abbildung 2.2** Spiralelektroden und Stabilisierungsdraht am Nervus Vagus
3. **Abbildung 2.3** Pulsgenerator vom Typ 102 mit angeschlossenen Elektroden
4. **Abbildung 2.4** Schematische Darstellung eines implantierten VNS-System
5. **Abbildung 2.5** 7 jähriger Patient (23 kg) 9 Monate nach VNS-Implantation
6. **Abbildung 2.6** Prinzip der harmonischen Synthese
7. **Abbildung 2.7** Korrelationsanalyse
8. **Abbildung 3.1** Elektrodenanordnung nach dem 10-20-System
9. **Abbildung 3.2** Korrelation der VNS-Zyklen mit dem EEG
10. **Abbildung 3.3a-c** Auswahl geeigneter EEG-Abschnitte für die Fourier-Analyse
11. **Abbildung 3.4** Schematische Darstellung der EEG-Auswertung in Abhängigkeit von der VNS-Stromstärke
12. **Abbildung 3.5** Schematische Darstellung der EEG-Auswertung in Abhängigkeit vom Therapieerfolg
13. **Abbildung 4.1** Zeitpunkt der EEG-Ableitung nach der Implantation des VNS-Systems
14. **Abbildung 4.2** Boxplot I
15. **Abbildung 4.3** Boxplot II
16. **Abbildung 4.4** Boxplot III
17. **Abbildung 5.1** Bedeutung der Frequenzbereiche

9.2 Tabellenverzeichnis

1. **Tabelle 3.1** Gegenüberstellung der Ergebnisse der Fast-Fourier-Transformation (FFT) für das Pausenintervall und die Stimulationsphase
2. **Tabelle 3.2** Exceltabelle für die statistische Auswertung der EEG-Veränderungen während der Stimulationsphase
3. **Tabelle 3.3** Darstellung der Berechnungen der Differenzen der Power und der Frequenzanteile für die sechs Frequenzbereiche
4. **Tabelle 4.1** Übersicht über die klinischen Merkmale der Patienten
5. **Tabelle 4.2** Übersicht über die Anzahl der Anfälle pro Monat der einzelnen Patienten vor und im Verlauf der VNS-Therapie

6. **Tabelle 4.3** Anzahl der ausgewerteten EEGs bei den verschiedenen Stimulationsstromstärken
7. **Tabelle 4.4** Stimulationsparameter
8. **Tabelle 4.5** Anzahl der ausgewerteten EEGs über den einzelnen Elektroden
9. **Tabelle 4.6** Definition der Frequenzbereiche
10. **Tabelle 4.7** Signifikante Veränderungen der EEG-Power unter VNS
11. **Tabelle 4.8** Signifikante Veränderungen der EEG-Power unter VNS bei verschiedenen Stromstärken
12. **Tab 4.9** Signifikante Veränderungen der EEG-Power in Responder- und Nonresponder-EEGs unter VNS
13. **Tabelle 4.10** Signifikante Unterschiede des Stimulationseffekts auf die EEG-Power in Abhängigkeit vom Therapieerfolg
14. **Tab 4.11** Veränderungen der EEG-Power bei Respondern und Nonrespondern bei verschiedenen VNS-Stromstärken
15. **Tabelle 4.12** Signifikante Unterschiede des Stimulationseffekts zwischen Respondern und Nonrespondern
16. **Tabelle 4.13** Signifikante Veränderungen der EEG-Frequenzanteile unter VNS
17. **Tabelle 4.14** Signifikante Veränderungen der EEG-Frequenzanteile unter VNS bei verschiedenen Stimulationsstromstärken
18. **Tabelle 4.15** Signifikante Unterschiede des Stimulationseffekts auf die Frequenzanteile des EEGs in Abhängigkeit von der Stimulationsstromstärke
19. **Tabelle 4.16** Signifikante Veränderungen der Frequenzanteile in Responder- und Nonresponder-EEGs unter VNS
20. **Tabelle 4.17** Signifikante Unterschiede des Stimulationseffekts auf die Frequenzanteile des EEGs in Abhängigkeit vom Therapieerfolg
21. **Tabelle 4.18** Veränderungen der EEG-Frequenzanteile bei Respondern und Nonrespondern bei verschiedenen VNS-Stromstärken unter
22. **Tabelle 4.19** Signifikante Unterschiede des Stimulationseffektes zwischen Respondern und Nonrespondern bei verschiedenen Stimulationsstromstärken
23. **Tabelle 9.1** Für die EEG-Analyse wichtige Eckdaten: Vigilanz, Augen geschlossen oder offen und die epilepsietypischen Potenziale

9.3 Danksagungen

Ich danke

- Herrn Prof. Dr. J. Sperner für die Überlassung des Themas und die intensive, unermüdliche Betreuung während der Erstellung der vorliegenden Arbeit
- Herrn Dipl.-Ing. H. Fiebelkorn von der Fachhochschule Lübeck für die Anleitung und Unterstützung bei der EEG-Analyse
- Herrn PD Dr. H.-J. Friedrich für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Bewertung der Ergebnisse
- Herrn Dr. S. van Zijverden für die stetige Hilfsbereitschaft bei technischen Problemen
- der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin für das zur Verfügungstellen der Daten und des Arbeitsplatzes
- meinen Eltern, meinem Freund Ekkehard und allen, die mich immer wieder ermutigt und unterstützt haben, diese Doktorarbeit trotz aller Widrigkeiten fertig zu schreiben

9.4 Lebenslauf

Mertin

Julia Brigitte

· geboren am 16.10.1978

· in Hamburg

· Familienstand: ledig

· 08/1985 bis 07/1989 Grundschule (katholische Schule Hamburg-Bergedorf)

· 08/1989 bis 06/1998 Gymnasium (Sophie-Barat-Schule Hamburg, staatlich
anerkanntes katholisches Gymnasium)

· 08/1998 bis 03/1999 Freiwilliges soziales Jahr im Berufsgenossenschaftlichen
Krankenhaus Hamburg-Boberg

· 04/1999 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Hamburg

· 03/2001 Physikum an der Universität Hamburg, anschließend Wechsel
des Studienortes nach Lübeck

· 03/2002 1. Staatsexamen an der Medizinischen Universität Lübeck

· 09/2003 bis 02/2004 Auslandssemester an der Karl-Franzens-Universität Graz

· 09/2004 2. Staatsexamen an der Medizinischen Universität Lübeck

· 10/2004 bis 09/2005 Praktisches Jahr

· 11/2005 3. Staatsexamen an der Medizinischen Universität Lübeck

· 05/2006 Beginn der Facharztausbildung Allgemeinmedizin in der
Orthopädie/Traumatologie des Klinikums Eilbek, Schön-
Kliniken, Hamburg