

**Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Herting**

---

**Retrospektive Langzeitstudie zur Vagusnervstimulation  
bei Kindern mit pharmakoresistenter Epilepsie**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von  
Eva-Maria Buck  
aus Ahlen

Lübeck 2012

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Ute Thyen

2. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. Norbert Brüggemann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.2.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 27.2.2013

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1	Definition der pharmakoresistenten Epilepsie.....	7
1.2	Pathomechanismus der pharmakoresistenten Epilepsie.....	9
1.3	Prognose der pharmakoresistenten Epilepsie.....	10
1.4	Folgen der pharmakoresistenten Epilepsie.....	11
1.5	Therapie der pharmakoresistenten Epilepsie.....	12
1.5.1	Ketogene Diät.....	12
1.5.2	Epilepsiechirurgie.....	14
1.5.3	Tiefe Hirnstimulation und andere Hirnstimulationsmethoden.....	15
1.5.4	Die Vagusnervstimulation.....	16
1.5.4.1	Technische Grundlagen.....	16
1.5.4.2	Anatomische Grundlagen und Wirkmechanismus.....	17
1.5.4.3	Wirksamkeit der VNS.....	19
1.6	Zielsetzung und Fragestellung.....	23
<b>2</b>	<b>Methodik</b> .....	<b>24</b>
2.1	Die E-102-Studie.....	24
2.2	Patientenkollektiv.....	24
2.3	Im- und Explantation.....	25
2.4	Datenerhebung.....	25
2.5	Unabhängige Variablen.....	27
2.6	Abhängige Variablen.....	29
2.6.1	Langzeiteffekt der Vagusnervstimulation.....	29
2.6.2	Auswirkungen der Vagusnervstimulation auf das Wohlbefinden.....	30
2.7	Zustandekommen der Patientenzahlen.....	31
2.8	Statistische Auswertung.....	32
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>34</b>
3.1	Patientenkollektiv.....	34
3.2	Langzeiteffekt der Vagusnervstimulation.....	36
3.2.1	Anfallsfrequenz.....	36
3.2.2	Anfallsdauer, Anfallsschwere und Schweregrad des postiktalen Zustandes.....	38

3.2.3	Magnetgebrauch und -effekt .....	40
3.3	Auswirkungen der Vagusnervstimulation auf das Wohlbefinden.....	42
3.3.1	Lebensqualität.....	42
3.3.2	Längste anfallsfreie Zeit.....	42
3.3.3	Anzahl der Krankenhausaufenthalte und der Status epileptici vor und nach der Implantation.....	43
3.3.4	Medikation und nicht-medikamentöse Therapien nach der Implantation.....	44
3.4	Den Therapieerfolg beeinflussende Faktoren .....	44
3.4.1	Epilepsieklassifikation .....	44
3.4.2	Ätiologie der Epilepsie .....	45
3.4.3	Anfallstyp .....	46
3.4.4	Alter bei Implantation, Alter bei Diagnosestellung und Dauer der Erkrankung bei Implantation.....	46
3.4.5	VNS-Einstellungen.....	47
3.5	Nebenwirkungen und Komplikationen der VNS-Therapie, Ex- und Reimplantationen .....	47
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>50</b>
4.1	Methodenkritik.....	50
4.2	Langzeiteffekt der Vagusnervstimulation .....	50
4.3	Auswirkungen der Vagusnervstimulation auf das Wohlbefinden.....	54
4.4	Den Therapieerfolg beeinflussende Faktoren .....	57
4.5	Nebenwirkungen und Komplikationen der VNS-Therapie, Ex- und Reimplantationen .....	61
4.6	Schlussfolgerungen.....	63
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>65</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>74</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>75</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>77</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADNFLE	autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
AZP	Ausgangszeitpunkt
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDKL	englisch: cyclin-dependent kinase-like = Cyclin-abhängige Kinase-ähnlich
CLN	Ceroidlipofuszinose
DBS	englisch: deep brain stimulation = tiefe Hirnstimulation
d.h.	das heißt
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
engl.	englisch
FDA	Food and Drug Administration
f/ff	folgende
g	Gramm
GABA	englisch: gamma-aminobutyric acid = Gamma-Aminobuttersäure
Hz	Hertz
ILAE	International League Against Epilepsy
Inc.	Incorporated
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
M	Mittelwert
mA	Milliampere
Max.	Maximum
Min.	Minimum
min	Minute(n)
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
µs	Mikrosekunde(n)
n	Anzahl
N.	Nervus

Nn.	Nervi
Nr.	Nummer
NTS	Nucleus tractus solitarii
NBZP	Nachbeobachtungszeitpunkt
p	englisch: p-value von probability = Signifikanzwert
PET	Positronenemissionstomographie
RNS	responsiver Neurostimulator
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
s	Sekunde(n)
SD	englisch: standard deviation = Standardabweichung
sog.	sogenannt
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
tDCS	englisch: transcranial direct current stimulation = transkranielle Gleichstromstimulation
USA	englisch: United States of America = Vereinigte Staaten von Amerika
VNS	Vagusnervstimulation
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

## **1 Einleitung**

Die Epilepsie ist mit einer Prävalenz zwischen 3 und 7 pro 1000 Kindern eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (Siemes, 2009). Als Therapieverfahren der ersten Wahl gilt noch immer die medikamentöse Behandlung. Dabei ist die Anfallsfreiheit mit fehlenden oder für das Kind akzeptablen Nebenwirkungen das Ziel der Epilepsitherapie. Zudem stellt die Verbesserung der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel dar. Doch trotz der stetigen Entwicklung neuer Antiepileptika weisen ca. 10% bis 20% der Kinder eine Pharmakoresistenz auf, d.h., dass das Auftreten von epileptischen Anfällen durch den optimalen Einsatz von Antiepileptika in Mono- und Kombinationstherapie nicht verhindert werden kann (Sillanpää und Schmidt, 2006; Geerts *et al.*, 2010). Die unzureichende Anfallskontrolle geht für viele der betroffenen Kinder und deren Familien mit einer enormen Belastung einher. Diese Kinder können in ihrem Entwicklungsfortschritt und ihren kognitiven Fähigkeiten erheblich beeinträchtigt sein. Das Risiko für Lernstörungen und Verhaltensauffälligkeiten ist erhöht, was sich wiederum negativ auf die soziale Integration, die spätere Berufsqualifikation sowie die Lebensqualität auswirkt (Elliott *et al.*, 2005; Thompson und Duncan, 2005). Deshalb ist es wichtig, frühzeitig ergänzende Therapien bzw. Therapiealternativen in Erwägung zu ziehen. Ist die Durchführung der ketogenen Diät und der Epilepsiechirurgie als Therapieoptionen nicht indiziert oder erfolglos, stellt die Vagusnervstimulation (VNS) seit der Zulassung 1994 in Europa ein ergänzendes Therapieverfahren bei pharmakoresistenter Epilepsie dar. In den bisherigen Studien zur VNS bei Kindern lag der Fokus vorwiegend auf der Entwicklung der Anfallsfrequenz nach der Implantation. Dabei wurde nur unzureichend auf andere Aspekte der VNS eingegangen, insbesondere den Langzeiteffekt und das Wohlergehen der Kinder im Rahmen dieser Therapiemethode.

### **1.1 Definition der pharmakoresistenten Epilepsie**

Der Begriff der pharmakoresistenten Epilepsie wurde bisher sehr unterschiedlich interpretiert und lange Zeit existierte keine einheitliche Definition. Somit war die Diagnosestellung zum größten Teil Ermessenssache des behandelnden Arztes.

In der Literatur zu diesem Thema sind stark differierende Prozentzahlen angegeben. Berg und Kelly wandten 2006 in einer prospektiven Studie sechs zu

der Zeit gängige Definitionen von Pharmakoresistenz bei 613 Kindern mit neu diagnostizierter Epilepsie an. Dabei ergaben sich Raten zwischen 9% und 24% (Berg und Kelly, 2006).

Um dieser Interpretationsvielfalt ein Ende zu setzen hat die „International League Against Epilepsy“ (ILAE) 2009 eine Task Force beauftragt, eine Konsensdefinition der pharmakoresistenten Epilepsie zu erarbeiten. Die neue Definition weist vor allem eine Parallele zu den meisten in der Literatur beschriebenen vorherigen auf: das Versagen von zwei adäquaten Antiepileptika.

Das Gerüst der Neudefinition basiert auf zwei hierarchischen Ebenen. Ebene 1 bildet ein allgemeines Schema zur Kategorisierung des Behandlungsergebnisses jeder durchgeführten Therapie, wobei zwischen Anfallsfreiheit und Therapieversagen unterschieden wird. Anfallsfreiheit ist definiert als das vollkommene Ausbleiben von Anfällen über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten oder von minimal der dreifachen Dauer des längsten interiktalen Intervalls vor Durchführung einer neuen Intervention. Zudem müssen als Voraussetzung zur möglichst objektiven Kategorisierung des Behandlungseffekts festgelegte Minimalinformationen vorliegen, wie z. B. die Art der Therapie oder die Behandlungsdauer.

Ebene 1 bildet die Basis für Ebene 2, auf der die pharmakoresistente Epilepsie als das Versagen von zwei angemessenen und adäquat eingesetzten Antikonvulsiva in Mono- oder Kombinationstherapie definiert ist. Angemessen und adäquat verlangt dabei den bestimmungsgemäßen Einsatz eines Antikonvulsivums mit durch Studien belegter Wirksamkeit bei der vorliegenden Anfallsart. Dabei muss die Anwendung in einer individuell ausreichend hohen Dosis über eine ausreichend lange Zeit erfolgt sein.

Die einheitliche Definition soll zur Verbesserung der Patientenversorgung und Förderung der klinischen Forschung beitragen. So identifizierte therapieschwierige Patienten sollen frühzeitig an einen Spezialisten überwiesen werden und eine weitergehende Diagnostik erhalten, auf der dann eine Optimierung der antikonvulsiven Medikation und gegebenenfalls eine Evaluation der Eignung für einen epilepsiechirurgischen Eingriff oder die Implantation eines Vagusnervstimulators aufbaut (Blaeser-Kiel, 2010; Kwan *et al.*, 2010; Kwan und Brodie, 2010).

## **1.2 Pathomechanismus der pharmakoresistenten Epilepsie**

Der Pathomechanismus der Pharmakoresistenz ist weitgehend unbekannt, wodurch die Entwicklung von neuen therapeutischen Strategien erschwert wird. Es wird vermutet, dass es sich um einen komplexen multifaktoriellen Prozess handelt (Kwan und Brodie, 2002; Remy und Beck, 2006; Schmidt und Loscher, 2009).

In den vergangenen Jahren wurden vor allem folgende Theorien zu den zugrunde liegenden Resistenzmechanismen formuliert:

### *Multidrug-Transporter-Hypothese*

Um in das Gehirn zu gelangen, müssen pharmakologische Wirkstoffe die Blut-Hirn-Schranke passieren, welche eine natürliche Barriere des Gehirns darstellt. An dieser Barrierefunktion sind unter anderem sogenannte Effluxtransporter beteiligt, welche energieabhängig unter Verbrauch von Adenosintriphosphat lipophile Substanzen zurück in das Blut transportieren. Dadurch wird eine Akkumulation potentiell toxischer Substanzen verhindert.

Bei pharmakoresistenten Epilepsiepatienten konnte eine Überexpression dieser Effluxtransporter nachgewiesen werden. Die Konsequenz ist, dass die Penetration der Antiepileptika durch die Blut-Hirn-Schranke limitiert ist. Somit sind die intraparenchymalen Antiepileptikakonzentrationen trotz ausreichender Serumspiegel zu gering, um eine antiepileptische Wirkung am Zielort im Gehirn zu erzeugen (Kwan und Brodie, 2005; Loscher, 2007).

### *Drug-Target-Hypothese*

Nach Eindringen in das ZNS-Parenchym müssen die Antiepileptika an Zielmoleküle binden, um die gewünschte Wirkung zu entfalten. In der Epilepsitherapie handelt es sich bei der Mehrzahl dieser Zielstrukturen um Neurotransmitterrezeptoren oder spannungsabhängige Ionenkanäle. Sie bestehen aus verschiedenen Proteinuntereinheiten, welche ihnen ihre spezifischen physiologischen Eigenschaften geben. Es gibt Hinweise, dass wiederholte Anfälle Veränderungen und funktionelle Umstrukturierungen an den Proteinuntereinheiten der Zielstrukturen hervorrufen können. Man vermutet, dass durch diese Modifikationen der Zielstrukturen, die sowohl angeboren als auch erworben sein

können, die pharmakodynamische Wirkung der Substanzen herabgesetzt oder gar vollständig verhindert wird (Remy und Beck, 2006; Stefan *et al.*, 2006) .

#### *Intrinsic-Severity-Hypothese*

Nach der von Rogawski und Johnson 2008 vorgestellten Hypothese der Intrinsic-Severity gibt es pathophysiologische und neurobiologische Faktoren (siehe auch Abschnitt 1.3), die einen erhöhten Schweregrad der Erkrankung bedingen, woraus letztlich eine Pharmakoresistenz resultiert (Rogawski und Johnson, 2008; Schmidt und Loscher, 2009).

### **1.3 Prognose der pharmakoresistenten Epilepsie**

Kwan und Brodie nahmen an, dass Patienten mit vielen Anfällen vor Behandlungsbeginn oder fehlender Anfallskontrolle bei Einsatz der ersten beiden Antiepileptika als pharmakoresistent einzuordnen sind (Kwan und Brodie, 2000). Mehrere Studien demonstrieren aber, dass Pharmakoresistenz vor allem bei Kindern kein dauerhafter Zustand sein muss und ein Wechsel zwischen refraktären und responsiblen Phasen möglich ist. In einer finnischen Studie wurde der Krankheitsverlauf von 114 Patienten seit Epilepsiebeginn im Kindesalter im Mittel 37 Jahre lang verfolgt. Nur 16% der Patienten waren ab Behandlungsbeginn ohne Unterbrechung anfallsfrei, während 19% von Beginn an durchgängig pharmakoresistent waren. Bei den übrigen Patienten manifestierte sich erst später eine Remission mit einer mittleren Verzögerung von 9 Jahren oder zeichneten sich sowohl Phasen mit Remission als auch Phasen mit Anfällen ab (Sillanpää und Schmidt, 2006). In einer anderen Studie von Huttenlocher und Hapke mit einer Gruppe von 145 Kindern, die mindestens 2 Jahre therapierefraktär gegenüber Antiepileptika waren, waren nach 18 Jahren nur noch 25% der Kinder mit normaler Intelligenz therapierefraktär, im Vergleich zu 70% der Kinder mit mentaler Retardierung (Huttenlocher und Hapke, 1990). Eine prospektive Studie von Berg *et al.* mit 128 Kindern, bei denen die ersten beiden Antiepileptika nicht zur Anfallskontrolle führten, ergab nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 10 Jahren bei 38% eine einjährige und bei 22% eine dreijährige Remission zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (Berg *et al.*, 2009). Pharmakoresistenz muss also kein statischer, sondern kann auch ein dynamischer Prozess sein (Kwan *et al.*, 2010).

Dennoch gibt es bestimmte Faktoren, die bereits zu Beginn der Epilepsie einen Hinweis auf das Auftreten einer Pharmakoresistenz bei Kindern geben können.

Diskutierte Prädiktoren für Pharmakoresistenz sind (Ko und Holmes, 1999; Ohtsuka *et al.*, 2000; Chawla *et al.*, 2002; Kwong *et al.*, 2003; Oskoui *et al.*, 2005; Gururaj *et al.*, 2006; Ramos-Lizana *et al.*, 2009):

- frühkindlicher Epilepsiebeginn, besonders vor dem vollendeten ersten Lebensjahr
- hohe Anfallsfrequenz vor Therapiebeginn
- lokalisationsbezogene symptomatische Epilepsie mit zeitlicher Distanz zu einer früheren Hirnschädigung, vor allem nach perinatalen Hirnschädigungen
- strukturelle Läsionen in der Magnetresonanztomographie
- Neugeborenenanfälle
- ausgeprägte EEG-Veränderungen (fokale Entladungsmuster, diffuse Verlangsamung)
- rezurrenente Anfälle in den ersten bzw. zweiten 6 Monaten nach Therapiebeginn
- Entwicklungsverzögerung (mental und motorisch)
- vorausgegangener symptomatischer Status epilepticus

#### **1.4 Folgen der pharmakoresistenten Epilepsie**

Viele der von der pharmakoresistenten Epilepsie betroffenen Kinder weisen Verhaltensauffälligkeiten auf und sind in ihrer neurologischen Entwicklung beeinträchtigt (de Boer *et al.*, 2008). Die wiederkehrenden Anfälle und die Medikamentennebenwirkungen führen häufig zur Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten wie Gedächtnisdefiziten, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen. Dadurch ist die Teilnahme am Schulunterricht erschwert bzw. von Diskontinuität geprägt. Die soziale Isolation eines Großteils der Kinder, verursacht durch mangelndes Selbstwertgefühl oder ausgrenzendes Verhalten anderer, macht die Teilnahme an sozialen Aktivitäten schwierig. Zudem rufen die Unvorhersehbarkeit der Anfälle und der Kontrollverlust während eines Anfalls nicht selten Gefühle der Angst, Frustration und Depression hervor. Somit stellt die pharmakoresistente Epilepsie für die betroffenen Kinder und ihre Familien oft eine enorme emotionale und psychische Belastung dar und führt zu einer erheblichen

Beeinträchtigung der Lebensqualität (Davies *et al.*, 2003; Elliott *et al.*, 2005; Thompson und Duncan, 2005). Nicht zuletzt geht die Pharmakoresistenz mit erhöhten direkten und indirekten Kosten einher (Begley *et al.*, 2000).

## **1.5 Therapie der pharmakoresistenten Epilepsie**

Die medikamentöse Therapie ist nach wie vor die Therapie der ersten Wahl bei Epilepsien. Das Ziel der medikamentösen Behandlung ist Anfallsfreiheit bei möglichst geringen Nebenwirkungen. Doch ca. 10% bis 20% der Kinder sprechen auf eine Behandlung mit Antiepileptika nicht ausreichend an (Sillanpää und Schmidt, 2006; Geerts *et al.*, 2010). Eine prospektive Studie mit 470 Kindern und Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie ergab, dass 47% mit dem ersten Medikament und 14% mit dem zweiten oder dritten Medikament Anfallsfreiheit erreichten. Lediglich weitere 3% wurden mit einer Kombinationstherapie anfallsfrei (Kwan und Brodie, 2000). In einer Studie von Camfield und Camfield mit 417 Kindern zeigten 61% mit der ersten und 7% mit der zweiten Monotherapie eine Remission (Camfield und Camfield, 1996). Wenn durch zwei adäquate Monotherapien und eine Kombinationstherapie keine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden kann und wiederkehrende Anfälle oder Medikamentennebenwirkungen zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, sollte geprüft werden, ob andere Therapien in Frage kommen. Die ketogene Diät und die Epilepsiechirurgie stellen mögliche Therapieoptionen dar. Ist die Durchführung dieser nicht indiziert bzw. bleibt der Therapieerfolg nach Anwendung weiterhin aus, kann die VNS als ergänzende Behandlungsmethode in Erwägung gezogen werden ((Wheless und Maggio, 2002); siehe Abbildung 1, Seite 16).

### **1.5.1 Ketogene Diät**

Der Pädiater Geyelin beschrieb 1921 erstmals wissenschaftlich die Anfallsreduktion durch gezieltes Fasten bei schwer behandelbaren Epilepsien. Daraufhin entwickelte Wilder im gleichen Jahr eine Diät mit hohem Fett- und geringem Protein- und Kohlenhydratanteil, um bei Epilepsiepatienten eine Ketose herbeizuführen und dadurch den metabolischen Zustand des Fastens zu imitieren. Zu dieser Zeit standen nur Brom und Phenobarbital als Antiepileptika zur Verfügung. Mit der Einführung neuer Antiepileptika und dem Fortschritt der

Epilepsiechirurgie rückte die ketogene Diät zunehmend in den Hintergrund. In den 90er Jahren erlebte sie eine Renaissance und wird heute wieder in vielen Epilepsiezentren bei Versagen der medikamentösen Therapie oder bei fehlender Indikation für die Epilepsiechirurgie angewendet (Baumeister, 2004).

Der Wirkmechanismus der ketogenen Diät ist noch weitgehend ungeklärt. Vermutlich handelt es sich nicht um einen einzelnen Wirkmechanismus, sondern um eine Interaktion verschiedener Effekte, welche die Anfallsbereitschaft herabsetzen. Als Mechanismen werden Veränderungen der Neurotransmitter wie GABA, ein Anheben des Energieniveaus im Gehirn und eine Beeinflussung des extrazellulären Milieus diskutiert. Es bestehen auch Hinweise, dass die Ketonkörper selbst antikonvulsiv wirken (Freeman *et al.*, 2006; Hartman *et al.*, 2007).

Nachdem Ergebnisse von zahlreichen retro- und prospektiven Studien zur ketogenen Diät publiziert wurden, wurde die Wirksamkeit 2008 erstmalig in einer randomisierten kontrollierten Studie beschrieben. Von den insgesamt 145 Kindern mit therapieresistenter Epilepsie erhielten 73 für 3 Monate die ketogene Diät, 72 erst ab dem vierten Monat und wurden in der Zwischenzeit als Kontrollgruppe geführt. Nach 3 Monaten ging die Anfallshäufigkeit in der Interventionsgruppe um 38% zurück, während sie in der Kontrollgruppe um 38% anstieg. Unter der ketogenen Diät war bei 38% eine Reduktion der Anfälle um mehr als 50% zu verzeichnen, dagegen nur bei 6% der Kontrollgruppe. 7% der Interventionsgruppe wiesen eine Anfallsreduktion um mehr als 90% auf (versus 0% in der Kontrollgruppe) (Neal *et al.*, 2008). Neben der antikonvulsiven Wirkung wurden auch positive Effekte auf Konzentration, Aufmerksamkeit, Sozialverhalten und Entwicklung berichtet (Baumeister, 2004).

Grundsätzlich kann jeder Epilepsiepatient unabhängig von Alter, Ätiologie, Anfallsform und bisheriger Medikation auf die ketogene Diät ansprechen. Therapie der Wahl ist sie beim Glukose-1-Transporter-Defekt sowie beim Pyruvatdehydrogenasemangel, da dem Gehirn in beiden Fällen nur über die Ketonkörper ausreichend Energie zur Verfügung gestellt werden kann (Baumeister, 2004).

Bei Ansprechen wird die ketogene Diät zwei bis drei Jahre fortgeführt und anschließend im Verlauf eines Jahres ausgeschlichen. Ein erfolgloser Versuch sollte nach drei Monaten abgebrochen werden (Baumeister, 2004).

In der Regel wird sie gut toleriert, ist aber auch mit Nebenwirkungen verbunden. Zu Therapiebeginn können unter anderem Erbrechen, Obstipation, Appetitminderung, Dehydratation und Hypoglykämien auftreten. Zudem kann es im Verlauf zu Wachstumsstörungen, Nierensteinen, Mangelerscheinungen, sowie Hypercholesterinämien kommen (Freeman *et al.*, 2006). Deshalb erfordert die ketogene Diät engmaschige Kontrollen des Wachstums und der Stoffwechsellage. Insgesamt stellt die ketogene Diät eine wirksame non-invasive Therapieoption bei pharmakoresistenter Epilepsie dar. Sie sollte allerdings nur in erfahrenen Zentren angewendet werden und bedarf zusätzlich eines hohen Maßes an Aufwand und Compliance bei Eltern und Kind. Vor allem bei älteren Kindern kann die Durchführung aufgrund von mangelnder Bereitschaft erschwert sein (Baumeister, 2004).

### **1.5.2 Epilepsiechirurgie**

Für einen epilepsiechirurgischen Eingriff kommen solche Patienten in Frage, die an einer pharmakoresistenten fokalen Epilepsie leiden und dadurch in ihrer Lebensqualität deutlich eingeschränkt sind. Das Ziel der Epilepsiechirurgie ist Anfallsfreiheit durch die vollständige Resektion des epileptogenen Herdes, ohne dass neue inakzeptable neurologische Defizite entstehen. In einigen Fällen wird jedoch lediglich eine verbesserte Anfallskontrolle durch Diskonnektion angestrebt, indem die Nervenbahnen unterbrochen werden, über die sich die epileptische Aktivität ausbreitet. Zudem sollen durch die Operation medikamentöse Nebenwirkungen minimiert und die Lebensqualität verbessert werden. Voraussetzung für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ist eine sorgfältige prächirurgische Diagnostik, um das für die Anfälle verantwortliche Gewebe präzise zu lokalisieren und die individuellen Risiken der Operation abzuschätzen. Die wichtigsten diagnostischen Untersuchungsmethoden stellen dabei das Oberflächen-EEG, das Langzeit-Video-EEG, die Magnetresonanztomographie (MRT), die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT), die Positronenemissionstomographie (PET) sowie die neuropsychologische Untersuchung dar. Bei Bedarf können weitere non-invasive und auch invasive Verfahren wie z. B. die EEG-Ableitung mittels Tiefenelektroden angewendet werden (Siemes, 2009). Anfallsfreiheit wird bei 40% bis 87% der operierten Kinder erreicht (Cross, 2002; Cossu *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2008). Zudem wird durch den

Eingriff vor allem bei jungen Kindern häufig ein Zugewinn in der Weiterentwicklung möglich gemacht (Loddenkemper *et al.*, 2007). Der Grund dafür kann sowohl in der Plastizität des kindlichen Gehirns als auch im Sistieren der sich auf die Entwicklung negativ auswirkenden Anfälle liegen. Allerdings sind nur ca. 12% der Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie geeignete Kandidaten für die Epilepsiechirurgie (Baumgartner, 2009), da sie lediglich bei fokalen Epilepsien als Therapieform in Betracht kommt. Zudem hängt die Durchführung von den möglichen negativen neurologischen und neuropsychologischen Folgen ab, so dass die negativen Auswirkungen einer Operation gegen die Aussicht auf Anfallsfreiheit bei jedem Patienten individuell abgewogen werden müssen (Siemes, 2009).

### **1.5.3 Tiefe Hirnstimulation und andere Hirnstimulationsmethoden**

Eine neue Option für die Behandlung therapierefraktärer Epilepsien ist die tiefe Hirnstimulation (DBS, engl.: deep brain stimulation) bestimmter Hirnregionen. Die regelmäßige Stimulation des Nucleus anterior des Thalamus stellt seit Abschluss einer internationalen Studie im August 2010 eine in Europa zugelassene Methode dar (Fisher *et al.*, 2010). Ein weiteres Verfahren ist die Hirnstimulation durch einen responsiven Neurostimulator (RNS). Dabei wird das EEG kontinuierlich analysiert und bei Registrierung eines elektrographischen Anfalls ein elektrischer Reiz ausgelöst. Zur Zeit wird eine randomisierte, doppelverblindete Pivotstudie durchgeführt, um die Sicherheit und Effektivität des RNS-Systems zu untersuchen (Skarpaas und Morrell, 2009). Als non-invasive Stimulationsmethoden stehen die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS, engl.: transcranial direct current stimulation) derzeit noch im Mittelpunkt der Forschung. Sie sollen durch Verminderung der neuronalen Erregbarkeit antiepileptisch wirken (Nitsche und Paulus, 2009).

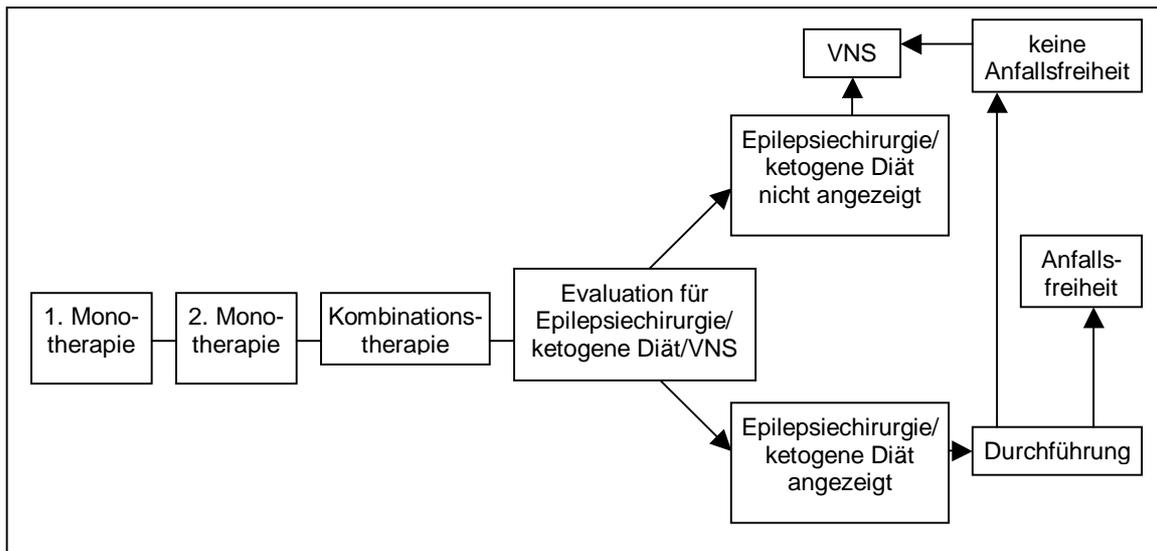


Abbildung 1: Antiepileptische Behandlungsstrategie (modifiziert nach Wheless und Maggio, 2002)

### 1.5.4 Die Vagusnervstimulation

Bei der Vagusnervstimulation sendet das Gerät regelmäßige elektrische Impulse über den Nervus vagus an das Gehirn.

#### 1.5.4.1 Technische Grundlagen

Das Implantat besteht aus einem Impulsgenerator, der ähnlich einem Herzschrittmacher in einer subkutanen Tasche links unter der Klavikula platziert wird, sowie einem Kabel mit zwei bipolaren Elektroden, welche helikal um den N. vagus gelegt werden (siehe Abbildungen 2, 3 und 4, Seite 16 ff). Der neueste verfügbare Stimulator (Modell 104) wiegt 17g bei einem Durchmesser von 45mm und einer Tiefe von 6,9mm. Die Operation erfolgt meist in Allgemeinnarkose und dauert normalerweise ein bis zwei Stunden. Intraoperativ wird zur Prüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts sowie zum Ausschluss einer durch den erhöhten Vagustonus hervorgerufenen Bradykardie ein Systemdiagnostetest durchgeführt. Normalerweise wird die Stimulation zwei Wochen nach der Implantation mit einer Stromstärke von 0,25mA begonnen und nachfolgend schrittweise bis maximal 3,5mA auf den hinsichtlich der Nebenwirkungen und des Therapieerfolgs optimalen Wert erhöht. Dabei werden Stromstärken zwischen 1mA bis 2mA am



Abbildung 2: Nachbildung des N. vagus mit den Spiralelektroden und einem Befestigungs-draht

häufigsten verwendet. Die Standardeinstellungen der übrigen Stimulationsparameter bestehen in einer Stimulationsfrequenz von 20Hz bis 30Hz, einer Pulsweite von 250 $\mu$ s bis 500 $\mu$ s, einer Stimulationsdauer von 30s und einer Stimulationspause von 5min. Bei mangelnder Effektivität kann der sogenannte Rapid-Cycle-Modus angewendet werden, bei dem die Stimulationsdauer auf 7s und die Pausenlänge auf 30s verkürzt werden. Die Einstellung der Stimulationsparameter wird



Abbildung 3:  
Der Impulsgenerator vom Typ 102  
mit Kabel

non-invasiv radiotelemetrisch durchgeführt. Neben der regelmäßigen Stimulation können der Patient und die Angehörigen mit einem Handmagneten transkutan eine zusätzliche Stimulationsphase auslösen, um bei Verspüren einer Aura Anfälle zu verhindern oder während eines Anfalls den Verlauf abzukürzen oder abzuschwächen. Der Generator wird durch eine Lithiumbatterie versorgt, deren Lebensdauer abhängig von den gewählten Stimulationsparametern 5 bis 10 Jahre beträgt. Die Durchführung einer MRT ist unter Ausschalten des Geräts mit einem Magnetfeld von 1,5 oder 3,0 Tesla möglich. Es kann jedoch lediglich eine MRT des Kopfes und der unteren Extremitäten erfolgen, wobei die Anwendung einer Sender- und Empfängerspule notwendig ist (Cyberonics, 2009; Jobst, 2010; Cyberonics, 2011).

#### 1.5.4.2 Anatomische Grundlagen und Wirkmechanismus

Der zervikale Anteil des N. vagus führt zu 80% afferente Fasern (Agostoni *et al.*, 1957). Dadurch lassen sich die zerebralen Auswirkungen durch Stimulation des peripheren N. vagus erklären. Obwohl der Nerv zu 20% Efferenzen enthält, kommt es bei der VNS im Regelfall nicht zu somatischen Nebenwirkungen. Das kann zwei Gründe haben. Zum einen sind die Innervationsgebiete der Nn. vagi am Herzen nicht seitengleich. Während der rechte N. vagus den Sinusknoten parasympathisch innerviert, versorgt der linke Nerv mit insgesamt weniger efferenten Fasern den AV-Knoten (Trepel, 2004). Um die Wahrscheinlichkeit für eine Bradykardie gering zu halten, wird der Stimulator normalerweise am linken N. vagus implantiert. Zum anderen kann die Faserzusammensetzung des N. vagus ein Grund für die geringen Nebenwirkungen des VNS sein. Der N. vagus

besteht aus A-, B- und C-Fasern. Das nahezu vollständige Ausbleiben von parasympathischen viszerale Wirkungen des VNS lässt vermuten, dass die VNS selektiv die afferenten A- und B-Fasern reizt, die eine niedrigere Erregungsschwelle als die dünneren, unmyelinisierten C-Fasern aufweisen (Henry, 2002). In einer Studie von Krahl et al. wurden die C-Fasern des N. vagus bei Ratten gezielt durch eine Capsicaininjektion zerstört. Es zeigte sich kein Unterschied in der antikonvulsiven Wirkung der VNS bei diesen Ratten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit intakten C-Fasern (Krahl *et al.*, 2001).

Der genaue antikonvulsive Wirkmechanismus der VNS ist bis heute nicht bekannt. Der N. vagus hat Projektionen zum Nucleus tractus solitarii (NTS), zum Nucleus spinalis nervi vagi, zur medialen Formatio reticularis, zur Area postrema, zum Nucleus dorsalis nervi vagi sowie zum Nucleus ambiguus, welche in der Medulla oblongata lokalisiert sind. Eine entscheidende Rolle scheint dabei dem in der dorsalen Medulla oblongata gelegenen Nucleus tractus solitarii zuzukommen, der bilateral einen Großteil der vagalen Afferenzen erhält. Der NTS empfängt somatische und viszerosensorische

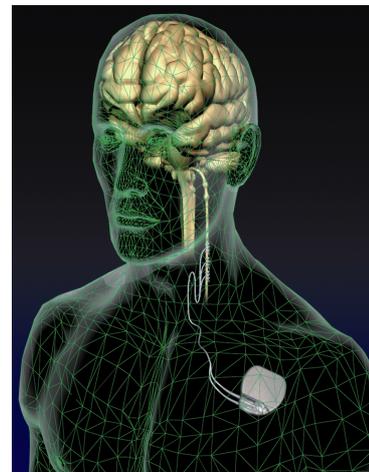


Abbildung 4: Das Gerät sendet elektrische Impulse über den N. vagus an das Gehirn

Afferenzen sowie diverse Projektionen aus anderen Hirnregionen, verarbeitet eingehende Informationen und generiert motorische und autonome Impulse („Gehirn im Gehirn“) (Henry, 2002). Es wird angenommen, dass er die elektrischen Reize der VNS zu zentralen antiepileptischen Schaltstellen weiterleitet (Fornai *et al.*, 2011).

Möglicherweise sind die Projektionen des NTS zum Locus coeruleus, einem Kerngebiet in der Pons, sowie zu den Raphekernen, welche im gesamten Hirnstamm verteilt liegen, von besonderer Bedeutung. So demonstrierten Krahl et al., dass eine Läsion des Locus coeruleus bei Ratten zu einer Minderung der antikonvulsiven Effekte der VNS führte (Krahl *et al.*, 1998). Der Locus coeruleus vermittelt weitreichende Innervationen des gesamten Kortex, des limbischen Systems, des Rückenmarks sowie zahlreicher anderer Hirnstrukturen. Da der NTS mit dem Locus coeruleus über inhibitorische und exzitatorische Bahnen in

Verbindung steht, kann die VNS auf den Locus coeruleus einen inhibitorischen, exzitatorischen oder neutralen Effekt haben (Henry, 2002).

Von den Raphekernen gehen ebenfalls Projektionen in den gesamten Kortex, in das Rückenmark sowie in das limbische System. Durch seine Projektionen zum Corpus amygdaloideum hat der NTS weitere Verbindungen zum limbischen System, von dem oft komplex-partielle Anfälle ausgehen (Henry, 2002).

Der Locus coeruleus und die Raphekerne sind vor allem aufgrund ihrer Neurotransmitter von entscheidender Bedeutung für den Wirkmechanismus der VNS. Der Locus coeruleus stellt den Großteil des Norepinephrins und die Raphekerne des Serotonins im Gehirn. Neben anderen Effekten haben diese beiden Transmitter eine antikonvulsive Wirkung (Henry, 2002; Trepel, 2004; Fornai *et al.*, 2011).

Wahrscheinlich hat die VNS auch Einfluss auf den Neurotransmitter GABA. So fanden Neese *et al.*, dass die VNS bei Ratten nach einer experimentell induzierten Hirnschädigung die kortikalen GABAergen Zellen vor dem Zelltod schützt (Neese *et al.*, 2007). Eine SPECT-Untersuchung von Patienten vor und ein Jahr nach der VNS-Implantation zeigte eine Normalisierung der GABA-Rezeptordichte bei den Patienten mit eindeutigem Ansprechen auf die VNS (Marrosu *et al.*, 2003).

Eine andere SPECT-Studie untersuchte Änderungen des zerebralen Blutflusses durch die VNS bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie. Dabei korrelierten eine kurzfristige limbische Hyperperfusion und eine langfristige thalamische Hypoperfusion mit dem positiven klinischen Effekt der VNS (Vonck *et al.*, 2008).

#### **1.5.4.3 Wirksamkeit der VNS**

Erstmals wurde ein Vagusnervstimulator beim Menschen zur Behandlung therapierefraktärer Epilepsien 1988 im Rahmen einer klinischen Pilotstudie implantiert (Penry und Dean, 1990). Die Zulassung erfolgte 1994 in Europa bzw. 1997 in den USA durch die „Food and Drug Administration“ (FDA) als ergänzende Behandlung pharmakoresistenter komplex-partieller Anfälle bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahren (Schachter und Schmidt, 2003). Weltweit wurde das Gerät bisher bei mehr als 60.000 Epilepsiepatienten eingesetzt (Englot *et al.*, 2011).

In den beiden multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten Doppelblindstudien E03 und E05 konnte eine signifikante Anfallsreduktion bei Patienten mit fokalen und komplex-fokalen Anfällen durch die VNS nachgewiesen werden.

Eine Gruppe mit hoher Stimulation (Stromstärke 0,25mA bis 3,5mA, Stimulationsfrequenz 30Hz, Pulsweite 500µs, Stimulationsdauer 30s, Stimulationspause 5min) wurde mit einer Gruppe mit geringer Stimulation (Stimulationsfrequenz 1Hz, Pulsweite 130µs, Stimulationsdauer 30s, Stimulationspause 180min) verglichen. Da die Stimulation für die Patienten spürbar ist, gab es bei dieser Studie eine aktive Kontrollgruppe, bei der die Stromstärke anfangs einmalig bis zu der für den Patienten wahrnehmbaren Intensität eingestellt wurde. Die Patienten mit der therapeutischen hohen Stimulation erreichten nach einer dreimonatigen Behandlungsdauer eine mittlere Anfallsreduktion von 24,5% (E03) bzw. 28% (E05); die Kontrollgruppe mit geringerer Stimulation dagegen nur eine von 6,1% (E03) bzw. 15% (E05). 31% der Patienten der Hochstimulationsgruppe waren sogenannte Responder (Anfallsreduktion  $\geq 50\%$ ; (Cramer *et al.*, 2000)), dagegen nur 13% der Gruppe mit geringerer Stimulation (The VNS Study Group, 1995; Handforth *et al.*, 1998). In der E04-Studie wurde die Wirksamkeit der VNS bei generalisierten Epilepsien untersucht. 11 der 24 Patienten zeigten eine Anfallsreduktion von mindestens 50%, wobei die mittlere Anfallsreduktion bei 46% lag (Labar *et al.*, 1999). Über den Langzeiteffekt der VNS wurde in sich anschließenden offenen Langzeitstudien berichtet. Nach 3 Monaten zeichnete sich eine Responderrate von 23% bis 34%, nach einem Jahr eine von 35% bis 37% und nach 2 und 3 Jahren jeweils eine von 43% ab (Morris und Mueller, 1999; DeGiorgio *et al.*, 2000). Anfallsfreiheit wird nur in sehr seltenen Fällen erreicht.

Auch nach einer erfolglosen epilepsiechirurgischen Behandlung können Patienten von der VNS profitieren. Amar *et al.* untersuchten 921 Patienten, die durch einen epilepsiechirurgischen Eingriff keine Anfallsfreiheit erreichten und im Anschluss eine VNS-Therapie erhielten. Nach 24 Monaten waren 51% dieser Patienten Responder. In der Vergleichsgruppe mit 3822 Patienten ohne Epilepsiechirurgie war die Responderrate mit 67% etwas höher (Amar *et al.*, 2004).

Neben pharmakoresistenten Epilepsien wurde die VNS 2005 auch als ergänzende Therapie bei Patienten mit therapierefraktären Depressionen zugelassen, die auf die Anwendung von mindestens vier adäquaten Medikamenten und/oder die Elektrokrampftherapie nicht ausreichend ansprechen. Die Wirksamkeit bei Angst- und Essstörungen, Morbus Alzheimer und Migräne wird gegenwärtig noch erforscht (Groves und Brown, 2005; Beekwilder und Beems, 2010).

### *Wirksamkeit bei Kindern*

Die VNS wird seit Ende der 90er Jahre zulassungsüberschreitend auch zur Behandlung von Epilepsien bei Kindern unter 12 Jahren eingesetzt. Bisher wurden ausschließlich Ergebnisse aus offenen, unkontrollierten und überwiegend retrospektiven Studien mit zum großen Teil geringen und inhomogenen Fallzahlen bei den Nachbeobachtungen publiziert, in denen die Responderraten stark differieren. Eine der ersten größeren Studien von Murphy mit 60 Kindern im Alter von 3 ½ bis 18 Jahren zeigte nach einem Jahr eine Anfallsreduktion um mehr als die Hälfte bei 29,4% der Patienten (Murphy, 1999). Benifla et al. fanden bei 41 Kindern im Alter von 3 ½ bis 19 Jahren im Mittel 31 Monate nach Implantation eine Responderrate von 42,5% (Benifla et al., 2006b). In Patwardhans Studie mit 38 Kindern waren nach einer Beobachtungszeit von 12 bis 18 Monaten 68% der Kinder Responder (Patwardhan et al., 2000). In mehreren Untersuchungen wird der Effekt einer Wirkungssteigerung mit längerer Nachbeobachtungszeit beschrieben (Murphy, 1999; Rychlicki et al., 2006). So stieg die Responderrate in einer Studie von Arhan et al. mit 24 Kindern von 12,5% nach 6 Monaten, auf 15% nach einem Jahr, 25% nach 2 Jahren, 36,4% nach 3 Jahren und 50% nach 4 Jahren an (Arhan et al., 2010). In anderen Studien wurde nach längerer Therapie ein Plateau erreicht (Helmers et al., 2001; Ghaemi et al., 2010).

Bisher existiert kein eindeutiges Profil der Kinder, die auf die VNS ansprechen. Sie kann bei allen Anfallsformen und Epilepsiesyndromen wirksam sein. Dennoch wird sie in einer Studie von Helmerts et al. bei den 43 Kindern mit Lennox-Gastaut-Syndrom als besonders wirksam beschrieben, von denen nach 6 Monaten mehr als ein Drittel eine Reduktion der Anfallsfrequenz über 75% erreichte (Helmerts et al., 2001). Auch andere Studien bestätigen diese positiven Ergebnisse bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom mit Responderraten von 21% bis 78 % (Frost et al., 2001; Aldenkamp et al., 2002; Buoni et al., 2004; Majoie et al., 2005; Shahwan et al., 2009). Zudem erwies sich die VNS als effektive Behandlungsmethode bei Kindern mit tuberöser Sklerose, wobei die resektive Epilepsiechirurgie allerdings bessere Ergebnisse erzielte als die VNS (Parain et al., 2001).

Unabhängig von dem antikonvulsiven Effekt scheint die VNS bei Kindern mit therapierefraktärer Epilepsie die Lebensqualität günstig zu beeinflussen. Dieser Aspekt wurde in den bisherigen pädiatrischen Studien vor allem anhand von

Veränderungen des Alltagsbefindens wie der Stimmung oder des Verhaltens untersucht, wobei die Nachbeobachtungszeiten meist sehr kurz waren (Aldenkamp *et al.*, 2001; Hallböök *et al.*, 2005).

## **1.6 Zielsetzung und Fragestellung**

### **Zielsetzung**

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 75 Kindern mit pharmakoresistenter Epilepsie, denen ein Vagusnervstimulator implantiert wurde, retrospektiv ausgewertet.

Da die Beobachtungszeit in den bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten zur VNS bei Kindern oft sehr kurz ist oder die Fallzahlen bei längerer Nachbeobachtung nur gering sind, liegt der Fokus dieser Studie auf dem Langzeiteffekt der VNS. Klinisch besteht der Eindruck, dass ein Großteil der Eltern trotz unzureichender Anfallskontrolle nach der Implantation insgesamt sehr zufrieden mit der VNS als ergänzende Therapiemethode für das Kind ist und sich nach Ende der Batterielaufzeit des Stimulators für eine Reimplantation entscheidet. Aus diesem Grund werden in dieser Arbeit neben den Effekten der VNS auf die Anfallskontrolle zusätzlich die Auswirkungen auf das soziale und seelische Wohlbefinden der Kinder untersucht. In diesem Zusammenhang werden die Lebensqualität, die längste anfallsfreie Zeit, die Nebenwirkungen, die Medikation sowie die Anzahl der Krankenhausaufenthalte und der Status epilepticus näher betrachtet. Des Weiteren soll geprüft werden, ob der Therapieerfolg von bestimmten Faktoren abhängt.

### **Fragestellung**

Mit der vorliegenden Studie sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- (1) Wie ist der Langzeiteffekt der VNS auf die Anfallskontrolle 3 bis 12 Jahre nach der Implantation?
- (2) Welche Auswirkungen hat die VNS auf das seelische und soziale Wohlbefinden?
- (3) Gibt es Faktoren, welche die Therapieresponse beeinflussen?

## **2 Methodik**

Für die Studie liegt ein positives Votum der lokalen Ethikkommission vor (Nr. 10 -151 vom 01.09.2010).

### **2.1 Die E-102-Studie**

Die vorliegende Untersuchung erfolgte im Rahmen der internationalen multizentrischen retrospektiven Studie E-102 des Unternehmens Cyberonics Inc. (Houston, Texas, USA). Von insgesamt 11 europäischen Ländern, die sich an dieser Studie beteiligten, war Lübeck der einzige Standort in Deutschland.

Die zentrale Fragestellung der E-102 Studie war die Anfallsfrequenz des prädominanten Anfallstyps 1 Jahr nach der Implantation im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt 3 Monate vor der Implantation. Abweichend von dieser Studie wurden bei der vorliegenden Arbeit zusätzliche Parameter erhoben sowie das Einschlusskriterium Alter auf jünger als 22 Jahre erweitert.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Die Studie basiert auf den Datensätzen von 75 Patienten, denen im Zeitraum vom 11. Januar 1999 bis zum 02. April 2009 ein Vagusnervstimulator bei pharmakoresistenter Epilepsie implantiert wurde. Davon wurden 67 Patienten in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, und 8 Patienten in kooperierenden deutschen Kliniken operiert. Vor der Implantation fanden bei allen Patienten eine ausgiebige Epilepsiediagnostik inklusive EEG-Monitoring und MRT sowie die Abklärung der Eignung für einen epilepsiechirurgischen Eingriff statt.

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein:

- Implantation des Stimulators zur Therapie einer pharmakoresistenten Epilepsie
- Alter bei Implantation jünger als 22 Jahre
- Vorliegen der Anfallsfrequenz des prädominanten Anfallstyps 3 Monate vor sowie mindestens 1 Jahr nach der Implantation
- Vorhandensein einer ausreichenden Dokumentation

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss von der Studie:

- Therapie mit Medikamenten in klinischer Prüfung nach Implantation
- epilepsiechirurgische Intervention innerhalb des ersten Jahres nach Implantation

### **2.3 Im- und Explantation**

Bei allen Patienten wurde ein Vagusnervstimulator der Firma Cyberonics (Neurocybernetic Prosthesis System™, Cyberonics, Inc., Houston, Texas USA) implantiert. Dabei handelte es sich um Pulsgeneratoren vom Typ 100 bis 103. Am Universitätsklinikum Lübeck wird bereits intraoperativ mit der Stimulation begonnen, um durch die frühzeitige Stimulation während des Aufwachens aus der Narkose den Gewöhnungsprozess für den Patienten zu erleichtern. Bis jetzt wurde diese Vorgehensweise von den Patienten sehr gut toleriert. Zu Beginn erfolgten folgende Standardeinstellungen: Stromstärke 0,25mA, Pulsweite 500µsec, Stimulationsfrequenz 30Hz, Stimulationszeit 30s und Stimulationspause 5min. Danach wurde die Stromstärke während ambulanter Besuche anfangs in ca. 2- bis 4-wöchigen und später in mehrmonatigen Abständen um 0,25mA hochreguliert bzw. zusammen mit den übrigen Parametern je nach Therapieerfolg und vorhandenen Nebenwirkungen individuell angepasst. Die Magnetstromstärke war normalerweise um 0,25mA höher als die des Generators eingestellt; die Pulsweite der Zusatzstimulation betrug standardmäßig 500µsec und die Stimulationszeit 60s. Bei mangelndem Therapieerfolg kam bei einigen Patienten der Rapid-Cycle-Modus zur Anwendung, bei dem die Stimulation alle 30s für 7s erfolgte. Vor einer geplanten Explantation wegen Ineffektivität wurde der Stimulator 1 bis 3 Monate zuvor ausgeschaltet, um die mangelnde Wirksamkeit des Geräts sicher zu stellen.

### **2.4 Datenerhebung**

In der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin wurde in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurochirurgie eine laufende Liste über die Patienten mit Implantation eines Vagusnervstimulators geführt. Darunter befanden sich auch Patienten mit therapieresistenter Depression. Von den insgesamt 108 Patienten erfüllten 67 die Einschlusskriterien. Die 8 Patienten der kooperierenden Kliniken waren aufgrund der Teilnahme an einer anderen Studie bekannt. Zur Datenerhebung wurden

sowohl die stationären und ambulanten Patientenakten als auch die elektronisch gespeicherten Arztbriefe der Klinik gesichtet. Wenn ein elektronischer Behandlungskalender (z.B. EPI-Vista ®) vorhanden war, kam dieser bei der Datenerfassung ebenfalls zum Einsatz. Erfolgte die weitere Betreuung der Patienten nach der Implantation in einer anderen Klinik oder wurden die Patienten in einer kooperierenden Klinik implantiert, wurde Kontakt zu den behandelnden Ärzten aufgenommen oder die Datenerhebung vor Ort in der entsprechenden Klinik vorgenommen. Bei Explantation des Stimulators wurden die Daten bis zu dem Zeitpunkt erfasst, an dem das Gerät noch eingeschaltet war. Analog ging man bei einer epilepsiechirurgischen Operation nach Implantation vor.

Um den Datenschutz zu gewährleisten, wurden die Patientendaten bei der Datenerhebung direkt anonymisiert.

In Tabelle 1 sind die erhobenen Kenngrößen aufgeführt.

Tabelle 1: erhobene Parameter

<b>Persönliche Angaben zum Patienten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geschlecht</li> <li>- Alter bei Diagnosestellung</li> <li>- Alter bei Implantation</li> <li>- Epilepsieklassifikation und -ätiologie</li> <li>- mentale Retardierung (ja/nein)</li> <li>- motorische Entwicklungsstörung (ja/nein)</li> <li>- Verhaltensstörungen (ja/nein)</li> <li>- Sprachentwicklung (altersentsprechend, verzögert, keine)</li> <li>- Im- und Explantationen sowie Batterie- oder Kabelersatz</li> <li>- eingesetzte Medikamente vor Implantation</li> <li>- nicht-medikamentöse Therapien vor Implantation</li> <li>- Medikation 1 Woche vor Implantation</li> </ul>
<b>AZP* (3 Monate vor Implantation)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anfallsfrequenz des prädominanten und der anderen Anfallstypen</li> <li>- Anfallsdauer, Anfallsschwere und Schwere der postiktalen Beeinträchtigung des prädominanten Anfallstyps</li> <li>- Lebensqualität</li> <li>- längstes anfallsfreies Intervall in Tagen pro Monat</li> </ul>
<b>6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre nach Implantation und letzter NBZP*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anfallsfrequenz des prädominanten und der anderen Anfallstypen</li> <li>- Anfallsdauer, Anfallsschwere und Schwere der postiktalen Beeinträchtigung des prädominanten Anfallstyps</li> <li>- Magnetgebrauch, Vorhandensein eines Magneteffekts und Art des Magneteffekts</li> <li>- Höhe der Stromstärke**</li> <li>- Lebensqualität***</li> <li>- Medikation und nicht-medikamentöse Therapien***</li> <li>- längstes anfallsfreies Intervall in Tagen pro Monat***</li> </ul>
<b>von den NBZPen* zeitlich unabhängige Daten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nebenwirkungen</li> <li>- Krankenhausaufenthalte und Status epilepticus vor und nach Implantation</li> <li>- Anwendung und Therapieerfolg des Rapid-Cycle-Modus</li> </ul>

\* AZP = Ausgangszeitpunkt, NBZP = Nachbeobachtungszeitpunkt

\*\* Dieser Parameter wurde nur für den letzten NBZP erhoben.

\*\*\* Diese Parameter wurden nicht für das 6-Monats-Follow-up erhoben.

Im Folgenden werden die unabhängigen und abhängigen Variablen aufgeführt. Dabei bedürfen einige der in der Tabelle 1 (Seite 26) bereits genannten Parameter einer näheren Erläuterung.

## **2.5 Unabhängige Variablen**

### **Den Therapieerfolg beeinflussende Faktoren**

Um zu prüfen, ob die Therapieresponse von bestimmten Faktoren abhängt, wurden die Epilepsieklassifikation, die Ätiologie der Epilepsie, der Anfallstyp, das Alter bei Implantation und bei Diagnosestellung sowie die VNS-Einstellungen aufgezeichnet.

#### *Epilepsieklassifikation*

Die Zuordnung der Epilepsie erfolgte einer der folgenden drei Kategorien:

- läsionelle, symptomatische fokale oder sekundär generalisierte Epilepsie
- idiopathisches Epilepsiesyndrom einschließlich Stoffwechselerkrankung und Ionenkanalmutation
- Lennox-Gastaut-Syndrom

#### *Ätiologie der Epilepsie*

Die Einteilung der der Epilepsie zugrunde liegenden Ätiologie wurde nach den Vorgaben der „International League Against Epilepsy“ (ILAE, 2009) vorgenommen, bei denen zwischen genetischer, metabolischer/struktureller und unklarer Ätiologie unterschieden wird ([www.ilae.org](http://www.ilae.org)).

#### *Prädominanter Anfallstyp und andere Anfallstypen*

Da Epilepsiepatienten häufig nicht nur einen Anfallstyp aufweisen, wurde zwischen dem prädominanten Anfallstyp und den übrigen Anfallstypen unterschieden. Der prädominante Anfallstyp ist derjenige, der den Patienten im Alltagsleben am stärksten einschränkt, und ist damit nicht zwingend der Anfallstyp mit der höchsten Frequenz.

Die Änderungen der Anfallsfrequenz wurden für den prädominanten und jeden anderen Anfallstyp separat bestimmt. Die Einteilung der Anfälle nach dem Anfallstyp wurde nach einer modifizierten Klassifikation der ILAE vorgenommen

((www.ilae.org); siehe Tabelle 2). Dabei wurden die Sturzanfälle in dieser Studie gesondert aufgeführt, da sie in den meisten Fällen eine besonders hohe Belastung für den Betroffenen und seine Familie darstellen und es Hinweise gibt, dass die VNS bei diesem Anfallstyp sehr gute Therapieergebnisse erzielt (Abd-El-Barr *et al.*, 2010).

Tabelle 2: Klassifikation der Anfallstypen  
(modifiziert nach ILAE, 2009)

<b>fokale Anfälle</b> mit sekundärer Generalisierung ohne sekundäre Generalisierung
<b>generalisierte Anfälle</b> tonisch-klonische Anfälle Absencen myoklonische Anfälle klonische Anfälle tonische Anfälle atonische Anfälle Sturzanfälle (tonisch oder astatisch)
<b>nicht klassifizierbare Anfälle</b> Blick-Nick-Salaam-Anfälle

#### *Alter bei Implantation und Alter bei Diagnosestellung*

Aus diesen beiden Parametern ließ sich zudem die Dauer der Erkrankung bei der Implantation ermitteln.

#### *VNS-Einstellungen*

Die Stromstärke wurde für den letzten Nachbeobachtungszeitpunkt (NBZP) erfasst, weil davon ausgegangen werden kann, dass sie mit längerer Therapiedauer für den einzelnen Patienten optimal eingestellt worden ist. Die Erfassung der übrigen VNS-Einstellungen (Pulsweite, Stimulationsfrequenz, Stimulationszeit, Stimulationspause) blieb aus, da diese aus klinischer Erfahrung in nur seltenen Fällen variiert werden. Außerdem wurde geprüft, ob der Rapid-Cycle-Modus bis zum letzten NBZP zur Anwendung kam und folglich zur Reduktion der Anfallsfrequenz führte.

## 2.6 Abhängige Variablen

Es sollte der Langzeiteffekt der Vagusnervstimulation erfasst werden. Des Weiteren wurde der Einfluss der VNS auf das Wohlergehen des Patienten untersucht.

### 2.6.1 Langzeiteffekt der Vagusnervstimulation

Als Parameter für den Langzeiteffekt der VNS auf die Anfallskontrolle wurden die Anfallsfrequenz des prädominanten Anfallstyps und der anderen Anfallstypen, die Anfallsdauer, Anfallsschwere und Schwere der postiktalen Beeinträchtigung sowie der Magnetgebrauch und -effekt erhoben.

#### *Anfallsfrequenz*

Die Änderungen der Anfallsfrequenz wurden jeweils für den vorangegangenen Monat der Nachbeobachtungszeitpunkte im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt prozentual berechnet und anschließend einer der folgenden fünf Kategorien zugeordnet (modifiziert nach (Engel *et al.*, 1993)):

- Frequenzanstieg  $\geq 25\%$
- keine Frequenzänderung (Reduktion von  $\leq 24\%$  bis Anstieg  $\leq 24\%$ )
- Frequenzreduktion von  $\geq 25$  bis  $49\%$
- Frequenzreduktion von  $\geq 50$  bis  $99\%$
- Anfallsfreiheit

Bei Patienten mit einer Frequenzreduktion von mindestens  $50\%$  gegenüber dem Ausgangszeitpunkt spricht man von sog. Respondern (Cramer *et al.*, 2000).

#### *Anfallsdauer, Anfallsschwere und Schweregrad des postiktalen Zustandes*

Diese Parameter wurden jeweils in drei Kategorien aufgeteilt:

- Abnahme
- keine Änderung
- Zunahme

### *Magnetgebrauch und -effekt*

Es wurde festgehalten, ob der Magnet angewendet wurde und folglich einen Effekt hatte. Die Art des Magneteffekts wurde in fünf Kategorien gegliedert:

1. Aus einer Aura entwickelt sich kein vollständiger Anfall.
2. Der Anfall ist schwächer.
3. Der Anfall ist kürzer bzw. wird unterbrochen.
4. Die postiktale Erholungszeit ist kürzer.
5. Bei Anfallsserien: Die Anzahl der Anfälle in einer Serie nimmt ab.

### **2.6.2 Auswirkungen der Vagusnervstimulation auf das Wohlbefinden**

Um die Auswirkungen der VNS-Therapie auf das Wohlbefinden des Patienten zu bestimmen, wurden die Änderung der Lebensqualität, die längste anfallsfreie Zeit sowie die Krankenhausaufenthalte und die Status epileptici vor und nach der Implantation ermittelt. Zudem können die Medikation und die im Rahmen der Therapie auftretenden Nebenwirkungen einen Einfluss auf die Zufriedenheit des Patienten mit der Behandlung haben.

### *Lebensqualität*

Bezogen auf den Zustand vor der Implantation wurde die Veränderung der Lebensqualität hinsichtlich Vigilanz, Stimmung, Konzentration, verbaler Kommunikation, Energie, Schulleistungen, Gedächtnis sowie der Teilnahme an Alltagsaktivitäten jeweils einer der folgenden Kategorien zugeteilt:

- besser
- unverändert
- schlechter

Für die Erhebung dieser Parameter wurde sowohl auf die dokumentierten Angaben der Eltern als auch auf Berichte des Sozialpädiatrischen Zentrums, psychologische und entwicklungsdiagnostische Berichte zurückgegriffen.

### *Längste anfallsfreie Zeit*

Es wurde die längste anfallsfreie Zeit in Tagen pro Monat bei Zählung nur voller Tage aufgezeichnet. Bei komplett anfallsfreien Patienten wurde eine längste anfallsfreie Zeit von 30 Tagen dokumentiert.

### *Anzahl der Krankenhausaufenthalte und der Status epileptici vor und nach der Implantation*

Je nach Datenlage wurde die Anzahl der Krankenhausaufenthalte und der Status epileptici pro Jahr bis maximal 10 Jahre vor und nach der Implantation erfasst. Berücksichtigung fanden dabei lediglich Krankenhausaufenthalte, welche aufgrund einer Anfallshäufung erfolgten.

### *Medikation und nicht-medikamentöse Therapien*

Es wurden sowohl die Anzahl der Medikamente als auch die Änderung der Medikation bei den Nachbeobachtungszeitpunkten im Vergleich zu einer Woche präoperativ dokumentiert. Das Erfassen der Medikamentenänderung diente dabei als Kontrollvariable. Dosisänderungen, die auf Gewichtsveränderungen zurückzuführen waren, wurden nicht als Medikamentenänderung betrachtet. Die ketogene Diät sowie andere nicht-medikamentöse Therapien wie z. B. die Bestrahlung eines Tumors wurden separat erfasst.

### *Nebenwirkungen*

Aus klinischer Erfahrung treten eine Woche postoperativ im Rahmen des Gewöhnungsprozesses oft sehr kurz anhaltende Nebenwirkungen auf. Zudem hat sich gezeigt, dass Nebenwirkungen von einer Dauer bis zu 6 Wochen meist wieder sistieren, während solche von längerer Dauer dauerhaft fortbestehen. Daher wurden die Nebenwirkungen nach dem Zeitpunkt des Auftretens bzw. nach der Dauer in folgende Kategorien eingeteilt:

- postoperativ: Dauer bis zu 1 Woche nach Implantation
- transient: Dauer bis zu 6 Wochen
- permanent: Dauer über 6 Wochen

## **2.7 Zustandekommen der Patientenzahlen**

Da das Vorhandensein der Anfallsfrequenz für den prädominanten Anfallstyp 1 Jahr nach der Implantation ein Einschlusskriterium ist, existiert dieser Parameter für alle Patienten (n=75). Bei vorliegender Dokumentation wurden zusätzlich die Änderung der Anfallsfrequenz nach 6 Monaten sowie nach 2 Jahren erfasst. Die Parameter der letzten Nachbeobachtung wurden nur gesondert erhoben, wenn dieser Zeitpunkt nicht mit dem 1- oder 2-Jahres-NBZP übereinstimmte, d.h. wenn

er entweder zwischen 1 und 2 Jahren oder über 2 Jahre nach Implantation lag. Entsprechend der letzte NBZP dem 1- oder 2-Jahres-Follow-up, wurden diese Daten entsprechend für den letzten NBZP übernommen. Für jeden Patienten existiert also ein letzter NBZP (n=75).

Nur wenn Angaben zur Anfallsfrequenz des prädominanten Anfallstyps vorlagen, wurden auch die übrigen Parameter für den jeweiligen NBZP ermittelt. Da sich die Angaben dieser Parameter in den Unterlagen von Patient zu Patient in der Vollständigkeit stark unterschieden, ergaben sich für diese Parameter zu den einzelnen NBZPen differierende Patientenzahlen. Zudem konnten die Daten zur Anfallsdauer, Anfallsschwere, Schwere der postiktalen Beeinträchtigung und zum Magnetgebrauch bei anfallsfreien Patienten nicht erhoben werden, so dass die Patientenzahlen für diese Angaben ohnehin etwas geringer waren.

## 2.8 Statistische Auswertung

Alle Angaben wurden in eine Access-Datenbank (Microsoft® Access 2000) eingegeben und mit dem Statistikprogramm SPSS 17.0 für Windows ausgewertet. Zur Planung der Datenanalyse wurde die Beratung des Institutes für Sozialmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck (Herr Professor Katalinic, Frau Eisemann) eingeholt. Unabhängig von den gestellten Fragestellungen wurde die Stichprobe zunächst deskriptiv in Form von Häufigkeitstabellen und Grafiken beschrieben. Im Anschluss erfolgte die Darstellung der Ergebnisse der unter Abschnitt 1.6 aufgeführten Fragestellungen. Zur Bestimmung signifikanter Veränderungen der Responderraten zu den Nachbeobachtungszeitpunkten wurde der McNemar-Test angewendet. Um festzustellen, ob sich die Anzahl der Krankenhausaufenthalte und der Status epileptici nach der Implantation im Vergleich zu vor der Implantation verändert haben, wurde zunächst der Mittelwert der Krankenhausaufenthalte pro Jahr (analog für Status epileptici) mit folgender Gleichung berechnet:

$$\text{Mittelwert Krankenhausaufenthalte pro Jahr} = \frac{\text{Summe der Krankenhausaufenthalte}}{\text{Summe der Jahre}}$$

Mit den errechneten Mittelwerten wurde anschließend der t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt, welcher ebenfalls für den Vergleich der längsten anfallsfreien Zeit angewendet wurde.

Zur Ermittlung von signifikanten Faktoren bzw. Prädiktoren für eine Therapieresponse kamen der Chi-Quadrat-Test und die binär logistische Regression zum Einsatz. Wurden im Abschnitt 2.5 keine anderen Angaben gemacht, erfolgte die Auswertung dieser Parameter für den 1-Jahres- und den letzten NBZP, da für diese Zeitpunkte die Daten aller Patienten (n=75) vorlagen. Aufgrund der relativ kleinen Stichprobengröße musste beim Chi-Quadrat-Test in einigen Fällen auf den Fisher-Exakt-Test zurückgegriffen werden. Die Ergebnisse wurden bei  $p \leq 0,05$  als signifikant bewertet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 89 Akten in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Lübeck gesichtet. Die so retrospektiv ermittelte Anzahl von Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, belief sich auf 67. Zudem konnten die Daten von 8 Patienten aus kooperierenden Kliniken erhoben werden, so dass sich insgesamt ein Patientenkollektiv von  $n = 75$  ergab. In Tabelle 3 sind die soziodemographischen und klinischen Parameter der Patienten dargestellt.

Tabelle 3: Soziodemographische und klinische Parameter der 75 Patienten

Merkmal	Wert
Geschlecht n (%)	
- männlich	41 (54,7)
- weiblich	34 (45,3)
Alter zu Beginn der Anfälle	
- Mittelwert $\pm$ SD (Jahre)	2,3 $\pm$ 3,0
- Median (Jahre)	1,1
- Minimum – Maximum	1 Monat – 13,1 Jahre
Erkrankungsdauer vor Implantation	
- Mittelwert $\pm$ SD (Jahre)	8,5 $\pm$ 4,9
- Median (Jahre)	7,8
- Minimum - Maximum	6 Monate – 20,5 Jahre
Alter bei Implantation (Jahre)	
- Mittelwert $\pm$ SD	10,9 $\pm$ 4,9
- Median	10,4
- Minimum – Maximum	2,3 - 21,8
Alter bei Implantation n (%)	
- < 12 Jahre (zulassungsüberschreitende Anwendung)	43 (57,3)
- $\geq$ 12 Jahre	32 (42,7)
Anzahl der verabreichten Medikamente vor Implantation	
- Mittelwert $\pm$ SD	10,1 $\pm$ 3,6
- Median	10,0
- Minimum – Maximum	3 - 20
mentale Retardierung n (%)	72 (96,0)
motorische Entwicklungsverzögerung n (%)	64 (85,3)
Verhaltensstörung n (%)*	39 (52,0)
Sprachentwicklung n (%)**	
- verzögert	42 (56,0)
- nicht vorhanden	21 (28,0)

\* Bei 4 Patienten waren dazu keine Angaben vorhanden.

\*\* Bei 8 Patienten waren dazu keine Angaben vorhanden.

### *Nicht-medikamentöse Therapien vor der Implantation*

Neben der medikamentösen Behandlung (siehe Tabelle 3, Seite 34) erhielten 6 Patienten in der Zeit vor der Implantation eine ketogene Diät, welche jedoch aufgrund von fehlender Anfallskontrolle oder mangelnder Compliance eingestellt wurde. Während bei einem Patienten mit einem Hamartom als epileptogenen Fokus eine stereotaktische Bestrahlung durchgeführt wurde, erfolgte bei einem anderen 4 Monate vor der Implantation eine Teilresektion des rechten Frontal- und Temporallappens. Der Therapieerfolg blieb bei beiden Patienten aus.

Des Weiteren wurden 4 Patienten mit einem posthämorrhagischen Hydrocephalus internus in der Zeit vor der Implantation mit einem ventrikulo-peritonealen Shunt versorgt. Bei einem Patienten wurde eine arteriovenöse Fistel eines kongenitalen Aneurysmas embolisiert, bei einem weiteren eine mediane faciale Dysplasie sowie eine Enzephalozele operativ therapiert.

### *Patientenzahlen im Verlauf*

Tabelle 4 zeigt die Patientenzahlen für die vier Nachbeobachtungszeitpunkte (NBZPe). Die Zeit nach der Implantation betrug beim letzten NBZP im Mittel 3,7 Jahre (SD=2,7), wobei das Maximum bei 11,4 Jahren lag.

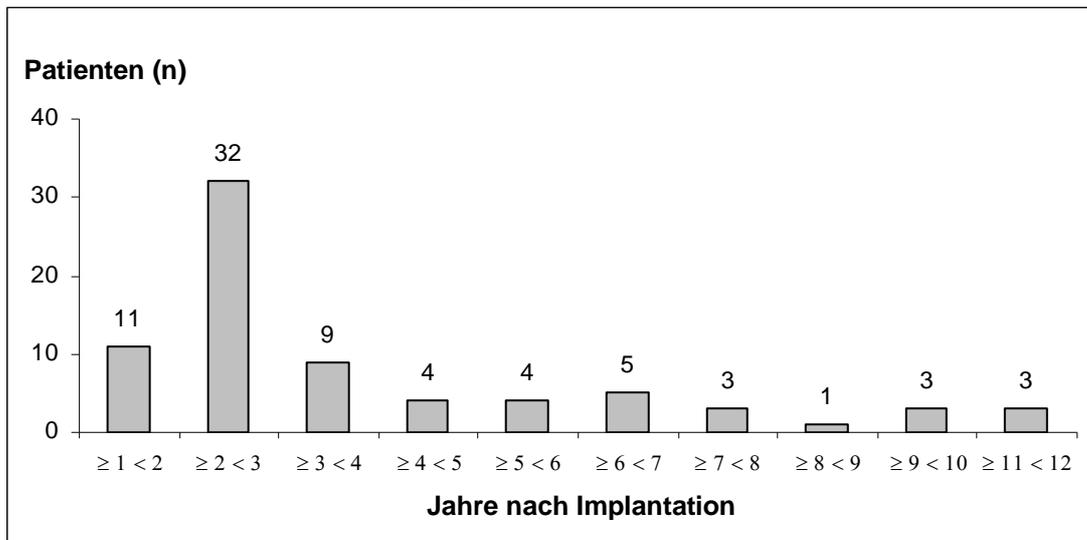
Die Patienten des letzten NBZPs setzten sich wie folgt zusammen: Bei 44 Patienten entsprach der letzte NBZP nicht dem 1- oder 2-Jahres-NBZP. Von den übrigen Patienten wurden die Daten von 8 aus dem 1-Jahres- und von 23 aus dem 2-Jahres-NBZP übernommen. Damit ergab sich für den letzten NBZP eine Patientenzahl von n = 75 (siehe Abbildung 5, Seite 36).

Tabelle 4: Patientenzahlen im Verlauf

	Ausgangszeitpunkt	Nachbeobachtungszeitpunkt			
		6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	zuletzt*
n	75	69	75	55	44

\* An dieser Stelle sind nur die Patienten aufgeführt, bei denen der letzte NBZP nicht dem 1-Jahres- oder 2-Jahres-NBZP entsprach.

Abbildung 5: Zusammensetzung der 75 Patienten beim letzten Nachbeobachtungszeitpunkt



## 3.2 Langzeiteffekt der Vagusnervstimulation

### 3.2.1 Anfallsfrequenz

Die Responderaten des prädominanten Anfallstyps unterschieden sich zu den vier Nachbeobachtungszeitpunkten nur geringfügig: Nach 6 Monaten waren 34,8% der Patienten Responder, nach einem Jahr 29,3%, nach 2 Jahren 41,8% und beim letzten NBZP 37,3% (siehe Abbildung 6, Seite 37). Dabei ergab sich für alle Zeitpunkte keine signifikante Veränderung der Zahl der Responder ( $p=0,63$ ;  $p=0,45$ ;  $p=1,00$ ; McNemar-Test). Abbildung 7 (Seite 37) verdeutlicht, dass der Responderanteil beim letzten NBZP in der Gruppe mit der längsten Therapiezeit von 6 bis 12 Jahren mit 53,3% am höchsten war. Auch bei Betrachtung der drei Gruppen des letzten NBZPs ( $\geq 1 < 3$ ;  $\geq 3 < 6$ ;  $\geq 6 < 12$  Jahre) veränderten sich die Responderaten nicht signifikant ( $p=0,33$ ; Chi-Quadrat-Test). Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich für die anderen Anfallstypen.

Von den Respondern des 6-Monats-NBZPs waren nach einem Jahr noch 58,3% Responder, von denen des 1-Jahres-NBZPs nach 2 Jahren noch 90,0% und von denen des 2-Jahres-NBZPs beim letzten NBZP noch 83,3%. Dagegen wechselten 15,6% der Nonresponder des 6-Monats-NBZPs nach einem Jahr zu Respondern, vom 1-Jahres- auf den 2-Jahres-NBZP waren es 14,3% und vom 2-Jahres- auf den letzten NBZP 10,0%.

Bei dem prädominanten Anfallstyp nahm die Anzahl der anfallsfreien Patienten unter den Respondern im Verlauf zu: Nach 6 Monaten waren es 3 (4,3%), nach einem Jahr ebenfalls 3 (4,0%), nach 2 Jahren 6 (10,9%) und beim letzten NBZP 10 (13,3%) Patienten. Der Anteil der Patienten mit einem Anstieg der Anfallsfrequenz blieb zwischen 13,3% und 16,0% im Verlauf annähernd konstant.

Abbildung 6: Anfallsfrequenz des prädominanten Anfallstyps im Verlauf

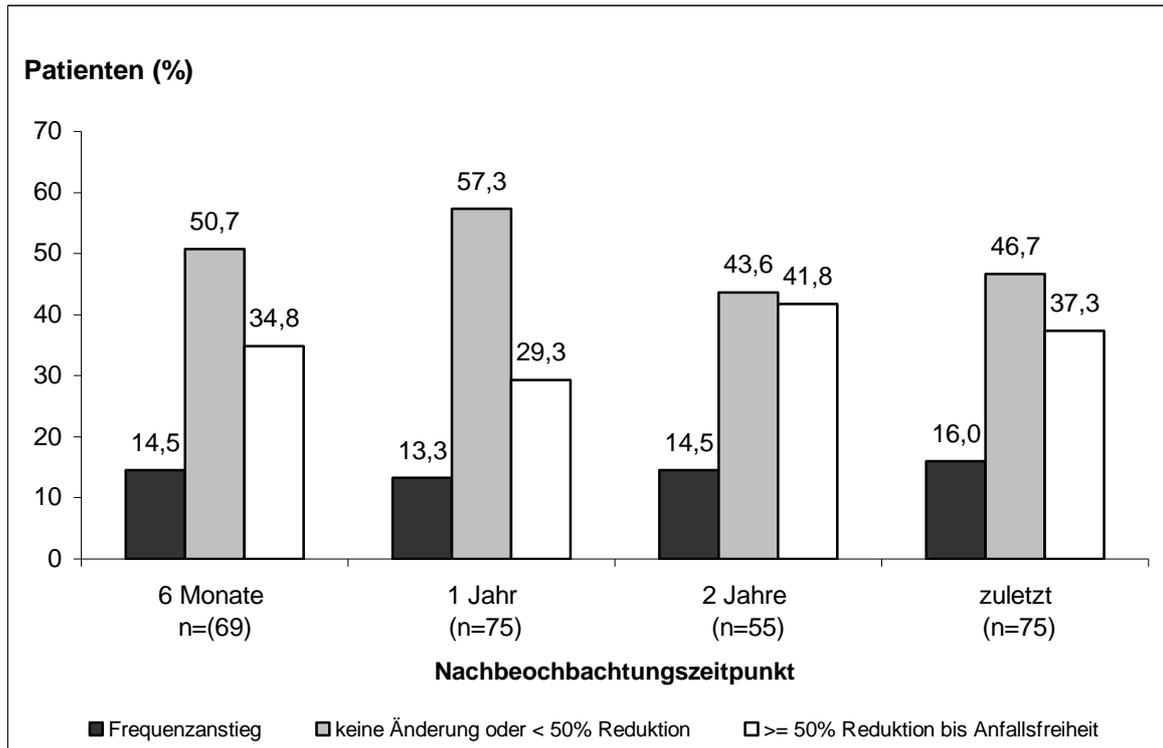
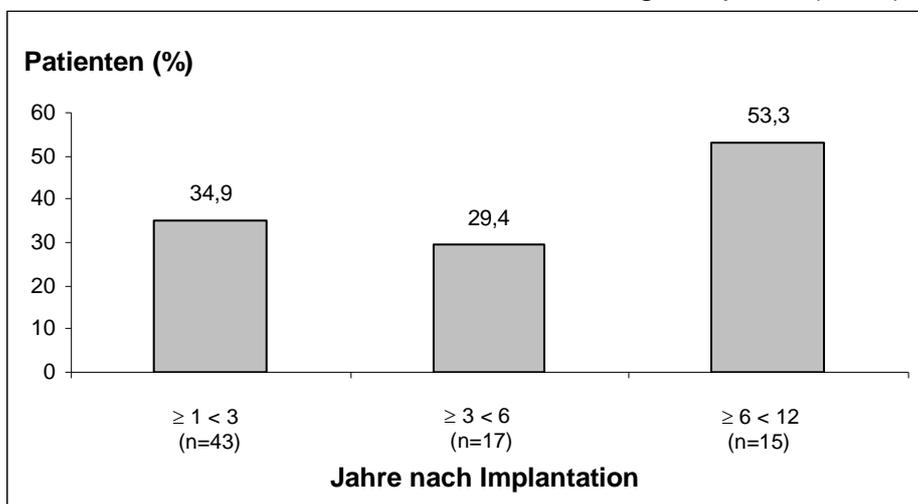


Abbildung 7: Anfallsfrequenz des prädominanten Anfallstyps beim letzten Nachbeobachtungszeitpunkt (n=75)



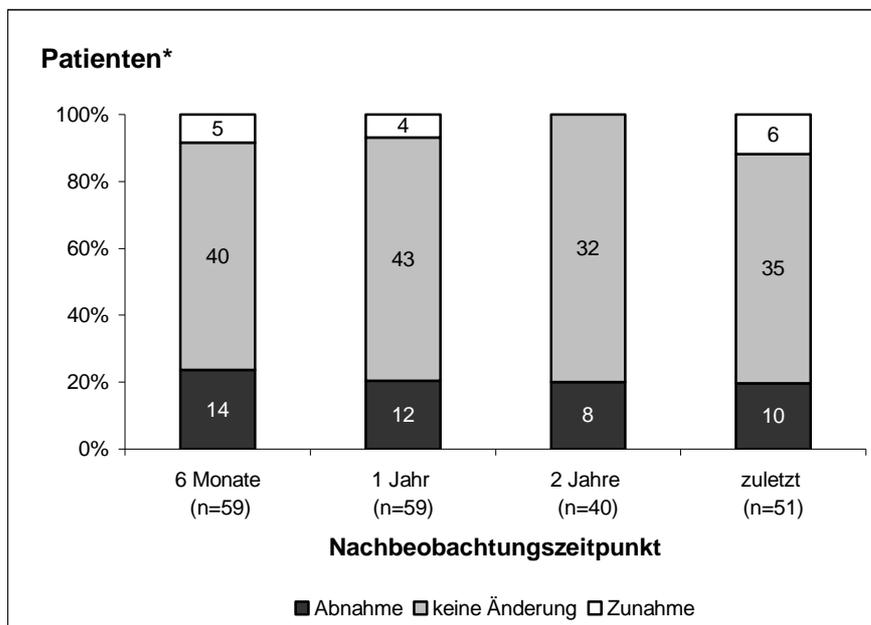
### 3.2.2 Anfallsdauer, Anfallsschwere und Schweregrad des postiktalen Zustandes

Der Großteil der Patienten zeigte keine Änderung dieser drei Parameter (siehe Abbildung 8 – 10, Seite 38 f).

#### *Anfallsdauer*

Im gesamten Verlauf hatten 19,6% bis 23,7% der Patienten kürzere Anfälle. Der Anteil der Patienten mit einer Zunahme der Anfallsdauer lag maximal bei 11,8% beim letzten NBZP.

Abbildung 8: Anfallsdauer im Verlauf

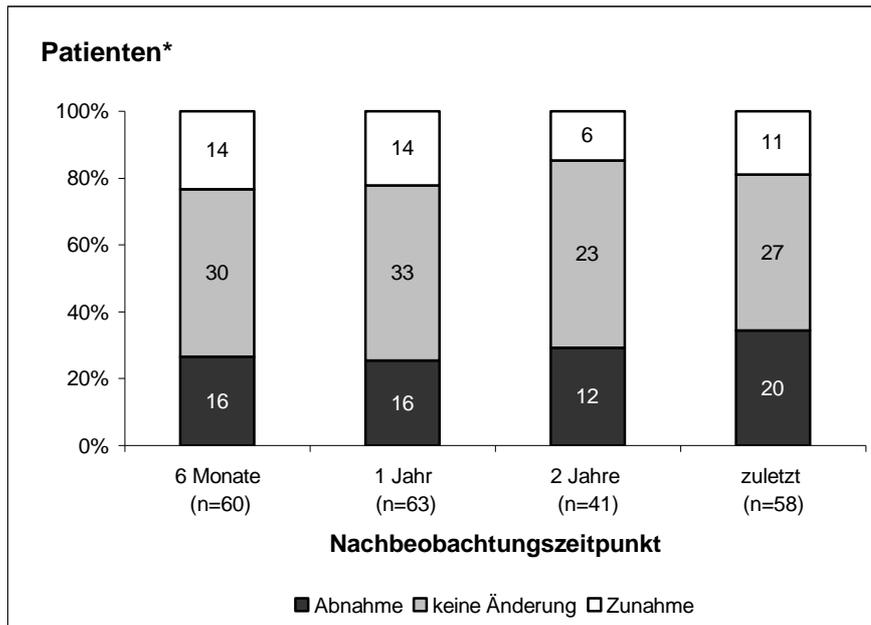


\* In den Balken ist die Patientenzahl n angegeben.

#### *Anfallsschwere*

Bei 25,4% bis 34,5% der Patienten kam es im Verlauf zu einer Abnahme der Anfallsschwere. Der Anteil der Patienten mit einer Zunahme der Anfallsschwere war mit 14,6% bis 23,3% etwas geringer.

Abbildung 9: Anfallsschwere im Verlauf

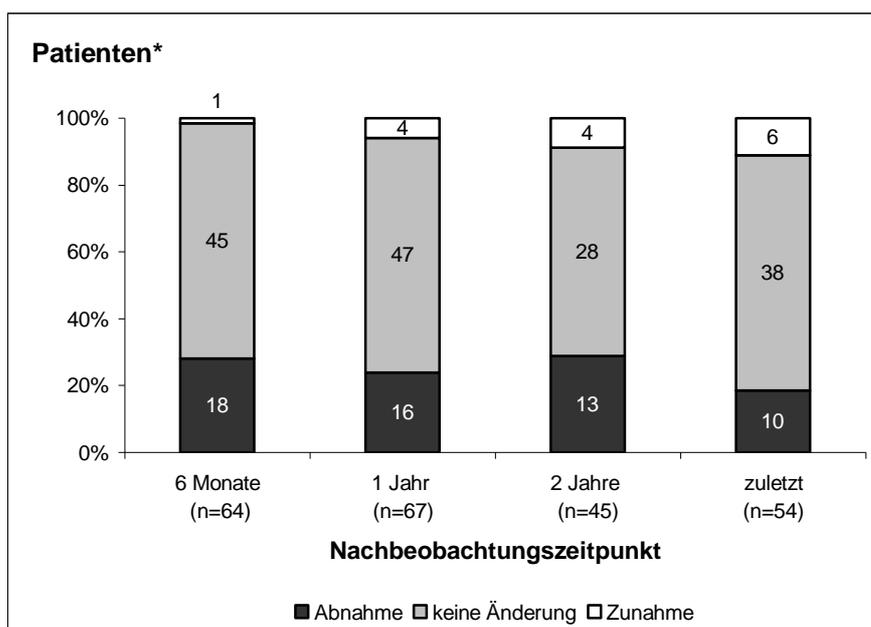


\* In den Balken ist die Patientenzahl n angegeben.

### Schweregrad des postiktalen Zustandes

Eine geringere postiktale Beeinträchtigung wurde bei 18,5% bis 28,9% der Kinder angegeben. Der Anteil der Patienten mit einer Zunahme der postiktalen Beeinträchtigung nahm im Verlauf zu und erreichte beim letzten NBZP ein Maximum von 11,1%.

Abbildung 10: Schweregrad der postiktalen Zustandes im Verlauf



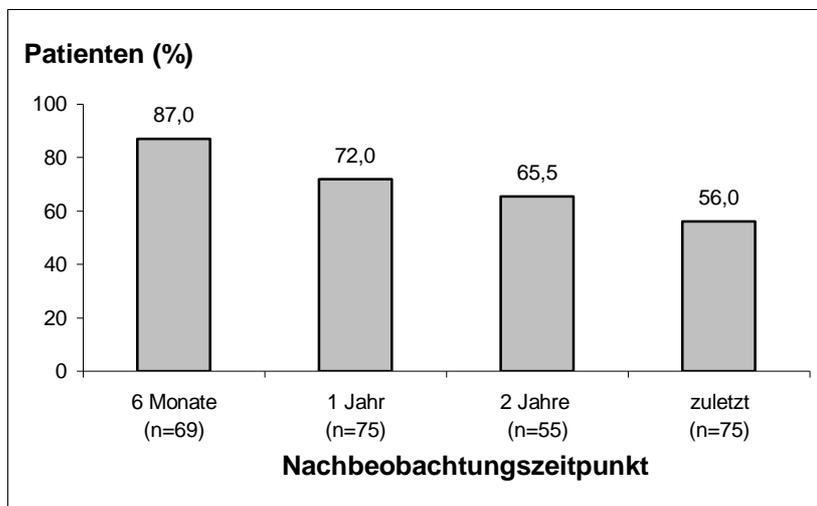
\* In den Balken ist die Patientenzahl n angegeben.

### 3.2.3 Magnetgebrauch und -effekt

#### *Magnetgebrauch*

Der Anteil der Patienten, die den Magneten beim Auftreten eines Anfalls einsetzten, nahm mit längerer Therapiezeit ab. Während 6 Monate nach der Implantation 87,0% der Patienten den Magneten nutzten, machten beim letzten Beobachtungszeitpunkt noch 56,0% der Patienten von der Zusatzstimulation Gebrauch (siehe Abbildung 11).

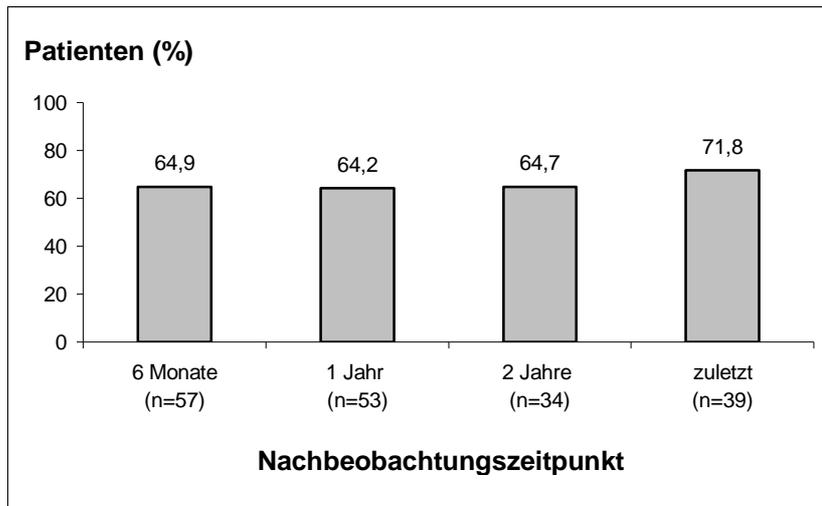
Abbildung 11: Magnetgebrauch im Verlauf



#### *Vorhandensein eines Magneteffekts*

Unter den Patienten, die den Magneten anwendeten, blieb der Anteil derer mit einem Magneteffekt bis 2 Jahre nach der Implantation mit ca. 65% konstant und stieg zum letzten NBZP auf 71,8% geringfügig an (siehe Abbildung 12, Seite 41). Beim letzten NBZP waren von den Patienten, die den Magneten einsetzten, 73,2% Nonresponder. Unter denen mit einem Magneteffekt befanden sich 71,4% Nonresponder (anfallsfreie Patienten von beiden Auswertungen ausgeschlossen).

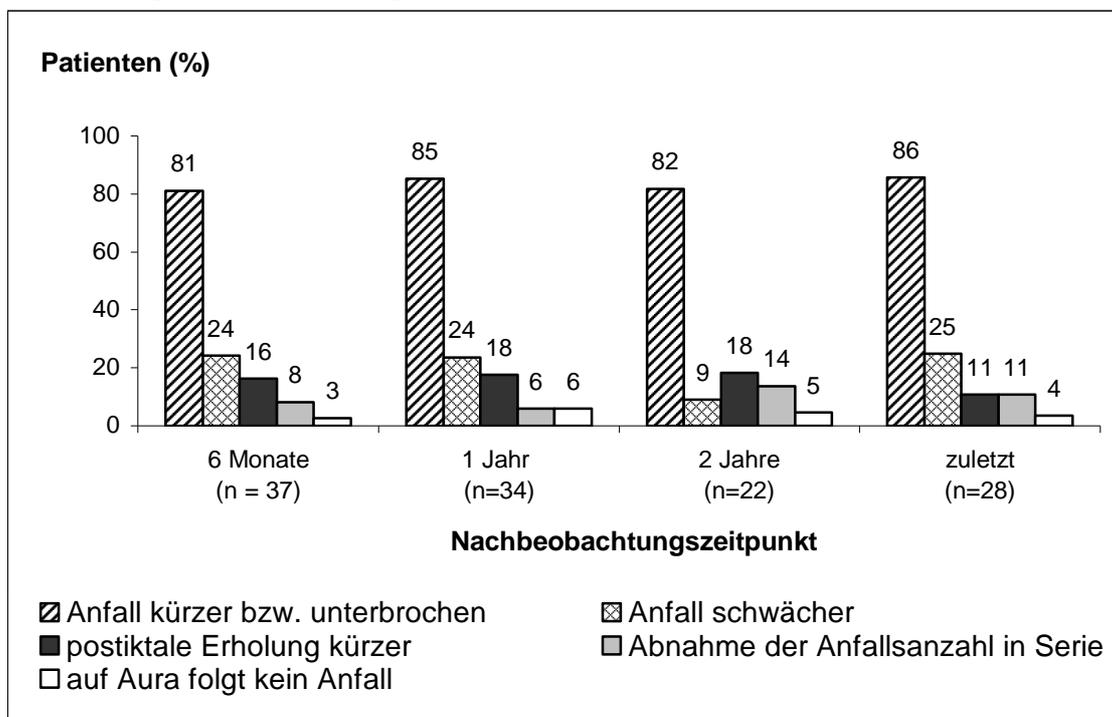
Abbildung 12: Vorhandensein eines Magneteffekts im Verlauf



### Art des Magneteffekts

Abbildung 13 veranschaulicht, dass der mit Abstand häufigste Magneteffekt mit über 80% im gesamten Verlauf die Verkürzung bzw. die Unterbrechung des Anfalls war, gefolgt von der Abnahme der Anfallsschwere. Nur vereinzelt wurden andere Effekte beobachtet.

Abbildung 13: Art des Magneteffekts im Verlauf

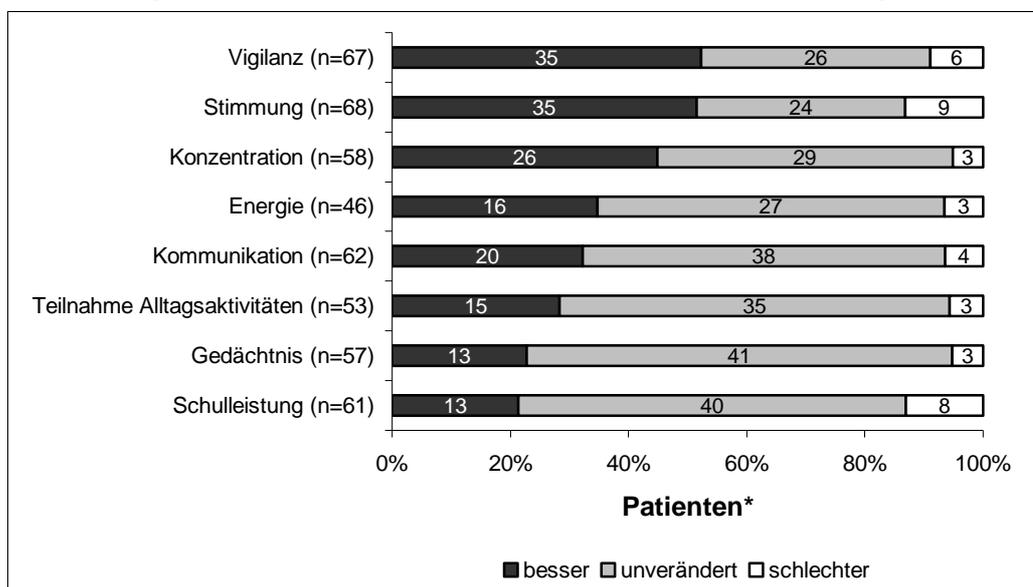


### 3.3 Auswirkungen der Vagusnervstimulation auf das Wohlbefinden

#### 3.3.1 Lebensqualität

Da die Ergebnisse zur Lebensqualität im Verlauf nur minimale Schwankungen aufwiesen, werden an dieser Stelle lediglich die des letzten NBZPs berichtet. Zu einer Verbesserung kam es am häufigsten in den Bereichen Vigilanz (52,2%), Stimmung (52,5%) und Konzentration (44,8%), gefolgt von Energie (34,8%), Kommunikation (32,3%) und Teilnahme an Alltagsaktivitäten (28,3%). In nur jeweils ca. 20% der Fälle wurde eine Verbesserung der Schulleistung und des Gedächtnisses angegeben. Dabei war lediglich in den beiden zuletzt genannten Bereichen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung bei den Respondern mit jeweils etwa 38% im Gegensatz zu 11% bei den Nonrespondern signifikant höher (Schulleistung:  $p=0,023$ ; Gedächtnis:  $p=0,024$ ; Chi-Quadrat-Test). Als schlechter wurden in allen Bereichen weniger als 13,2% der Patienten beurteilt (siehe Abbildung 14).

Abbildung 14: Lebensqualität beim letzten Nachbeobachtungszeitpunkt



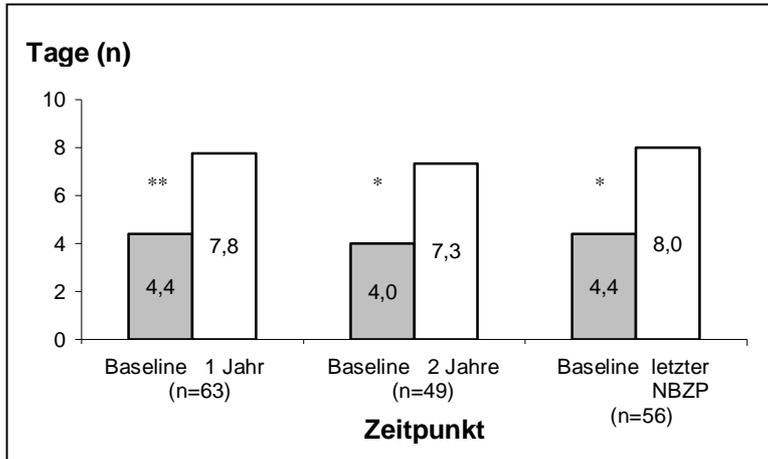
\* In den Balken ist die Patientenzahl n angegeben.

#### 3.3.2 Längste anfallsfreie Zeit

Der t-Test für verbundene Stichproben ergab für alle drei Nachbeobachtungszeitpunkte eine signifikante Zunahme der längsten anfallsfreien Zeit pro Monat im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt (siehe Abbildung 15, Seite 43 und Anlage 1:

Tabelle 1). Die p-Werte lagen bei 0,003 (1-Jahres-NBZP), 0,011 (2-Jahres-NBZP) und 0,011 (letzter NBZP).

Abbildung 15: Längste anfallsfreie Zeit pro Monat (Mittelwert)

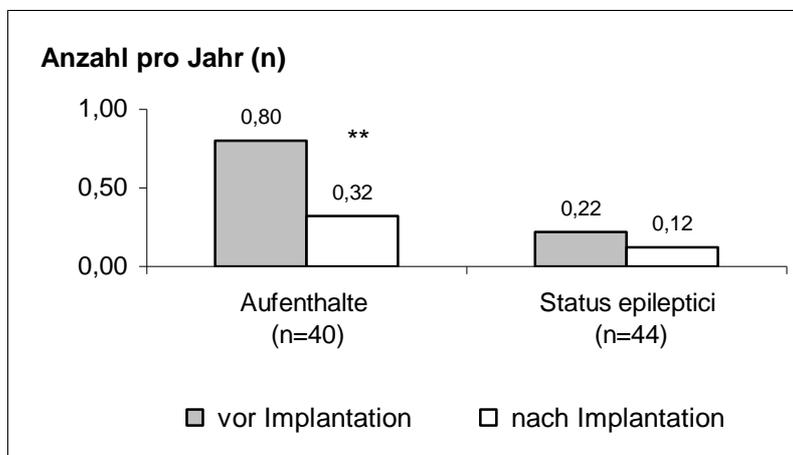


\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$

### 3.3.3 Anzahl der Krankenhausaufenthalte und der Status epileptici vor und nach der Implantation

Nach der Implantation kam es zu einer signifikanten Reduktion der Krankenhausaufenthalte pro Jahr ( $p=0,004$ ; t-Test für verbundene Stichproben). Die Abnahme der Status epileptici war dagegen nicht signifikant ( $p=0,076$ ; siehe Abbildung 16 und Anlage 1: Tabelle 2).

Abbildung 16: Krankenhausaufenthalte und Status epileptici pro Jahr vor und nach der Implantation (Mittelwert)



\*\*  $p \leq 0,01$

### 3.3.4 Medikation und nicht-medikamentöse Therapien nach der Implantation

Bei Betrachtung der Gesamtgruppe war die Anzahl der verabreichten Medikamente im Verlauf nahezu konstant (siehe Tabelle 5). Für 53,3% der Patienten blieb die Medikation bis zum ersten Jahr nach der Implantation unverändert; bis zum letzten NBZP traf das noch bei 25,3% der Patienten zu. Die Responderraten waren zu beiden Zeitpunkten in den Gruppen mit und ohne Medikamentenänderung ähnlich (33,9% versus 47,4%,  $p=0,30$ ; Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 5: Übersicht über die Anzahl der verabreichten Medikamente im Verlauf

	1 Woche vor Implantation	Nachbeobachtungszeitpunkt		
		1 Jahr	2 Jahre	zuletzt
Mittelwert $\pm$ SD	2,2 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 0,8	2,2 $\pm$ 0,9	2,3 $\pm$ 1,0
Median	2,0	2,0	2,0	2,0
Min. – Max.	1-4	0-3	0-5	0-5

Neben der medikamentösen Behandlung erhielt ein Patient zwei Jahre nach der Implantation eine ketogene Diät, die jedoch aufgrund ausbleibenden Therapieerfolgs eingestellt wurde.

## 3.4 Den Therapieerfolg beeinflussende Faktoren

### 3.4.1 Epilepsieklassifikation

In Bezug auf die Epilepsieklassifikation zeigten die beiden Gruppen von Patienten mit einem Lennox-Gastaut-Syndrom sowie einer läsionellen, symptomatischen fokalen und sekundär generalisierten Epilepsie zusammen mit Responderraten von 34,5% nach einem Jahr und 41,8% beim letzten NBZP tendenziell einen besseren Therapieerfolg als solche mit einem idiopathischen Epilepsiesyndrom mit Raten von 15,0% bzw. 25,0% (siehe Tabelle 6, Seite 45). Der p-Wert betrug dabei 0,15 für den 1-Jahres-NBZP und 0,28 für den letzten NBZP (Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 6: Anzahl der Fälle und der Responder nach der Epilepsieklassifikation

Epilepsieklassifikation	Patienten n (%)	Responder 1-Jahres- NBZP n (%)	Responder letzter NBZP n (%)
läsionelle, symptomatische fokale oder sekundär generalisierte Epilepsie	38 (50,7)	11 (28,9)	16 (42,1)
idiopathisches Epilepsiesyndrom einschließlich Stoffwechselerkrankung und Ionenkanalmutation	20 (26,7)	3 (15,0)	5 (25,0)
Lennox-Gastaut-Syndrom	17 (22,7)	8 (47,1)	7 (41,2)

### 3.4.2 Ätiologie der Epilepsie

Im Hinblick auf die Ätiologie waren die Responderraten ähnlich (siehe Tabelle 7). So lag sie für die genetischen Epilepsien für den 1-Jahres- bzw. den letzten NBZP bei 23,1% bzw. 46,2%, für die strukturellen/metabolischen Epilepsien bei 33,3% bzw. 38,1% und für die Epilepsien unklarer Ätiologie bei 25,0% bzw. 30,0%.

Tabelle 7: Anzahl der Fälle und der Responder nach der Ätiologie

Ätiologie	Patienten n (%)	Responder 1-Jahres- NBZP n (%)	Responder letzter NBZP n (%)
<b>genetisch</b>	13 (17,3)	3 (23,1)	6 (46,2)
Dravet-Syndrom	3	0/3	1/3
Rett-Syndrom	2	2/2	2/2
atypisches Rett-Syndrom (CDKL5-Genmutation)	2	0/2	1/2
Markerchromosom 15	1	0/1	0/1
Hypomelanosis Ito	1	0/1	0/1
Frontallappenepilepsie	1	0/1	1/1
myoklonische Absenceepilepsie	2	1/2	1/2
autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE)	1	0/1	0/1
<b>strukturell-metabolisch</b>	42 (56,0)	14 (33,3)	16 (38,1)
Malformation der kortikalen Hirnentwicklung	16	6/16	6/16
tuberöse Sklerose	1	1/1	1/1
spätinfantile Ceroidlipofuszinose (CLN2)	1	0/1	0/1
perinatale Hirnschädigung	11	2/11	5/11
postinfektiös	7	3/7	2/7
Hippokampussklerose	3	1/3	2/3
Hirnläsion nach Schütteltrauma	1	0/1	0/1
Tumor	1	1/1	0/1
arteriovenöse Malformation	1	0/1	0/1
<b>unklar</b>	20 (26,7)	5 (25,0)	6 (30,0)
davon syndromale Erkrankungen unklarer Ätiologie	9	4/9	5/9

### 3.4.3 Anfallstyp

Die Responderaten von 27,6% bei den fokalen Anfällen und 27,2% bei den generalisierten Anfällen waren nach einem Jahr fast identisch ( $p=0,96$ ; Chi-Quadrat-Test; siehe Tabelle 8). Auch beim letzten NBZP ergab sich mit 29,3% für die fokalen und mit 35,8% für die generalisierten Anfälle keine signifikante Differenz ( $p=0,42$ ; Chi-Quadrat-Test). Für die Absencen war mit einem Responderanteil von 50,0% nach einem Jahr und 42,9% beim letzten NBZP der beste Therapieerfolg zu vermerken. Beim Vergleich dieser Responderaten mit denen der übrigen Anfallstypen von 24,8% (1-Jahres-NBZP) und 25,6% (letzter NBZP) wurde aber keine Signifikanz erreicht ( $p=0,06$  bzw.  $p=0,21$ ; exakter Test nach Fischer).

Tabelle 8: Anfallstyp und Responder (n=139)\*

Anfallstyp	Patienten mit diesem Anfallstyp n (%)	Responder 1-Jahres-NBZP n (%)	Responder letzter NBZP n (%)
<b>fokale Anfälle</b>	58 (41,7)	16 (27,6)	17 (29,3)
ohne sekundäre Generalisierung	30	6/30	5/30
mit sekundärer Generalisierung	28	10/28	12/28
<b>generalisierte Anfälle</b>	81 (58,3)	22 (27,2)	29 (35,8)
tonisch-klonisch	22	7/22	10/22
tonisch	8	2/8	2/8
myoklonisch	13	1/13	4/13
atonisch**	9	3/9	4/9
Absencen	14	7/14	6/14
Sturzanfälle (tonisch oder astatisch)	14	2/14	3/14
Blitz-, Nick- und Salaamkrämpfe***	1	0/1	0/1

\* Da ein Patient mehr als einen Anfallstyp (prädominant und andere) haben kann, stimmt die Anzahl der Fälle nicht mit der Patientenzahl überein.

\*\* Bei den atonischen Anfällen handelte es sich ausschließlich um Nickenfälle.

\*\*\* Bei den Blick-, Nick- und Salaamkrämpfen handelte es sich um generalisierte Anfälle.

### 3.4.4 Alter bei Implantation, Alter bei Diagnosestellung und Dauer der Erkrankung bei Implantation

Die binär logistische Regression ergab keinen signifikanten Einfluss der drei unabhängigen Variablen Alter bei Implantation (1-Jahres-NBZP:  $p=0,63$ ; letzter NBZP:  $p=0,60$ ), Alter bei Diagnosestellung (1-Jahres-NBZP:  $p=0,94$ ; letzter NBZP:  $p=0,43$ ) und Erkrankungsdauer (1-Jahres-NBZP:  $p=0,62$ ; letzter NBZP:  $p=0,34$ ) auf das Erreichen einer Therapieresponse. Zudem bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Response und einem Alter von unter 12 Jahren

(zulassungsüberschreitende Anwendung) oder über 12 Jahren bei Implantation (1-Jahres-NBZP:  $p=0,84$ ; letzter NBZP:  $p=0,65$ ; Chi-Quadrat-Test).

### 3.4.5 VNS-Einstellungen

Bei Stromstärken zwischen 1,75mA und 2,25mA lag die Responderrate mit 58,3% in etwa doppelt so hoch wie bei Stromstärken bis 1,5mA oder ab 2,5mA (siehe Tabelle 9). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,04 signifikant (Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 9: Anzahl der Fälle und Responder nach der Stromstärke zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt

	Stromstärke mA			p-Wert
	0,25 – 1,5 (n=24)	1,75 – 2,25 (n=24)	≥ 2,5 (n=26)	
Responder n (% Gesamtgruppe)	7 (29,2)	14 (58,3)	7 (26,9)	0,041
Non-Responder	17 (70,8)	10 (41,7)	19 (73,1)	

#### *Rapid-Cycle-Modus*

Von insgesamt 21 Patienten, bei denen der Rapid-Cycle-Modus aufgrund mangelnden Therapieerfolgs angewendet wurde, resultierte lediglich bei einem eine Abnahme der Anfallsfrequenz über eine Zeit von ca. 2 Monaten.

### 3.5 Nebenwirkungen und Komplikationen der VNS-Therapie, Ex- und Reimplantationen

#### *Nebenwirkungen und Komplikationen der VNS-Therapie*

In Tabelle 10 (Seite 48) sind die während der VNS-Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen aufgeführt. Bis eine Woche postoperativ wurden Schmerzen als mit Abstand häufigste Nebenwirkung registriert. Bei den transienten (bis 6 Wochen Dauer) und permanenten (über 6 Wochen Dauer) Nebenwirkungen handelte es sich vor allem um Heiserkeit und Husten.

Tabelle 10: Postoperativ und während der Therapie aufgetretene Nebenwirkungen

Nebenwirkung	kurzanhaltend n (bis 1 Woche postoperativ) n = 62	transient n (bis 6 Wochen Dauer) n = 68	permanent n (über 6 Wochen Dauer) n = 68
Schmerzen	25	3	4
Heiserkeit	6	12	10
Husten	4	11	8
Parästhesie	2	7	1
Dysphagie	1	7	3
Dyspnoe	-	2	3
Schlafstörungen	-	1	4
Nahrungsverweigerung	-	3	-
vibrierende Stimme	-	2	-
Handtremor/ -muskelschwäche	-	2	-
Singultus	-	1	-
höhere Stimmlage	-	-	1
Kopfneigung	-	-	1

Neben den stimulationsbedingten Nebenwirkungen bildeten sich als postoperative Komplikationen bei 4 Patienten ein Hämatom und bei einem eine linksseitige Rekurrenzparese. 3 von insgesamt 6 Wundinfektionen erforderten eine Explantation. Die Entfernung des Geräts führte in einem Fall zu einem Hornersyndrom und einer linksseitigen Zwerchfellparese.

Bei einem Kind wurde der Vagusnervstimulator rechtsseitig implantiert (siehe folgender Abschnitt: Explantationen). Während der ersten Teststimulation (1mA, 60s) traten bei diesem Patienten eine selbstlimitierende Asystolie (10s) und eine Bradykardie (52/min) für 30s auf. Die Wiederholung der Stimulation mit Intensitäten von 0,25mA, 0,50mA und 0,75mA zeigte bei 0,75mA eine Bradykardie (58-62/min) mit einer Dauer von 20s. Ein 24h-EKG registrierte im Verlauf bei schrittweiser Erhöhung der Stromstärke von 0,25mA auf maximal 2,5mA eine ventrikuläre Extrasystolie und einen Bigenimus während eines generalisierten Anfalls, nachdem die Stimulation 6 Stunden zuvor auf 0,75mA erhöht worden war. Außer einer einmaligen nächtlichen Sinusbradykardie (47/min) wurden keine weiteren kardialen Nebenwirkungen beobachtet (siehe auch (Spuck *et al.*, 2008)).

### *Explantationen*

Insgesamt kam es nach im Mittel 4,8 Jahren (SD=3,3; Min.=2 Monate, Max.=10,5 Jahre) bei 8 Patienten zur Explantation des Stimulators. Ineffektivität war bei 5 Patienten der Grund für die operative Entfernung des Geräts. Bei den übrigen 3 Kindern führten Nebenwirkungen zur Explantation: In einem Fall verursachte die VNS-Therapie eine tiefere und heisere Stimme, Schlafstörungen und ein Kopfschiefhalten während der Stimulation. Bei einem anderen Patienten trat eine Wundinfektion mit einem Abszess auf, welche antibiotisch nicht erfolgreich therapiert werden konnte. Bei einem weiteren führte die wiederholte Eigenmanipulation der Wunde zur Nahtinsuffizienz und Wundinfektion, die sich auch durch eine Antibiose und mehrmalige Wundrevisionen nicht beheben ließen. Die Entfernung des Gerätes 2 Monate nach der Implantation war aufgrund massiver Vernarbung nur unter Belassen eines Teils der Elektrode am linken N. vagus möglich. Nach einer unter der VNS-Therapie vorhandenen Therapie-response stieg die Anfallsfrequenz jetzt wieder auf das vorherige Niveau an, woraufhin ein neuer Stimulator auf der rechten Seite implantiert wurde. Doch wegen einer erneuten Wundinfektion mit einer begleitenden Hautperforation war nach 4 Jahren die Entfernung auch dieses Gerätes angezeigt.

### *Reimplantationen*

Bei 14 Kindern wurde der Generator aufgrund Batteriewersagens nach im Mittel 5,3 Jahren (SD=1,3; Min.=3,1; Max.=8,6) ausgetauscht. Ein Kabelbruch machte 5 weitere Reimplantation nach im Mittel 5,1 Jahren (SD=3,5; Min.= 2,0; Max.=8,9) notwendig, wobei bei 2 Patienten mit zeitlichen Abstand zunächst eine Reimplantation wegen Batteriewersagens erfolgte. Von den somit insgesamt 17 reimplantierten Patienten waren nach einem Jahr 76,5% und beim letzten NBZP 52,9% Nonresponder.

### *Verstorbene Patienten*

Ein Kind verstarb im Status epilepticus 4,5 Jahre nach der Implantation. Ein anderer Patient, dessen Todesursache in den Akten nicht vermerkt war, verstarb 10,5 Jahre nach der Implantation.

## **4 Diskussion**

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Ergebnisse einer retrospektiven Erhebung zur Vagusnervstimulation bei 75 Kindern mit pharmakoresistenter Epilepsie dargestellt. Ziel war es, den Langzeiteffekt der VNS auf die Anfallskontrolle sowie das Wohlergehen der Kinder im Rahmen dieser ergänzenden Therapiemethode zu untersuchen. Darüber hinaus sollten mögliche Faktoren, welche Einfluss auf den Therapieerfolg nehmen, identifiziert werden.

### **4.1 Methodenkritik**

Ein allgemeines Problem beim retrospektiven Studiendesign ist das Fehlen einer Kontrollgruppe, im Fall dieser Studie eine vergleichbare Gruppe ohne VNS. Es ist ohne Kontrollgruppe nicht sicher auszuschließen, dass es sich um Zeiteffekte handelt, die nicht der Intervention geschuldet sind. Eine weitere Schwachstelle dieser Studie ist die zum Teil auf den Angaben der Eltern beruhende Datenhebung. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv handelt es sich zum größten Teil um mental und motorisch schwer retardierte Kinder, deren Erkrankung den Alltag der betroffenen Familien in hohem Maße mitbestimmt. Deshalb sollte die Placebowirkung, die die große Erwartungshaltung der Eltern und die Invasivität der VNS-Therapie mit sich bringen können, bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Die differierenden Patientenzahlen bei den unterschiedlichen Nachbeobachtungszeitpunkten und bei den erhobenen Parametern, welche durch die lückenhaft vorhandene Dokumentation zustande kommen, lassen zudem nur begrenzt Rückschlüsse und die Interpretation von Zusammenhängen zu. Auf Kritikpunkte bei der Erhebung und Auswertung der einzelnen Parameter wird im Folgenden eingegangen.

Zur besseren Vergleichbarkeit werden bei der Diskussion der vorliegenden Ergebnisse vorwiegend andere pädiatrische Studien herangezogen.

### **4.2 Langzeiteffekt der Vagusnervstimulation**

Eine zentrale Fragestellung dieser Arbeit war die Wirkung der VNS auf die Anfallskontrolle auf lange Zeit. Diesbezüglich wurden die Anfallsfrequenz, der Schweregrad der Anfälle sowie die Wirkung des Magnets genauer betrachtet.

### *Anfallsfrequenz*

Die von uns ermittelte Responderrate mit Schwankungen zwischen 29,3% (1-Jahres-NBZP) und 41,8% (2-Jahres-NBZP) im gesamten Verlauf liegt im Bereich einer Vielzahl pädiatrischer Studien (Lundgren *et al.*, 1998; Murphy *et al.*, 2003; Buoni *et al.*, 2004; Saneto *et al.*, 2006; Arhan *et al.*, 2010). Es wurden aber auch Ergebnisse publiziert, die eine erheblich höhere Responderrate zeigen als die unseren (Elliott *et al.*, 2011). In der Untersuchung von Rychlicki *et al.* stieg die Responderrate von 48% nach 3 Monaten kontinuierlich auf 87% nach 3 Jahren an (Rychlicki *et al.*, 2006). Eine Erklärung für die erhebliche Zunahme der Responderrate in dieser Studie könnte die mit der Zeit abnehmende Patientenzahl von 33 beim 3-Monats- auf 15 beim 3-Jahres-NBZP mit einem möglichen Ausscheiden vor allem der Nonresponder sein. Rossignol *et al.* gaben nach 6 Monaten bei 75% und nach 24 Monaten bei 68% der Patienten eine Anfallsreduktion von mindestens 50% an, wobei die Patientenzahl mit 21 von Beginn an sehr gering war (Rossignol *et al.*, 2009). Ein in einigen Studien beschriebener kontinuierlicher Anstieg des Therapieerfolgs mit zunehmender Behandlungsdauer bestätigen unsere Befunde nicht (Murphy, 1999; Rychlicki *et al.*, 2006; Arhan *et al.*, 2010), auch wenn die Responderrate bei separater Betrachtung des letzten NBZPs in der Patientengruppe mit der längsten Therapiezeit von 6 bis 12 Jahren mit 53,3% am höchsten war. Dieser Anstieg kann eine Folge der VNS-Therapie sein, klinisch geht man aber eher davon aus, dass er aus Zeiteffekten resultiert. Bei Kindern mit einer pharmakoresistenten Epilepsie kann generell eine Spontanremission in Höhe von 1,5% bis 4,0% pro Jahr angenommen werden (Huttenlocher und Hapke, 1990). Auch die Zunahme der Zahl der anfallsfreien Patienten von 3 beim 6-Monats-NBZP auf 10 beim letzten NBZP ist möglicherweise auf diese Zeiteffekte zurückzuführen.

Die Tatsache, dass gemäß unserer Ergebnisse von den Respondern beim 6-Monats-NBZP lediglich noch 58,3% beim 1-Jahres-NBZP Responder waren, kann in einem Placeboeffekt zu Beginn der Behandlung begründet sein. Dagegen zeigte der Großteil der Responder nach einem Jahr bzw. nach 2 Jahren auch weiterhin eine Response und nur wenige Nonresponder erreichten im weiteren Verlauf eine Response. Diese Befunde deuten daraufhin, dass Patienten, die nach einem Jahr eine Therapieresponse aufweisen, mit hoher Wahrscheinlichkeit auch weiterhin Responder bleiben. Andere Studien untersuchten diesen Wechsel

zwischen einer Response und einer Nonresponse nicht, welcher aus den Ergebnissen der Anfallsfrequenz nicht ersichtlich ist. Zur Beurteilung des Therapieerfolgs ist jedoch auch die Kenntnis über die Kontinuität der Wirksamkeit der VNS-Therapie von entscheidender Bedeutung.

Der Anteil der Patienten mit einem Anstieg der Anfallsfrequenz von mindestens 25% war in der vorliegenden Arbeit zwischen 13,3% und 16,0% im gesamten Verlauf nahezu konstant. In nur wenigen anderen Studien wurden Angaben zu den Patienten mit einem Frequenzanstieg gemacht. Zudem liegt meist keine klare Definition des Frequenzanstiegs vor. Bei Helmers *et al.* kam es nach 3 Monaten bei 6,3% und nach 6 Monaten bei 1,8% der Patienten zum Frequenzanstieg (Helmers *et al.*, 2001). In der Untersuchung von Lundgren *et al.* waren es 12,5% nach einer Beobachtungszeit von maximal 12 Monaten (Lundgren *et al.*, 1998). Vor dem Hintergrund, dass in beiden Fällen der Anfallsanstieg als eine Zunahme der Frequenz um mehr als 50% definiert ist, lassen sich die geringeren Prozentzahlen im Vergleich zu unserer Studie erklären. Unter Berücksichtigung des möglichen dynamischen Verlaufs von pharmakoresistenten Epilepsien (siehe Abschnitt 1.3) ist ein Anstieg der Anfallsfrequenz im Rahmen des natürlichen Verlaufs dieser Erkrankung ohnehin bei einem Teil der Patienten denkbar.

Insgesamt ist der Vergleich der Anfallsfrequenzentwicklung zwischen verschiedenen Studien dadurch erschwert, dass dieser Parameter in einigen Untersuchungen vor allem anhand der mittleren Frequenzreduktion anstelle der Responderrate gemessen wurde (Murphy, 1999; Alexopoulos *et al.*, 2006). Die mittlere Frequenzreduktion lässt im Gegensatz zur Responderrate jedoch keine Aussagen darüber zu, wie viele Kinder letztendlich von der VNS-Therapie profitieren. Zudem wurde bisher in keiner anderen Studie zwischen prädominanten und anderen Anfallstypen unterschieden, sondern die Änderung der Anfallsfrequenz aller Anfallstypen eines Kindes insgesamt beurteilt. Bei dieser Vorgehensweise ist ein Fall denkbar, in dem ein Kind nach der VNS-Implantation durch eine unveränderte Anfallsfrequenz des prädominanten Anfallstyps weiterhin in hohem Maße in seinem Alltag eingeschränkt ist, aber aufgrund einer Frequenzreduktion der anderen Anfallstypen eine Response unter der VNS-Therapie erreicht.

### *Anfallsdauer, Anfallsschwere und Schweregrad des postiktalen Zustandes*

Unsere Daten zeigen sowohl Patienten mit einer Zu- als auch solche mit einer Abnahme der Anfallsdauer, der Anfallsschwere und des Schweregrads des postiktalen Zustandes, wobei es bei dem Großteil der Kinder allerdings zu keiner Veränderung kam. In einigen Untersuchungen wurde ausschließlich über Patienten mit einer Verbesserung dieser Parameter (Benifla *et al.*, 2006a; Shahwan *et al.*, 2009) berichtet. Majoie *et al.*, in deren Studie im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit standardisierte Skalen zur Erfassung der Anfallsschwere zum Einsatz kamen, stellten eine signifikante Verbesserung nach der Implantation im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt fest (Majoie *et al.*, 2001). Bei Lundgren *et al.* kam es – ebenfalls unter Verwendung einer allgemeingültigen Messskala – bei 5 von 16 Patienten zu einer Abnahme und bei einem Patienten zur Zunahme der Anfallsschwere (Lundgren *et al.*, 1998). Wie bei den Änderungen der Anfallsfrequenz sollte auch bei diesen Ergebnissen berücksichtigt werden, dass der natürliche Verlauf der Epilepsie sowohl eine Zu- als auch eine Abnahme dieser drei Parameter mit sich bringen kann.

### *Magnetgebrauch und -effekt*

Der Einsatz des Magnets zur akuten Beeinflussung des Anfalls wurde nach 6 Monaten bei 87,0% mit einer Abnahme im Verlauf beim letzten NBZP noch bei 56,0% der Patienten angegeben. Dabei trug auch die vorhandene Zunahme der anfallsfreien Patienten mit längerer Beobachtungszeit zum abnehmenden Magnetgebrauch bei. Der Anteil derer mit einem Magneteffekt blieb im gesamten Verlauf mit 64,2% bis 71,8% relativ konstant. Der häufigste Magneteffekt war mit über 80% zu allen NBZPen eine Verkürzung bzw. Unterbrechung des Anfalls, gefolgt von einer Abnahme der Anfallsschwere. In nur wenigen anderen Studien wurden der Einsatz und die Wirkung des Magnets bei Kindern untersucht (Helmers *et al.*, 2001; Murphy *et al.*, 2003). Patwardhan *et al.* ermittelten den unseren sehr ähnliche Ergebnisse: Nach im Mittel 12 Monaten kam der Magnet bei 71% der insgesamt 38 Kinder zur Anwendung. Bei wiederum 70% von diesen wurde ein Effekt beobachtet. Die Magnetwirkung bestand dabei in der Unterbrechung oder Abschwächung des Anfalls (Patwardhan *et al.*, 2000). Beachtenswert ist auch, dass in der vorliegenden Untersuchung die Mehrzahl der

Patienten, welche den Magneten benutzten und einen Magneteffekt verspürten, Nonresponder war.

Insgesamt hatte das Auslösen der Zusatzstimulation bei einem großen Teil der Kinder einen positiven Effekt auf die Kontrolle des akuten Anfalls. Für diese Kinder und deren Familien kann die Möglichkeit der Magnetanwendung ein zusätzliches Gefühl von Sicherheit im Umgang mit der Epilepsie bedeuten.

#### **4.3 Auswirkungen der Vagusnervstimulation auf das Wohlbefinden**

Da für die Zufriedenheit der betroffenen Kinder und deren Eltern mit der VNS als ergänzende Behandlung aus klinischer Erfahrung neben der Anfallskontrolle auch andere Faktoren von entscheidender Bedeutung sind, wurde das Wohlbefinden der Betroffenen während der VNS-Therapie anhand verschiedener Parameter näher untersucht.

##### *Lebensqualität*

In unserem Kollektiv wurde bei einem Teil der Kinder eine Verbesserung in verschiedenen Bereichen der Lebensqualität beobachtet. Dabei profitierten die meisten Patienten in den Bereichen Vigilanz (52,2%), Stimmung (52,5%) und Konzentration (44,8%). Diese positiven Befunde bezüglich einer Verbesserung der Lebensqualität während der VNS-Therapie bestätigen auch eine Reihe anderer pädiatrische Studien (Helmerts *et al.*, 2001; Murphy *et al.*, 2003; Rossignol *et al.*, 2009). Dabei wurden allerdings wie in der vorliegenden Arbeit keine standardisierten Messinstrumente zur Datenerhebung verwendet. Eine Untersuchung von Hallböök *et al.* ergab dagegen unter Verwendung von standardisierten Messskalen keine Veränderung der kognitiven Funktion, aber eine globale Verbesserung der Lebensqualität bei 12 von 15 Kindern. Zudem kam es bei 11 Patienten zur Verbesserung der Stimmung und bei 5 Patienten zur Verbesserung von depressiven Parametern (Hallböök *et al.*, 2005). Sherman *et al.* zogen einen Vergleich zwischen 34 Kindern mit VNS und 19 Kindern mit einer ausschließlich medikamentös therapierten Epilepsie, wobei ebenfalls standardisierte Skalen zum Messen der Lebensqualität zum Einsatz kamen. Bezüglich der epilepsiespezifischen Lebensqualität (Verhalten, Kognition, physische Einschränkung, Epilepsie) wies die VNS-Gruppe einen höheren Anteil mit einer Verbesserung auf als die Medikamentengruppe, allerdings war der

Unterschied nicht signifikant (33% versus 11%). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der epilepsiespezifischen Lebensqualität war jedoch mit 37% in der Medikamentengruppe signifikant höher als mit 14% in der VNS-Gruppe (Sherman *et al.*, 2008). Dabei ist zu erwähnen, dass die zwei Patientengruppen zum Ausgangszeitpunkt sehr inhomogen waren und die VNS-Gruppe initial eine signifikant schlechtere Lebensqualität aufwies. In den meisten Studien profitierten die Kinder bezüglich der Lebensqualität unabhängig von dem Vorliegen einer Therapieresponse von der VNS (Helmers *et al.*, 2001; Murphy *et al.*, 2003; Hallböök *et al.*, 2005; Sherman *et al.*, 2008; Rossignol *et al.*, 2009). In unserer Arbeit war lediglich in den Bereichen Schulleistung und Gedächtnis der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung bei den Respondern signifikant höher. Die Verbesserung der Lebensqualität trotz fehlender Therapieresponse kann der Grund für den von uns klinisch häufig beobachteten Reimplantationswunsch bei Nonrespondern sein.

Die anhand unserer Daten ermittelte Verbesserung der Stimmung und der Vigilanz bei mehr als der Hälfte der Patienten spricht für den bereits zugelassenen Einsatz der VNS bei Depressionen. Da bei den von uns untersuchten Patienten vor der VNS-Implantation eine oft jahrelange gegen Medikamente und andere Therapien resistente und den Alltag erheblich einschränkende Epilepsie vorlag, spielt die Verbesserung der Lebensqualität neben der Anfallsfrequenzreduktion für die betroffenen Kinder und deren Familien eine bedeutende Rolle. Dennoch sollten die Angaben der Eltern – vor allem in Bereichen wie Gedächtnis und Konzentration – nur mit Vorsicht interpretiert werden, wenn man bedenkt, dass der Großteil der untersuchten Kinder schwer motorisch und mental retardiert war. In diesem Zusammenhang ist auch die bereits im Abschnitt 4.1 erwähnte hohe Erwartungshaltung der Eltern zu berücksichtigen.

Wenngleich die Verwendung von standardisierten Messskalen bei der Datenerhebung im Allgemeinen zweifellos zur besseren Vergleichbarkeit und Genauigkeit der Ergebnisse beiträgt, hätte sie sich bei der vorliegenden Studienpopulation aufgrund der großen Unterschiede des Lebensalters und der mentalen Entwicklung schwierig gestaltet.

### *Längste anfallsfreie Zeit*

Laut unserer Befunde nahm die längste anfallsfreie Zeit bei allen drei Nachbeobachtungszeitpunkten im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt signifikant zu ( $p=0,003$ ;  $p=0,011$ ;  $p=0,011$ ). Shahwan et al. berichteten bei 5 von 26 Kindern von längeren anfallsfreien Perioden nach der VNS-Implantation, jedoch ohne das Ausmaß der Zunahme anzuführen (Shahwan et al., 2009). Die anfallsfreie Zeit eignet sich im Gegensatz zur Anfallsfrequenz in bestimmten Fällen besser zur Beurteilung der Anfallssituation, z. B. bei Anfallsserien, bei denen das Zählen der Anfälle aufgrund der raschen Anfallsfolge und damit die Ermittlung der genauen Anfallsfrequenz erschwert sind. Ein längeres Intervall ohne Unterbrechung des Alltags durch Anfälle kann sich positiv auf das Wohlbefinden der Kinder und Eltern auswirken.

### *Anzahl der Krankenhausaufenthalte und der Status epileptici vor und nach der Implantation*

Nach der Implantation kam es in der vorliegenden Arbeit zu einer signifikanten Abnahme der Anzahl der Krankenhausaufenthalte, die aufgrund einer Anfallshäufung erfolgten ( $p=0,004$ ). Die Anzahl der Status epileptici verringerte sich dagegen nicht signifikant ( $p=0,076$ ). In bisherigen pädiatrischen Studien veröffentlichten lediglich Shahwan et. al Ergebnisse zu diesem Thema. Hier reduzierte sich die Anzahl der epilepsiebezogenen Krankenhausaufenthalte bei einem Patienten von 55 in 16 Monaten präoperativ auf 2 in 21 Monaten postoperativ. Die Kosteneinsparungen für die Krankenversicherung in einer Zeit von weniger als 2 Jahren waren dabei höher als die Kosten für 5 VNS-Geräte und deren Implantation (Shahwan et al., 2009).

Eine Reduktion der Krankenhausaufenthalte kann sich sowohl günstig auf die mit der Epilepsie verbundenen Kosten als auch auf das Wohlergehen der Betroffenen und deren Familien auswirken. Gründe für die seltenere Inanspruchnahme des Krankenhauses können zum einen eine bessere Anfallskontrolle und ein höheres Sicherheitsgefühl durch den Magneteinsatz sein. Zum anderen bedeutet eine längere Krankheitsdauer für die betroffenen Familien eine zunehmende Erfahrung im Umgang mit der Epilepsie, wodurch sich das Ausmaß einer anfänglich vorhandenen Hilflosigkeit beim Auftreten von Anfallshäufungen mit der Zeit möglicherweise verringert.

### *Medikation nach der Implantation*

Die Anzahl der Medikamente konnte bei Betrachtung des Gesamtkollektivs im Verlauf nicht reduziert werden. Weiterhin ergab der Vergleich von Patienten mit und ohne Medikamentenänderung im Verlauf vergleichbare Responderraten. Aus diesem Ergebnis lässt sich schließen, dass eine Medikamentenänderung mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht die Ursache für das Vorhandensein einer Therapieresponse war. Dafür spricht auch die Tatsache, dass der Einsatz einer hohen Anzahl von im Mittel 10,1 (SD=3,6) Medikamenten in der Zeit vor der Implantation bereits keinen ausreichenden Therapieerfolg erzielte. Anhand der bisherigen Literatur ist im Hinblick auf eine mögliche Medikamentenreduktion während der VNS-Therapie keine eindeutige Aussage zu treffen. Einige Autoren berichten über eine Reduktion der Medikamentanzahl in der Gesamtgruppe (Rychlicki *et al.*, 2006; Saneto *et al.*, 2006), andere wiederum nicht (Alexopoulos *et al.*, 2006; Elliott *et al.*, 2011). In manchen Fällen werden Angaben zur Anzahl der Patienten mit einer Reduktion, einer Erhöhung und einer unveränderten Medikamentenzahl gemacht (Helmers *et al.*, 2001). Zumal oft mehrere Veränderungen bezüglich der Dosis und der Medikamentenwahl gleichzeitig vorgenommen werden, gestaltet sich das Treffen eines derartigen Globalurteils aus eigener Erfahrung in der Praxis jedoch sehr schwierig.

#### **4.4 Den Therapieerfolg beeinflussende Faktoren**

Geht man von einer in der Mehrheit der Studien ermittelten Responderrate von ca. 30% bis 50% aus, ist mindestens jede zweite VNS-Implantation im Hinblick auf eine Therapieresponse überflüssig. Für den gezielteren Einsatz der VNS ist es wichtig zu wissen, welche Patienten von dieser Therapiemethode profitieren. Da bisher keine eindeutigen Prädiktoren für das Ansprechen auf die VNS-Therapie identifiziert wurden, haben wir in unserem Patientenkollektiv untersucht, ob den Therapieerfolg bestimmende Faktoren existieren.

### *Epilepsieklassifikation*

In der vorliegenden Studie sprachen Patienten mit einem Lennox-Gastaut-Syndrom und Patienten mit einer läsionellen, symptomatisch fokalen und sekundär generalisierten Epilepsie zusammen tendenziell besser auf die VNS an als solche mit einem idiopathischen Epilepsiesyndrom (Responder: 1-Jahres-

NBZP 34,5% versus 15,0%, letzter NBZP 41,8% versus 25,0%). Der Grund für das Nichterreichen einer Signifikanz kann die relativ geringe Patientenzahl des Kollektivs sein. Vorherige Untersuchungen zu diesem Thema zeigten unterschiedliche Ergebnisse, welche auf die zum Teil sehr geringen Patientenzahlen und die abweichenden Einteilungen der Epilepsie zurückzuführen sein können. Dennoch wurde in der Mehrheit der Fälle von einer guten Therapieresponse bei Vorliegen eines LGS berichtet (Hornig *et al.*, 1997; Majoie *et al.*, 2001; Buoni *et al.*, 2004; Rychlicki *et al.*, 2006; Shahwan *et al.*, 2009). So bestätigen auch zwei Studien mit einer im Vergleich zu unserer höheren Anzahl von Patienten mit einem LGS das gute Ansprechen auf die VNS: Helmers *et al.* berichteten bei mehr als einem Drittel der 43 Kinder mit einem LGS von einer Anfallsreduktion von mindestens 75% nach 6 Monaten; die mittlere Anfallsreduktion lag bei 26,6% nach 3 Monaten und 47,1% nach 6 Monaten (Helmers *et al.*, 2001). In der Untersuchung von Frost *et al.* waren von 24 Kindern mit einem LGS 58% nach 6 Monaten Responder (Frost *et al.*, 2001).

Murphy *et al.* konnten beim Vergleich von symptomatischen und idiopathischen Epilepsien keine Gruppe mit einem besseren Therapieerfolg abgrenzen (Murphy, 1999). In einer anderen Studie war dagegen die Wahrscheinlichkeit, nach einem Jahr ein Responder zu sein, bei läsionellen Epilepsien signifikant höher als bei kryptogenen Epilepsien. Unter den 135 Patienten dieser Arbeit befanden sich allerdings 54 Erwachsene (Colicchio *et al.*, 2010). Um eine Aussage über den Einfluss der Epilepsieklassifikation auf den Therapieerfolg treffen zu können, sind demnach Studien mit einer vergleichbaren Einteilung der Epilepsie und homogeneren Patientenkollektiven erforderlich.

### *Ätiologie der Epilepsie*

Anhand unserer Daten war keine bevorzugt auf die VNS ansprechende Ätiologie der Epilepsie auszumachen. Die Responderraten unterschieden sich in den drei Gruppen mit Epilepsien genetischer, struktureller/metabolischer und unklarer Ätiologie nur geringfügig. Da die Einteilung der Ätiologie in den bisherigen Studien ebenfalls in hohem Maße variiert, sind die Ergebnisse nur schwer mit den vorliegenden vergleichbar. Dessen ungeachtet ist die Ätiologie in dem Großteil der Literatur kein den Therapieerfolg bestimmender Faktor (Rychlicki *et al.*, 2006; You *et al.*, 2007). In einer Studie von Elliott *et al.* mit einer der unseren in etwa

vergleichbaren Einteilung konnte ebenfalls keine Ätiologie mit einem besseren Ansprechen auf die VNS ausgemacht werden (Elliott et al., 2011).

### *Anfallstyp*

Wenngleich die VNS bisher lediglich für die Therapie fokaler Anfälle zugelassen ist, lassen unsere Befunde in Übereinstimmung mit dem Großteil bisher publizierter Untersuchungen auch im Bezug auf den Anfallstyp keinen eindeutigen Schluss auf ein gutes Therapieansprechen zu (Murphy, 1999; Majoie et al., 2005; Elliott et al., 2011). So erzielten Patienten mit fokalen und generalisierten Anfällen mit 27,6% und 27,2% beim 1-Jahres-NBZP bzw. 29,3% und 35,8% beim letzten NBZP vergleichbare Responderraten. Auffällig hoch waren allerdings die Responderanteile bei den Absencen von 50,0% beim 1-Jahres-NBZP und 42,9% beim letzten NBZP. Diese Tendenz war auch in einer Studie von Saneto et al. zu erkennen, in der alle 3 Patienten mit Absencen Responder waren (Saneto et al., 2006). Bei Majoie et al. erreichten 5 von 9 Patienten mit Absencen eine Reduktion der Anfallsfrequenz von mindestens 50% (Majoie et al., 2005). Es sollte allerdings berücksichtigt werden, dass die Patientenzahl in beiden Studien sehr gering war. Bei der Generierung von Absencen scheinen thalamo-kortikale Interaktionen eine wesentliche Rolle zu spielen (Budde et al., 2005; Gorji et al., 2011). Der N. vagus hat unter anderem disynaptische Projektionen zum Thalamus, wodurch die Wirksamkeit der VNS bei Absencen erklärbar wäre (Henry, 2002). Zudem zeigten Vonck et al. in einer SPECT-Untersuchung eine Korrelation zwischen dem positiven klinischen Effekt der VNS und einer langfristigen thalamischen Hypoperfusion (Vonck et al., 2008).

Das in einigen Untersuchungen beschriebene gute Ansprechen bei Sturzanfällen konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden (Shahwan et al., 2009; Abd-El-Barr et al., 2010). So kam es laut unserer Daten nur bei 2 (1-Jahres-NBZP) bzw. 3 (letzter NBZP) von insgesamt 14 Sturzanfällen zur Therapieresponse. Abd-El Barr et al. berichteten bei 46% der 43 Kinder mit Sturzanfällen von einer Anfallsreduktion von mindestens 75% (Abd-El-Barr et al., 2010). Die abweichenden Ergebnisse sind möglicherweise darauf zurückzuführen, dass bei der zuletzt genannten Studie neben tonischen und atonischen Anfällen auch Nickanfalle zu den Sturzanfällen gezählt wurden. Nichtsdestotrotz werden in unserer Studie auch bei Hinzuziehen der Nickanfalle nicht derart gute Ergebnisse

erreicht, was sich wiederum aus den unterschiedlichen Patientenzahlen und den inhomogenen Anteilen von Sturz- und Nickenfällen in den beiden Untersuchungen ergeben kann. Insgesamt gestaltet sich die Identifikation von bevorzugt auf die VNS-Therapie ansprechenden Anfallstypen in der vorliegenden und anderen Studien durch kleine Patientenkollektive und daraus resultierenden geringen Patientenzahlen pro Anfallstyp schwierig.

#### *Alter bei Implantation, Alter bei Diagnosestellung und Dauer der Erkrankung bei Implantation*

Der Therapieerfolg war bei Betrachtung unserer Daten vom Alter bei Implantation, vom Alter bei Diagnosestellung und von der Dauer der Erkrankung bei Implantation unabhängig. Damit stimmen diese Ergebnisse mit dem größten Teil der zuvor veröffentlichten überein (Murphy *et al.*, 2003; Benifla *et al.*, 2006a; Kabir *et al.*, 2009; Arhan *et al.*, 2010). Wie bisher auch in einer Reihe von Studien beschrieben, konnten sowohl Kinder unter 12 Jahren (zulassungsüberschreitende Anwendung) als auch ältere mit vergleichbaren Responderraten von der VNS-Therapie profitieren (Patwardhan *et al.*, 2000; Murphy *et al.*, 2003). In der Untersuchung von Alexopoulos *et al.* wiesen Kinder unter 12 Jahren ein besseres Ansprechen auf (Alexopoulos *et al.*, 2006). Dabei wurde jedoch im Gegensatz zur Responderrate die mittlere Anfallsreduktion zum Vergleich des Therapieerfolgs der beiden Altersgruppen herangezogen.

Diese Ergebnisse könnten zusammen mit denen des Anfallstyps (siehe vorangegangener Abschnitt: Anfallstyp) dazu veranlassen, eine Erweiterung der Zulassungsbeschränkung der VNS auch für Kinder unter 12 Jahren und für Patienten mit generalisierten Anfällen in Erwägung zu ziehen.

#### *VNS-Einstellungen*

In unserem Patientenkollektiv war die Responderrate bei Stromstärken im mittleren Bereich zwischen 1,75mA und 2,25mA beim letzten NBZP mit 58,3% in etwa doppelt so hoch wie bei Stromstärken bis 1,5mA oder ab 2,5mA ( $p=0,04$ ). Die geringere Responderrate bei Intensitäten über 2,5mA kann darin begründet sein, dass die Stromstärke bei Nonrespondern mit der Hoffnung auf eine Abnahme der Anfallsfrequenz weiter erhöht wird. Dagegen wird die Einstellung der Stromstärke bei Eintritt einer Therapieresponse eher beibehalten - nicht zuletzt

auch um mögliche Nebenwirkungen durch weitere Hochregulationen zu vermeiden. Andere retrospektive pädiatrische Studien berichteten über keinen Zusammenhang zwischen den VNS-Einstellungen und dem Therapieerfolg (Saneto et al., 2006; Shahwan et al., 2009) und eine Studie über ein besseres Ansprechen in niedrigen Stromstärkebereichen bis zu 0,5mA (Buoni et al., 2004). Eine prospektive Dosisstudie könnte mehr Aufschluss über den Einfluss der Stromstärke auf den Therapieerfolg geben.

Über eine ausbleibende Reduktion der Anfallsfrequenz unter Anwendung des Rapid-Cycle-Modus bei mangelndem Therapieerfolg besteht in der Literatur weitestgehend Einigkeit (Majoie et al., 2001; Murphy et al., 2003; Alexopoulos et al., 2006). In unserer Arbeit wurde der Rapid-Cycle-Modus bei einer relativ großen Patientenzahl nach fehlendem Therapieerfolg angewendet. Von den 21 Patienten kam es lediglich bei einem zur Verbesserung der Anfallsfrequenz. In der Studie von Helmers et al. wurde ein Teil der Patienten gleich zu Beginn der VNS-Therapie mit diesem Modus behandelt. Nach 3 Monaten war in der Rapid-Cycle-Gruppe im Gegensatz zu der Gruppe mit Standardeinstellungen keine höhere Anfallsreduktion zu vermerken (Helmers et al., 2001). Neben diesen eher unbefriedigenden Ergebnissen sollte außerdem bedacht werden, dass es unter Verwendung des Rapid-Cycle-Modus aufgrund der frequenteren Stimulation zu einem rascheren Batterieversagen kommt.

#### **4.5 Nebenwirkungen und Komplikationen der VNS-Therapie, Ex- und Reimplantationen**

Postoperativ wurden bei 40,3% der Patienten Schmerzen angegeben. Es ließ sich retrospektiv nicht mehr ausmachen, ob diese im Bereich der pectoralen Wunde oder des Halses lokalisiert waren. Da Schmerzen als transiente und permanente Nebenwirkungen jedoch nur vereinzelt berichtet wurden, waren sie postoperativ wahrscheinlich eher die Folge des operativen Eingriffs als eine Nebenwirkung der Stimulation. Es sind aber auch stimulationsbedingte Schmerzen im frischen Wundbereich nach der Implantation denkbar.

Der größte Teil der Nebenwirkungen trat in unserer Untersuchung nur transient auf, wobei am häufigsten Heiserkeit und Husten beobachtet wurden. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit bisherigen Studien (Patwardhan et al., 2000; Rychlicki et al., 2006; Ghaemi et al., 2010). Dass die meisten

Nebenwirkungen nur von vorübergehender Dauer waren, lässt sich durch einen zeitlichen Gewöhnungsprozess oder in einigen Fällen auch durch die Anpassung der Stimulationsparameter (z.B. Reduktion der Stimulationsfrequenz oder der Stromstärke) und das damit verbundene Sistieren der Nebenwirkung erklären. Die meisten der in Tabelle 10 (Seite 48) aufgeführten Nebenwirkungen lassen sich auf eine Reizung bzw. Läsion des N. laryngeus recurrens, eines Astes des N. vagus, zurückführen. Der von 2 Patienten angegebene Handtremor bzw. die Handmuskelschwäche könnten durch eine zusätzliche Stimulation des zum N. vagus benachbart lokalisierten Plexus brachialis bedingt sein, während die bei einem Kind beobachtete Kopfneigung ein Zeichen für bestehende Schmerzen sein könnte. Das in einem Fall als Folge der Explantation aufgetretene Horner-Syndrom und die linksseitige Zwerchfellparese lassen eine Läsion des Ganglion stellatum sowie des N. phrenicus vermuten, welche im Halsbereich in der Nähe des N. vagus liegen. Aufgrund der im Regelfall nicht unmittelbaren Nachbarschaft dieser Strukturen ist als Ursache für ihre Schädigung eine erschwerte Entfernung des Stimulators und der Elektroden durch eventuelle Verwachsungen vorstellbar. Der rechtsseitig implantierte Patient war der einzige der Gesamtgruppe mit kardialen Nebenwirkungen. Obgleich diese Nebenwirkungen – insbesondere die Extrasystolie und der Bigemismus während eines generalisierten Anfalls - nicht sicher auf die VNS zurückzuführen sind, sollte die Implantation und Einstellung des Geräts am rechten N. vagus nur mit besonderer Vorsicht und unter EKG-Kontrolle erfolgen (Spuck et al., 2008).

Vergleicht man das Nebenwirkungsprofil der VNS-Therapie mit dem der medikamentösen antiepileptischen Therapie, kann die VNS als eher nebenwirkungsarm eingestuft werden. Antiepileptika bergen nicht nur ein hohes Potential an organisch-somatischen, sondern rufen überdies nicht selten auch psychische und kognitive Nebenwirkungen hervor (Kothare und Kaleyias, 2007). Während die Sedierung eine häufige Nebenwirkung von vielen gängigen Antiepileptika darstellt, wird die Vigilanz entsprechend unserer und der Ergebnisse anderer Untersuchungen durch die VNS-Therapie sogar verbessert (siehe auch Abschnitt 4.3: Lebensqualität). Bei lediglich 3 Patienten erforderten nicht beherrschbare Nebenwirkungen die Explantation des Geräts. In einem Fall musste das Gerät zweimalig aufgrund von Wundinfektionen entfernt werden, von denen eine auf die wiederholte Eigenmanipulation der Wunde zurückzuführen war. Vor

allem bei Kindern und mental retardierten Patienten ist eine solche Manipulation der Wunde durch z. B. wiederholtes Kratzen denkbar. Insgesamt sind die vorliegenden Komplikationsraten fast identisch mit denen der Studie von Smyth et al., der einer der unseren vergleichbaren Größe der Patientenpopulation von 74 Kindern zugrunde liegt (Smyth et al., 2003). Die in unserem Kollektiv häufiger durchgeführte Reimplantation aufgrund eines Batterieversagens oder eines Kabelbruchs resultiert wahrscheinlich aus der längeren Nachbeobachtungszeit unserer Patienten von im Mittel 3,7 im Vergleich zu 2,2 Jahren der anderen Studie. Dass in unserer Arbeit mehr als die Hälfte der reimplantierten Patienten Nonresponder war, lässt im Einklang mit dem klinischen Eindruck die Annahme zu, dass neben der Reduktion der Anfallsfrequenz noch andere Faktoren zur Zufriedenheit der Betroffenen und deren Familien mit der VNS-Therapie beitragen.

#### **4.6 Schlussfolgerungen**

Insgesamt lassen die Ergebnisse der vorliegenden Studie vermuten, dass die VNS eine die Anfallskontrolle und das Wohlbefinden der betroffenen Kinder und deren Familien positiv beeinflussende und nebenwirkungsarme Therapiemethode ist.

Kinder mit läsionellen Epilepsien und mit einem Lennox-Gastaut-Syndrom scheinen in Hinblick auf die Anfallsfrequenz am meisten von der VNS zu profitieren. Bezüglich des Anfallstyps zeigte sich bei den Absencen der höchste Responderanteil.

Wenngleich die Responderrate in der Gruppe mit der längsten Therapiezeit von 6 bis 12 Jahren am höchsten war, wird nicht von einem zunehmenden Effekt der VNS mit der Zeit ausgegangen, da eine lange Krankheitsdauer bei einem Teil der Kinder ohnehin eine Spontanremission der Epilepsie mit sich bringen kann.

Letztendlich kann die Effektivität der VNS bei Kindern nur in einer kontrollierten Studie definitiv untersucht werden. Aufgrund des für den Patienten spürbaren elektrischen Reizes ist jedoch lediglich eine aktive Kontrollgruppe mit einer geringen Stimulation entsprechend den Studien E03 und E05 denkbar (The VNS Study Group, 1995; Handforth *et al.*, 1998). Der Einfluss der VNS-Einstellungen auf den Therapieerfolg könnte mittels prospektiver Dosisstudien geprüft werden. Wie in einzelnen bisherigen Untersuchungen sollten in Zukunft standardisierte Messskalen zur Erfassung der Lebensqualität und des Schweregrades sowie

allgemeingültige Einteilungen für die Epilepsieklassifikation, die Ätiologie und den Anfallstyp zur Anwendung kommen. Eine interessante Frage für Folgestudien im Hinblick auf den Magneteinsatz ist, ob der Einsatz von Akutmedikamenten durch das Auslösen der Zusatzstimulation während des Anfalls reduziert werden kann.

## 5 Zusammenfassung

Die Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Doch ca. 10% bis 20% der an Epilepsie erkrankten Kinder sprechen auf Medikamente als Therapie der ersten Wahl nur unzureichend an. Seit der Zulassung der Vagusnervstimulation (VNS) 1994 in Europa stellt diese eine ergänzende Therapiemethode für Patienten mit einer pharmakoresistenten Epilepsie dar.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der Langzeiteffekt der VNS auf die Anfallskontrolle untersucht. Darüber hinaus wurde fokussiert, inwieweit die VNS-Therapie das Wohlergehen der Kinder und deren Eltern beeinflusst. Da bis heute keine eindeutigen Selektionskriterien für diese Therapiemethode existieren, bestand ein weiteres Ziel dieser Arbeit in der Identifikation von den Therapieerfolg bestimmenden Faktoren.

Retrospektiv wurden die Daten von insgesamt 75 Patienten mit einer pharmakoresistenten Epilepsie erfasst, denen ein Vagusnervstimulator implantiert wurde. Dabei erfolgte die Datenerhebung für die Zeitpunkte 6 Monate, 1 Jahr und 2 Jahre nach der Implantation sowie für den zuletzt dokumentierten Nachbeobachtungszeitpunkt, welcher bei maximal 11,4 Jahren lag.

Die Auswertung ergab im gesamten Verlauf eine Responderrate (Reduktion der Anfallsfrequenz  $\geq 50\%$ ) zwischen 29,3% und 41,8%. Bei separater Betrachtung des letzten Nachbeobachtungszeitpunkts erzielten die Patienten mit der längsten Therapiezeit von 6 bis 12 Jahren mit einer Responderrate von 53,3% den besten Therapieerfolg. Der Anteil der Patienten mit einem Anstieg der Anfallsfrequenz blieb mit Schwankungen zwischen 13,3% und 16,0% nahezu konstant.

Des Weiteren wurde im gesamten Verlauf bei mehr als der Hälfte der Kinder, bei welchen durch Einsatz des Magnets eine Zusatzstimulation im akuten Anfall ausgelöst wurde, ein positiver Effekt auf die Anfallskontrolle angegeben.

Im Hinblick auf das Wohlergehen der Kinder im Rahmen der VNS-Therapie zeigte sich bei der Lebensqualität vor allem in den Bereichen Stimmung und Vigilanz eine Verbesserung unabhängig von der anfallsbezogenen Response. Zudem nahm die Anzahl der Krankenhausaufenthalte nach der Implantation signifikant ab, während die längste anfallsfreie Zeit signifikant anstieg. Der Großteil der

ermittelten Nebenwirkungen war nur von transienter Dauer, wobei Heiserkeit und Husten am häufigsten auftraten.

Eindeutige Selektionskriterien für die VNS-Therapie ließen unsere Daten nicht zu. Dennoch lieferten sie Hinweise für ein tendenziell besseres Ansprechen von Patienten mit einer läsionellen Epilepsie und mit einem Lennox-Gastaut-Syndrom als von solchen mit einer idiopathischen Epilepsie. Hinsichtlich des Anfallstyps ergab sich für die Absencen der beste Therapieerfolg.

Insgesamt erwies sich die VNS entsprechend unserer Ergebnisse als eine nebenwirkungsarme, die Anfallskontrolle sowie das Wohlergehen der Kinder und deren Familie positiv beeinflussende Therapiemethode. Zudem kann die Möglichkeit des Magneteinsatzes den Betroffenen und deren Eltern zusätzlich ein Gefühl der Sicherheit im Umgang mit einem akuten Anfall geben. Wenngleich die Responderrate in der Patientengruppe mit der längsten Therapiedauer von 6 bis 12 Jahren am höchsten war, geht man klinisch eher davon aus, dass diese Besserung der Anfallssituation auf eine Spontanremission im Rahmen des natürlichen Verlaufs der Epilepsie als auf einen Langzeiteffekt der VNS-Therapie zurückzuführen ist.

Letztlich bleibt bei einer unkontrollierten Studie wie der vorliegenden jedoch unklar, in welchem Ausmaß die Ergebnisse von der hohen Erwartungshaltung der Eltern und der Invasivität der Therapiemethode im Sinne einer Placebowirkung mitbestimmt werden. Aus diesem Grund müssen prospektive randomisierte Studien folgen, welche die Wirksamkeit der VNS auf die Anfallskontrolle und ihre Auswirkungen auf das Wohlergehen der Kinder untersuchen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. **Abd-El-Barr MM, Joseph JR, Schultz R, Edmonds JL, Wilfong AA, Yoshor D:** Vagus nerve stimulation for drop attacks in a pediatric population. *Epilepsy Behav* 19:394-399 (2010).
2. **Agostoni E, Chinnock JE, De Daly MB, Murray JG:** Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. *J Physiol* 135:182-205 (1957).
3. **Aldenkamp AP, Majoie HJ, Berfelo MW, Evers SM, Kessels AG, Renier WO, Wilmink J:** Long-term effects of 24-month treatment with vagus nerve stimulation on behaviour in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 3:475-479 (2002).
4. **Aldenkamp AP, Van de Veerdonk SH, Majoie HJ, Berfelo MW, Evers SM, Kessels AG, Renier WO, Wilmink J:** Effects of 6 months of treatment with vagus nerve stimulation on behavior in children with lennox-gastaut syndrome in an open clinical and nonrandomized study. *Epilepsy Behav* 2:343-350 (2001).
5. **Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bingaman WE:** Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmaco-resistant epilepsy. *Seizure* 15:491-503 (2006).
6. **Amar AP, Apuzzo ML, Liu CY:** Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *Neurosurgery* 55:1086-1093 (2004).
7. **Arhan E, Serdaroglu A, Kurt G, Bilir E, Durdag E, Erdem A, Aksakal FN, Ozcelik A, Baykaner K:** The efficacy of vagal nerve stimulation in children with pharmaco-resistant epilepsy: practical experience at a Turkish tertiary referral center. *Eur J Paediatr Neurol* 14:334-339 (2010).
8. **Baumeister FAM:** Ketogene Diät - Ernährung als Therapiestrategie. 1. Auflage, 18-21, 45-52, 154, 182-183, SPS Verlagungsgesellschaft mbH, Heilbronn, (2004).
9. **Baumgartner C:** Epilepsiechirurgie und Neurostimulation. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 10:40-54 (2009).
10. **Beekwilder JP, Beems T:** Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 27:130-138 (2010).
11. **Begley CE, Famulari M, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Coan S, Dubinsky S, Newmark ME, Leibson C, So EL, Rocca WA:** The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia* 41:342-351 (2000).
12. **Benifla M, Otsubo H, Ochi A, Weiss SK, Donner EJ, Shroff M, Chuang S, Hawkins C, Drake JM, Elliott I, Smith ML, Snead OC, 3rd, Rutka JT:** Temporal lobe surgery for intractable epilepsy in children: an analysis of outcomes in 126 children. *Neurosurgery* 59:1203-1213; discussion 1213-1204 (2006a).
13. **Benifla M, Rutka JT, Logan W, Donner EJ:** Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at The Hospital for Sick Children. *Childs Nerv Syst* 22:1018-1026 (2006b).
14. **Berg AT, Kelly MM:** Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 47:431-436 (2006).

15. **Berg AT, Levy SR, Testa FM, D'Souza R:** Remission of epilepsy after two drug failures in children: a prospective study. *Ann Neurol* 65:510-519 (2009).
16. **Blaeser-Kiel G:** Schwer behandelbare Epilepsien: Jedes neue Wirkprinzip bietet eine neue Chance. *Zeitschrift für Epileptologie (Beilage für Epileptologen)* 23:1-6 (2010).
17. **Budde T, Caputi L, Kanyshkova T, Staak R, Abrahamczik C, Munsch T, Pape HC:** Impaired regulation of thalamic pacemaker channels through an imbalance of subunit expression in absence epilepsy. *J Neurosci* 25:9871-9882 (2005).
18. **Buoni S, Mariottini A, Pieri S, Zalaffi A, Farnetani MA, Strambi M, Palma L, Fois A:** Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children and young adults. *Brain Dev* 26:158-163 (2004).
19. **Camfield PR, Camfield CS:** Antiepileptic drug therapy: when is epilepsy truly intractable? *Epilepsia* 37 Suppl 1:60-65 (1996).
20. **Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V:** Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatr Neurol* 27:186-191 (2002).
21. **Colicchio G, Policicchio D, Barbati G, Cesaroni E, Fuggetta F, Meglio M, Papacci F, Rychlicki F, Scerrati M, Zamponi N:** Vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsies in different age, aetiology and duration. *Childs Nerv Syst* 26:811-819 (2010).
22. **Cossu M, Lo Russo G, Francione S, Mai R, Nobili L, Sartori I, Tassi L, Citterio A, Colombo N, Bramerio M, Galli C, Castana L, Cardinale F:** Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures. *Epilepsia* 49:65-72 (2008).
23. **Cramer JA, Arrigo C, Van Hamme G, Gauer LJ, Cereghino JJ:** Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. N132 Study Group. *Epilepsia* 41:868-874 (2000).
24. **Cross JH:** Epilepsy surgery in childhood. *Epilepsia* 43 Suppl 3:65-70 (2002).
25. **Cyberonics:** Cyberonics, Inc., Houston, Texas, Manual For Healthcare Professionals, MRI with the VNS Therapy® System, U.S. Version. 9-11, (2011).
26. **Cyberonics:** Cyberonics, Inc., Houston, Texas, VNS Technical Guide. 4-49, (2009).
27. **Davies S, Heyman I, Goodman R:** A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 45:292-295 (2003).
28. **de Boer HM, Mula M, Sander JW:** The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav* 12:540-546 (2008).
29. **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 of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 41:1195-1200 (2000).
30. **Elliott IM, Lach L, Smith ML:** I just want to be normal: a qualitative study exploring how children and adolescents view the impact of intractable epilepsy on their quality of life. *Epilepsy Behav* 7:664-678 (2005).
31. **Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, Morsi A, Geller EB, Carlson C, Devinsky O, Doyle WK:** Vagus nerve stimulation for children with

- treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 7:491-500 (2011).
32. **Engel J, Jr., PC. VN, TB. R, LM. O:** Outcome with respect to epileptic seizures. (ed) *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press 609-621:(1993).
  33. **Englot DJ, Chang EF, Auguste KI:** Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* 115:1248-1255 (2011).
  34. **Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Oommen K, Osorio I, Nazzaro J, Labar D, Kaplitt M, Sperling M, Sandok E, Neal J, Handforth A, Stern J, DeSalles A, Chung S, Shetter A, Bergen D, Bakay R, Henderson J, French J, Baltuch G, Rosenfeld W, Youkilis A, Marks W, Garcia P, Barbaro N, Fountain N, Bazil C, Goodman R, McKhann G, Babu Krishnamurthy K, Papavassiliou S, Epstein C, Pollard J, Tonder L, Grebin J, Coffey R, Graves N:** Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51:899-908 (2010).
  35. **Fornai F, Ruffoli R, Giorgi FS, Paparelli A:** The role of locus coeruleus in the antiepileptic activity induced by vagus nerve stimulation. *Eur J Neurosci* 33:2169-2178 (2011).
  36. **Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E:** The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res* 68:145-180 (2006).
  37. **Frost M, Gates J, Helmers SL, Wheless JW, Levisohn P, Tardo C, Conry JA:** Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 42:1148-1152 (2001).
  38. **Geerts A, Arts WF, Stroink H, Peeters E, Brouwer O, Peters B, Laan L, van Donselaar C:** Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia* 51:1189-1197 (2010).
  39. **Ghaemi K, Elsharkawy AE, Schulz R, Hoppe M, Polster T, Pannek H, Ebner A:** Vagus nerve stimulation: outcome and predictors of seizure freedom in long-term follow-up. *Seizure* 19:264-268 (2010).
  40. **Gorji A, Mittag C, Shahabi P, Seidenbecher T, Pape HC:** Seizure-related activity of intralaminar thalamic neurons in a genetic model of absence epilepsy. *Neurobiol Dis* 43:266-274 (2011).
  41. **Groves DA, Brown VJ:** Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 29:493-500 (2005).
  42. **Gururaj A, Sztriha L, Hertecant J, Eapen V:** Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. *J Psychosom Res* 61:343-347 (2006).
  43. **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* 14:504-513 (2005).
  44. **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 stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 51:48-55 (1998).

45. **Hartman AL, Gasior M, Vining EP, Rogawski MA:** The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 36:281-292 (2007).
46. **Helmets SL, Wheless JW, Frost M, Gates J, Levisohn P, Tardo C, Conry JA, Yalnizoglu D, Madsen JR:** Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 16:843-848 (2001).
47. **Henry TR:** Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 59:3-14 (2002).
48. **Hornig GW, Murphy JV, Schallert G, Tilton C:** Left vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: an update. *South Med J* 90:484-488 (1997).
49. **Huttenlocher PR, Hapke RJ:** A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 28:699-705 (1990).
50. **Jobst BC:** Electrical stimulation in epilepsy: vagus nerve and brain stimulation. *Curr Treat Options Neurol* 12:443-453 (2010).
51. **Kabir SM, Rajaraman C, Rittey C, Zaki HS, Kemeny AA, McMullan J:** Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: indications, complications and outcome. *Childs Nerv Syst* 25:1097-1100 (2009).
52. **Kim SK, Wang KC, Hwang YS, Kim KJ, Chae JH, Kim IO, Cho BK:** Epilepsy surgery in children: outcomes and complications. *J Neurosurg Pediatr* 1:277-283 (2008).
53. **Ko TS, Holmes GL:** EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clin Neurophysiol* 110:1245-1251 (1999).
54. **Kothare SV, Kaleyias J:** The adverse effects of antiepileptic drugs in children. *Expert Opin Drug Saf* 6:251-265 (2007).
55. **Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA:** Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 39:709-714 (1998).
56. **Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A:** Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia* 42:586-589 (2001).
57. **Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshe SL, Perucca E, Wiebe S, French J:** Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51:1069-1077 (2010).
58. **Kwan P, Brodie MJ:** Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol* 9:27-29 (2010).
59. **Kwan P, Brodie MJ:** Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342:314-319 (2000).
60. **Kwan P, Brodie MJ:** Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 46:224-235 (2005).
61. **Kwan P, Brodie MJ:** Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure* 11:77-84 (2002).
62. **Kwong KL, Sung WY, Wong SN, So KT:** Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 29:46-52 (2003).
63. **Labar D, Murphy J, Tecoma E:** Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. E04 VNS Study Group. *Neurology* 52:1510-1512 (1999).

64. **Loddenkemper T, Holland KD, Stanford LD, Kotagal P, Bingaman W, Wyllie E:** Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy. *Pediatrics* 119:930-935 (2007).
65. **Loscher W:** Drug transporters in the epileptic brain. *Epilepsia* 48 Suppl 1:8-13 (2007).
66. **Lundgren J, Amark P, Blennow G, Stromblad LG, Wallstedt L:** Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 39:809-813 (1998).
67. **Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Evers SM, Kessels AG, Renier WO:** Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox-Gastaut syndrome: clinical results, neuropsychological effects, and cost-effectiveness. *J Clin Neurophysiol* 18:419-428 (2001).
68. **Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Renier WO, Kessels AG:** Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure* 14:10-18 (2005).
69. **Marrosu F, Serra A, Maleci A, Puligheddu M, Biggio G, Piga M:** Correlation between GABA(A) receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res* 55:59-70 (2003).
70. **Morris GL, 3rd, Mueller WM:** Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 53:1731-1735 (1999).
71. **Murphy JV:** Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr* 134:563-566 (1999).
72. **Murphy JV, Torkelson R, Dowler I, Simon S, Hudson S:** Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy: the first 100 patients receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157:560-564 (2003).
73. **Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH:** The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 7:500-506 (2008).
74. **Neese SL, Sherill LK, Tan AA, Roosevelt RW, Browning RA, Smith DC, Duke A, Clough RW:** Vagus nerve stimulation may protect GABAergic neurons following traumatic brain injury in rats: An immunocytochemical study. *Brain Res* 1128:157-163 (2007).
75. **Nitsche MA, Paulus W:** Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: current state and perspectives. *Neurotherapeutics* 6:244-250 (2009).
76. **Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K:** Refractory childhood epilepsy and factors related to refractoriness. *Epilepsia* 41 Suppl 9:14-17 (2000).
77. **Oskoui M, Webster RI, Zhang X, Shevell MI:** Factors predictive of outcome in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 20:898-904 (2005).
78. **Parain D, Penniello MJ, Berquen P, Delangre T, Billard C, Murphy JV:** Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol* 25:213-216 (2001).
79. **Patwardhan RV, Stong B, Bebin EM, Mathisen J, Grabb PA:** Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *Neurosurgery* 47:1353-1358 (2000).

80. **Penry JK, Dean JC:** Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 31 Suppl 2:40-43 (1990).
81. **Ramos-Lizana J, Aguilera-Lopez P, Aguirre-Rodriguez J, Cassinello-Garcia E:** Early prediction of refractory epilepsy in childhood. *Seizure* 18:412-416 (2009).
82. **Remy S, Beck H:** Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain* 129:18-35 (2006).
83. **Rogawski MA, Johnson MR:** Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. *Epilepsy Curr* 8:127-130 (2008).
84. **Rossignol E, Lortie A, Thomas T, Bouthiller A, Scavarda D, Mercier C, Carmant L:** Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes. *Seizure* 18:34-37 (2009).
85. **Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti RA, Iacoangeli M, Scerrati M:** Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure* 15:483-490 (2006).
86. **Saneto RP, Sotero de Menezes MA, Ojemann JG, Bournival BD, Murphy PJ, Cook WB, Avellino AM, Ellenbogen RG:** Vagus nerve stimulation for intractable seizures in children. *Pediatr Neurol* 35:323-326 (2006).
87. **Schachter SC, Schmidt D:** Vagus nerve stimulation. 2. Auflage, 49-50, Martin Dunitz, Taylor and Francis Group, London (2003).
88. **Schmidt D, Loscher W:** New developments in antiepileptic drug resistance: an integrative view. *Epilepsy Curr* 9:47-52 (2009).
89. **Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, Harvey AS:** Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia* 50:1220-1228 (2009).
90. **Sherman EM, Connolly MB, Slick DJ, Eyrl KL, Steinbok P, Farrell K:** Quality of life and seizure outcome after vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol* 23:991-998 (2008).
91. **Siemes H:** Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. 2., vollst. überarb. Aufl., 40, 401-410, Huber, Bern (2009).
92. **Sillanpää M, Schmidt D:** Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* 129:617-624 (2006).
93. **Skarpaas TL, Morrell MJ:** Intracranial stimulation therapy for epilepsy. *Neurotherapeutics* 6:238-243 (2009).
94. **Smyth MD, Tubbs RS, Bebin EM, Grabb PA, Blount JP:** Complications of chronic vagus nerve stimulation for epilepsy in children. *J Neurosurg* 99:500-503 (2003).
95. **Spuck S, Nowak G, Renneberg A, Tronnier V, Sperner J:** Right-sided vagus nerve stimulation in humans: an effective therapy? *Epilepsy Res* 82:232-234 (2008).
96. **Stefan H, Lopes da Silva FH, Loscher W, Schmidt D, Perucca E, Brodie MJ, Boon PA, Theodore WH, Moshe SL:** Epileptogenesis and rational therapeutic strategies. *Acta Neurol Scand* 113:139-155 (2006).
97. **The VNS Study Group:** A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 45:224-230 (1995).
98. **Thompson PJ, Duncan JS:** Cognitive decline in severe intractable epilepsy. *Epilepsia* 46:1780-1787 (2005).

99. **Trepel M:** Neuroanatomie: Struktur und Funktion ; mit 27 Tabellen. 3., neu bearb. Aufl., 1. Nachdr., 71, 155, Urban & Fischer, München [u.a.] (2004).
100. **Vonck K, De Herdt V, Bosman T, Dedeurwaerdere S, Van Laere K, Boon P:** Thalamic and limbic involvement in the mechanism of action of vagus nerve stimulation, a SPECT study. *Seizure* 17:699-706 (2008).
101. **Wheless JW, Maggio V:** Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. *Neurology* 59:21-25 (2002).
102. **www.ilae.org:** Tag des letzten Zugriffs: 12.07.2011.
103. **You SJ, Kang HC, Kim HD, Ko TS, Kim DS, Hwang YS, Lee JK, Park SK:** Vagus nerve stimulation in intractable childhood epilepsy: a Korean multicenter experience. *J Korean Med Sci* 22:442-445 (2007).

## 7 Anhang

### Anlage 1

Tabelle 1: Längste anfallsfreie Zeit pro Monat (t-Test für verbundene Stichproben)

Vergleich der Zeitpunkte	n	M	SD	Median	Min	Max	p-Wert
Ausgangszeitpunkt 1-Jahres-NBZP	62	4,42 7,76	5,99 9,05	1 4	0 0	21 30	0,004
Ausgangszeitpunkt 2-Jahres-NBZP	49	4,02 7,33	5,73 9,48	1 4	0 0	21 30	0,011
Ausgangszeitpunkt letzter NBZP	55	4,36 8,00	6,08 10,40	1 3	0 0	21 30	0,011

Tabelle 2: Krankenhausaufenthalte und Status epileptici pro Jahr vor und nach der Implantation (t-Test für verbundene Stichproben)

Vergleich der Zeiträume	n	M	SD	Median	Min	Max	p-Wert
<b>Krankenhausaufenthalte</b> vor Implantation	40	0,80	1,25	0,44	0,00	6,5	0,004
nach Implantation		0,32	0,52	0,00	0,00	2,5	
<b>Status epileptici</b> vor Implantation	44	0,22	0,43	0,00	0,00	2,0	0,076
nach Implantation		0,12	0,40	0,00	0,00	2,5	

## 8 Danksagung

Zunächst bedanke ich mich herzlich bei dem Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Lübeck, Herrn Prof. Dr. med. Egbert Herting, für die Möglichkeit, innerhalb seiner Abteilung diese Arbeit anfertigen zu dürfen.

Ganz besonders danke ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Ute Thyen für ihre zuverlässige und tatkräftige Betreuung, die Beratung und Unterstützung bei der Interpretation der Ergebnisse und für die wertvollen Denkanstöße bei der schriftlichen Ausarbeitung dieser Arbeit. Ihre stets aufgeschlossene und aufmunternde Art haben mir in großem Maße geholfen, diese Arbeit zu erstellen.

Mein großer Dank gilt ebenso Frau Dr. med. Iren Orosz, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat. Ihre ausdauernde Betreuung und Unermüdbarkeit bei der Begleitung dieser Dissertation haben sehr zu meiner eigenen Motivation beigetragen. Nicht zuletzt hat mir unsere Zusammenarbeit durch ihr herzliches und heiteres Wesen immerzu Freude bereitet.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Sperner, der mich bei Fragen zu den von ihm in der Vergangenheit betreuten Patienten stets hilfreich unterstützt hat.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Volker Tronnier, Herrn Dr. med. Georg Nowak, Herrn Dr. med. Sebastian Spuck und Frau Dr. med. Annabella Babin der Klinik für Neurochirurgie bedanke ich mich für die gute Kooperation und die Möglichkeit, an der Implantation eines Vagusnervstimulators teilnehmen zu dürfen.

Den Kontaktpersonen der kooperierenden Kliniken danke ich für die freundliche Zusammenarbeit. Besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. Burghard Püst aus der Kinderneurologischen Abteilung des Katholischen Kinderkrankenhauses Wilhelmstift in Hamburg für die entgegenkommende Hilfe vor Ort bedanken.

Der Firma Cyberonics danke ich für die freundliche Genehmigung, ihre Bilder verwenden zu dürfen und insbesondere Herrn Wim Van Grunderbeek, Herrn

Detlef Demond und Herrn Steffen Fetzter danke ich für die kompetente Unterstützung bei technischen und studienbezogenen Fragen zur VNS.

Dem kommissarischen Direktor Herrn Prof. Dr. med. Alexander Katalinic und Frau Diplomstatistikerin Nora Eisemann des Instituts für Sozialmedizin danke ich für die effektive Zusammenarbeit bei der Planung der statistischen Auswertung.

Zudem richtet sich mein Dank an die medizinische Dokumentarin Frau Sabine Brehm für die Erstellung der Access-Datenbank.

Frau Ilona Liese, Frau Annegret Kasemann und dem pflegerischen Personal der Ambulanz der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin danke ich für die unkomplizierte Überlassung der Patientenakten.

Ebenfalls danke ich der neurophysiologischen Mitarbeiterin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Frau Carola Groth, die mir Einblicke in die Arbeit mit den EEG-Anlagen, welche unter anderem auch bei den Kindern mit VNS-Therapie zu Einsatz kommen, ermöglichte.

Schließlich danke ich ganz herzlich meinen Eltern, die mich nicht nur bei der Erstellung dieser Dissertation in jeder Hinsicht unterstützt haben, sondern mir auch mein Studium ermöglicht haben.

## 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Eva-Maria Buck  
Geburtsdatum: 19.11.1982  
Geburtsort: Ahlen

### Schulbildung

1989 – 1993 Overberg-Grundschule Warendorf  
1993 – 1999 Gymnasium Laurentianum Warendorf  
1999 – 2002 Paul-Spiegel-Berufskolleg Warendorf,  
Europaschule  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Auslandsaufenthalt

09/2002 – 07/2003 Au-Pair in Marbella, Spanien

### Hochschulbildung und berufliche Erfahrung

10/2003 – 05/2010 Studium der Humanmedizin an der  
Universität zu Lübeck  
04/2006 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
05/2010 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
seit 12/2011 Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie,  
Intensivmedizin und Schmerztherapie des  
Klinikums Itzehoe

### Dissertation

11/2010 Beginn der Dissertation in der Klinik für Kinder-  
und Jugendmedizin der Universität zu Lübeck  
Leitung: Prof. Dr. med. Ute Thyen  
11/2010 – 05/2011 Studienplanung, Datenerhebung  
06/2011 – 03/2012 Auswertung, Anfertigung der Dissertation