

Kognitive Effekte der akuten elektrischen linkszervikalen Vagusnerv-Stimulation bei erwachsenen Epilepsiepatienten

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Psychologie und Sportwissenschaft
der Universität Bielefeld

vorgelegt von

Christian Hoppe, Dipl.-Theol. Dipl.-Psych.

geb. 26. Juli 1967

wohnhafte Turmfalkenweg 4, 53127 Bonn

Bonn, September 2003

Gutachter

1. Gutachter: Prof. Dr. phil. Wolfgang Hartje, Dipl. Psych.
Fakultät für Psychologie und Sportwissenschaft
Abteilung für Psychologie
Universität Bielefeld
Universitätsstraße 25
33615 Bielefeld

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian E. Elger
Klinik für Epileptologie
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn

Tag der Disputation: 5. April 2004

Gliederung

	Seite
Zusammenfassung.....	7
1 Grundlagen der Vagusnerv-Stimulation	13
1.1 Hirnnerven.....	13
1.2 Anatomie des Vagus	17
1.2.1 Faserkomponenten	17
1.2.2 Projektionsziele der Afferenzen	20
1.2.3 Kerngebiete vagaler Motoneurone.....	21
1.3 Physiologie des Vagus	23
1.3.1 Parasympathische Funktionen	23
1.3.2 Vagale Reflexe	24
1.3.3 Psychophysiologische Funktionen.....	25
1.4 Cervikale elektrische Vagusnerv-Stimulation	27
1.4.1 Physiologie der elektrischen Neurostimulation.....	27
1.4.2 Anatomische Bedingungen.....	30
1.4.3 Vorklinische Tierstudien	32
2 Vagusnerv-Stimulation in der Epilepsitherapie.....	35
2.1 Der Vagusnerv-Stimulator	36
2.1.1 Technische Komponenten.....	37
2.1.2 Implantation.....	38
2.1.3 Stimulationsparameter.....	40
2.2 Wirksamkeitsnachweise	43
2.2.1 Pilotstudien.....	43
2.2.2 VNS E03-Studie	44
2.2.3 VNS E05-Studie	47
2.2.4 Offene klinische Studien	48
2.3 Komplikationen und Nebenwirkungen	50
2.3.1 Technische Probleme.....	51
2.3.2 Peri- und postoperative Komplikationen	51
2.3.3 Nebenwirkungen während der Behandlung	53
2.3.4 Kardiale Nebenwirkungen während der Behandlung	55
2.3.5 Sterblichkeit.....	56
2.3.6 Explantation und Reimplantation	57
2.4 Klinische Effekte verschiedener Stimulationsparameter	58
2.5 Zusammenfassende Beurteilung	59

3	Psychologische Effekte der Vagusnerv-Stimulation	61
3.1	Subjektive Einschätzungen	61
3.2	Studien zur emotionalen Befindlichkeit.....	63
3.2.1	Befindensveränderungen bei Epilepsiepatienten.....	63
3.2.2	VNS zur Behandlung von Depressionen	65
3.3	Studien zur geistigen Leistungsfähigkeit	68
3.3.1	Leistungsveränderungen bei Epilepsiepatienten	68
3.3.2	VNS zur Behandlung von Altersdemenzen	69
3.4	Experimentell-neuropsychologische Befunde.....	70
3.4.1	Verbesserte verbale Rekognitionsleistung (Clark et al., 1999)	70
3.4.2	Verschlechterte figurale Rekognitionsleistung (Helmstaedter et al., 2001)	71
3.5	Exkurs: Weitere psychologisch relevante Effekte	73
3.5.1	Schmerz.....	73
3.5.2	Schläfrigkeit am Tage	74
3.5.3	Essverhalten	74
3.5.4	Neurorehabilitation.....	75
4	Wirkmechanismen der Vagusnerv-Stimulation	77
4.1	Welche Fasern vermitteln den antikonvulsiven Effekt?.....	78
4.1.1	Patientenstudien	78
4.1.2	Neue tierexperimentelle Befunde	80
4.2	Stimulationsstudien	81
4.2.1	Cerebrale Elektrophysiologie	81
4.2.2	Neurochemie	83
4.2.3	Funktionelle Bildgebung.....	84
4.3	Läsionsstudien	88
4.3.1	Befunde	88
4.3.2	Zusammenfassendes Modell	88
4.4	Mögliche Mechanismen psychologischer Effekte	89
4.4.1	Tierexperimentelle Befunde	90
4.4.2	Leistungsveränderungen bei Patienten	92
4.4.3	Befindensveränderungen bei Patienten	95
4.5	Ausblick	96
5	Fragestellungen	99
5.1	Vagusnerv-Stimulation und Aufmerksamkeit (Studie 1).....	99
5.2	Vagusnerv-Stimulation und Lernen/Gedächtnis (Studie 2)	102

6	Methoden	105
6.1	Studiendesign.....	106
6.1.1	Aufmerksamkeit (Studie 1)	106
6.1.2	Gedächtnis (Studie 2).....	107
6.1.3	Kontrollgruppe?	108
6.2	Messverfahren und Maße.....	108
6.2.1	Aufmerksamkeit (Studie 1)	109
6.2.2	Gedächtnis (Studie 2).....	111
6.3	Patienten	118
6.3.1	Aufmerksamkeit (Studie 1)	120
6.3.2	Gedächtnis (Studie 2).....	121
6.4	Vagusnerv-Stimulation	122
6.4.1	Aufmerksamkeit (Studie 1)	124
6.4.2	Gedächtnis (Studie 2).....	125
6.5	Statistische Analyse	126
7	Ergebnisse	129
7.1	Aufmerksamkeit (Studie 1)	129
7.1.1	Reaktionszeiten.....	129
7.1.2	Reaktionsfehler	137
7.1.3	Zusammenfassung.....	138
7.2	Gedächtnis (Studie 2).....	139
7.2.1	Freier Abruf	140
7.2.2	Wiedererkennen	141
7.2.3	Zusammenfassung.....	144
8	Diskussion.....	147
8.1	Methodik.....	147
8.2	Interpretation der erzielten Ergebnisse	150
8.2.1	Aufmerksamkeit (Studie 1)	150
8.2.2	Gedächtnis (Studie 2).....	151
8.3	Kognitive VNS-Effekte: Gesamtbeurteilung	154
9	Literatur	157
	Abkürzungen.....	180
	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	181
	Danksagung.....	182
	Eidesstattliche Erklärung.....	183

Zusammenfassung

Der X. Hirnnerv - N. vagus (lat., der Wanderer) - verfügt über umfangreiche Projektionen in die Körperperipherie bis hinein in den Bauchraum. Der Vagus ist allgemein bekannt für seine parasympathischen, d.h. efferenten bzw. motorischen Funktionen. Tatsächlich sind jedoch mehr als 80% seiner Fasern afferent. Während die nur mit hohen Strömen elektrisch stimulierbaren, marklosen Typ-C-Nervenfasern die subdiaphragmatischen Organe versorgen und dünne markhaltige Typ-B-Fasern die parasympathische Funktionalität vermitteln, sind die gut stimulierbaren dickeren markhaltigen Typ-A-Fasern besonders in supradiaphragmatische kardio-respiratorische und laryngeale Funktionen involviert. Etwa seit Beginn der 1990er-Jahre wird die linkscervikale elektrische Stimulation des Vagusnervstamms mit Hilfe eines vollständig implantierten Stimulationssystems in der Therapie pharmakoresistenter und inoperabler Epilepsien eingesetzt. Über die afferenten Vagusfasern soll hier ein antikonvulsiver Einfluss auf das ZNS ausgeübt werden. Vagusnerv-Stimulation (VNS) reduziert die mittlere Anfallshäufigkeit um 30-50%; bei ca. 30-50% der Patienten bewirkt VNS eine Reduktion der Anfallhäufigkeit um mehr als die Hälfte (sog. Response). Noch nach über 12-monatiger Behandlung lassen sich gruppenstatistisch weitere Verbesserungen der mittleren Wirksamkeit feststellen. Das Nebenwirkungsprofil erscheint insgesamt günstig. In zwei kontrollierten Studien konnte die Spezifität der VNS-Wirkung nachgewiesen werden (E03/1995, E05/1998). Zur Zeit werden weltweit über 20.000 Epilepsiepatienten mit VNS behandelt.

Schon früh wurden auch psychotrope Effekte der VNS im Sinne einer verbesserten emotionalen Befindlichkeit sowie geistigen Leistungsfähigkeit berichtet. Allerdings konnten diese in kontrollierten Studien unter Verwendung psychometrisch valider Messinstrumente, falls überhaupt, nur in klinisch kaum relevantem Ausmaße bestätigt werden. Derzeit werden in Europa und den USA klinische Studien zum Einsatz der VNS in der Therapie schwerer Depressionen durchgeführt; die ersten bekannt gewordenen Ergebnisse lassen eine gewisse antidepressive Wirkung vermuten.

Im Unterschied zu klinischen Prä-Post-Studien werden bei experimentell-neuropsychologischen Untersuchungen die unmittelbaren Effekte einzelner akuter Stimulationsphasen untersucht. Clark, Naritoku, Smith, Browning und Jensen (1999) konnten die verbale Rekognitionsfähigkeit ihrer Patienten dadurch steigern, dass sie zum einen akute Stimulationsphasen exakt in das Behaltensintervall ihres Lerntests platzierten und zum anderen deutlich geringere Stimulationsströme wählten als im klinischen

Behandlungsalltag üblich (0.5 mA statt ≥ 1.00 mA); diese Beobachtung entsprach weitgehend den tierexperimentellen Befunden derselben Arbeitsgruppe. In einer weiteren experimentellen Patientenstudie fanden Helmstaedter, Hoppe und Elger (2001) bei klinisch üblichen, höheren Stimulationsintensitäten (>1.00 mA) dagegen stimulationsabhängige Beeinträchtigungen der bildhaften, jedoch keine Veränderungen der verbalen Rekognitionsleistungen.

Die hier vorgelegte experimentell-neuropsychologische Arbeit knüpft an diese widersprüchlichen Befunde an und untersucht in zwei Teilstudien die attentionalen sowie kognitiv-mnestischen Effekte akuter VNS-Phasen bei Epilepsiepatienten unter klinischen Bedingungen. Erstmals wurde der Rhythmus der intermittierenden akuten Stimulation (Standard Cycle: ON 30 s, OFF 300 s; American Cycle: ON 7 s, OFF 30 s) als "natürliche" experimentelle Variation genutzt, wodurch eine für den Patienten erkennbare Manipulation am Pulsgenerator während der Testung vermieden werden kann. Der Stimulationsrechner (Präsentation der Aufgaben) wurde virtuell mit dem VNS-Pulsgenerator über die Startzeiten des Computertests einerseits und der VNS andererseits gekoppelt, sodass die exakte Taktung der Testaufgaben sowie die Aufzeichnung der Reaktionen in Abhängigkeit vom aktuellen Zustand des Vagusnervstimulators erfolgen konnte. Die für die zeitliche Kopplung erforderlichen Informationen über die exakten technischen Abläufe nach dem Neustart des Pulsgenerators wurden vom Hersteller zur Verfügung gestellt.

53 der im Verlaufe von 18 Monaten rekrutierbaren 61 erwachsenen VNS-Patienten (Gesamtkollektiv erwachsener VNS-Patienten in Bonn: $N = 138$) waren kognitiv in der Lage, an einem ca. 1-stündigen computergestützten Test teilzunehmen. Die klinischen Stimulationsparameter aller Patienten wurden unverändert beibehalten. Da nur bei wenigen Patienten Stimulationsströme <0.75 mA eingestellt waren, war eine direkte Überprüfung der Clark-Befunde mit niedrigeren Strömen (0.5 mA) nicht möglich. Die statistische Prüfung von Effekten erfolgte zumeist mit multivariaten varianzanalytischen Verfahren.

Die Aufgabe während der Teilstudie 1 "Aufmerksamkeit" bestand in einer seitengleichen Reaktion mit der rechten bzw. linken Hand auf einen im rechten bzw. linken Gesichtsfeld dargebotenen optischen Stimulus (Wahlreaktionsparadigma). Die Reaktionen der rechten und linken Hand sowie während (ON) und zwischen (OFF) den parallel erfassten akuten VNS-Phasen wurden getrennt protokolliert. Das Wahlreaktionsparadigma wurde ausgewählt, um eventuelle Lateralisationseffekte der stets linksseitig applizierten VNS aufzeigen zu können. Die Analyse der Reaktionslatenzen deutet darauf hin, dass akute VNS die Verarbeitungsgeschwindigkeit beeinflussen kann: In der Gruppe der älteren

Patienten (≥ 38 Jahre; Median-Split) waren die VNS-ON-Reaktionszeiten signifikant gegenüber Reaktionen unter VNS-OFF erhöht. In einzelnen Zyklus- und Stromstärkegruppen fanden sich signifikante Effekte akuter VNS im Sinne einer Reaktionsverlangsamung. Reaktionsbeschleunigungen unter akuter VNS wurden dagegen kaum beobachtet.

Die Aufgabe während der zweiten Teilstudie "Gedächtnis" bestand im Lernen einer Liste von 15 Wörtern (häufige Substantive) sowie 7 Mustern (Winkel verschiedener Formen an bestimmten Positionen) in jeweils 3 Durchgängen; abschließend erfolgte ein weiterer Gedächtnistest nach Verzögerungsintervall. Gemessen wurden sowohl die freien Abruf- wie auch die Rekognitionsleistungen (Ja-/Nein-Rekognitionstest). Die akute VNS-ON-Phase wurde entweder in die Zeit der Item-Darbietung oder in das anschließende Behaltensintervall getaktet. In den zwei realisierten Studienbedingungen wurden diese beiden Varianten über das Testmaterial hinweg gekreuzt, um Hinweise auf spezifische VNS-Effekte erhalten zu können (Bedingung "vBfD": akute VNS im Verbalteil während des Behaltensintervalls, im Figuralteil während der Darbietung; Bedingung "vDfB": umgekehrt, VNS im Verbalteil während der Darbietung und im Figuralteil während des Behaltensintervalls). Die Ergebnisse der Gedächtnisstudie bestätigen im Trend, dass eine VNS-ON-Phase während des Behaltensintervalls für den Abruf und das Wiedererkennen der Items günstiger ist als eine VNS-ON-Phase während der Item-Darbietung; allerdings erreicht dieser Effekt nur unter Berücksichtigung der Stromstärke für einzelne Rekognitionsmaße statistische Signifikanz. Patienten unter VNS mit geringeren Stromstärken (≤ 0.75 mA) erreichten hypothesenkonform eine höhere Rekognitionsgenauigkeit, jedoch könnte es sich dabei um einen zufälligen Stichprobeneffekt handeln; außerdem ist unklar, ob VNS geringerer Stärke Gedächtnisleistungen weniger stört oder stärker fördert. Bezüglich falscher Ja-Antworten im Rekognitionstest (False Alarms) entsprechen die Ergebnisse dem früheren Befund von Helmstaedter et al. (2001): Im Vergleich zur Stimulation während der Item-Darbietung (vBfD) fand sich im Figuralteil in beiden Stimulationszyklusgruppen bei Stimulation im Behaltensintervall (vDfB) eine Zunahme von False Alarms (signifikanter Haupteffekt "Studienbedingung"), die bei höheren Stromstärken im Trend noch deutlicher ausgeprägt war.

Die insgesamt heterogen erscheinenden Ergebnisse beider Teilstudien erinnern an die unklare Befundlage bezüglich der psychologischen VNS-Therapieeffekte. Deutliche Hinweise auf eine klinisch relevante Veränderung kognitiv-mnestischer bzw. attentionaler Leistungen fehlen in beiden Teilstudien. Die Erklärung hierfür könnte in den relativ hohen klinischen VNS-Stromstärken liegen, die für die Studie unverändert aus der Behandlung

übernommen wurden. Vorklinische Tierexperimente zur VNS legten eine auf möglichst hohe Stimulationsströme und letztlich auf Typ-C-Faser-Aktivierung abzielende Strategie nahe. Seit kurzem ist jedoch bekannt, dass VNS bei Patienten ausschließlich Typ-A-, allenfalls Typ-B-Fasern des Vagus aktiviert (Binks, Paydarfar, Schachter, Guz & Banzett, 2001); höhere Ströme, die geeignet wären, auch die Typ-C-Faserkomponente zu aktivieren, verursachen unerträgliche Nebenwirkungen (z.B. Schmerzen im Kehlkopfbereich). Neuere Tierläsionsstudien zeigen, dass Typ-C-Faser-Aktivierung zudem gar nicht erforderlich ist, weil die antikonvulsive Wirkung der VNS wahrscheinlich über eine Typ-A-Faser-vermittelte Aktivierung des Locus coeruleus (LC) und des mit ihm assoziierten noradrenergen Neurotransmittersystems (NA) - via Nucleus tractus solitarius (NTS) - vermittelt wird (Krahl, Clark, Smith & Browning, 1998); das klinische Nebenwirkungsprofil ist mit diesem Modell gut vereinbar. Auch psychotrope, durch zentral erhöhtes NA vermittelte Effekte im Sinne eines optimierten peripheren "Arousal", auf die Clark et al. (1999) die von ihnen beobachtete gedächtnisfördernde Wirkung akuter, niedrigamplitudiger VNS zurückführten, wären über diesen Signalweg gut erklärbar. Optimale kognitiv-mnestische Effekte wurden von dieser Arbeitsgruppe allerdings nur mit vergleichsweise niedrigen Stromstärken erreicht. In der hier vorgelegten Studie mit höheren Strömen (≥ 0.75 mA) entsteht dagegen eher der Eindruck einer transienten, stimulationsabhängigen Leistungsminderung. In zukünftigen klinischen und experimentellen Studien sollten daher die psychologischen Effekte niedrigamplitudiger VNS (0.5 mA) gezielt untersucht werden.

Kognitive Effekte der akuten elektrischen linkszervikalen Vagusnerv-Stimulation bei Epilepsiepatienten

In den vergangenen 14 Jahren wurde die elektrische linkszervikale Stimulation des X. Hirnnerven (N. vagus) - im folgenden verkürzt Vagusnerv-Stimulation (VNS) genannt - als dritter Weg in der Behandlung epileptischer Anfälle neben Pharmakotherapie und Epilepsiechirurgie etabliert. Die Zulassung dieses vollständig implantierbaren peripheren Neurostimulationssystems im Juli 1997 stellte einen Meilenstein in der Behandlung der Epilepsien und hirnessoziierten Erkrankungen überhaupt dar: Kein anderes neuroprothetisches Verfahren hat bisher eine vergleichbare Verbreitung gefunden. Dabei sind viele Aspekte der VNS-Therapie noch nicht verstanden: Die Spezifität der unter VNS-Behandlung beobachteten klinischen Effekte erscheint noch immer fragwürdig, die Indikationsstellung ist unklar und die Wirkmechanismen sind weitgehend unbekannt (Henry, 2002).

Der Aufbau des allgemeinen Teils dieser Arbeit (Kapitel 1-4) folgt der historischen Entwicklung der Vagusnerv-Stimulation und ihrer Erforschung: Im ersten Kapitel werden die anatomischen und physiologischen Grundlagen einer elektrischen Stimulation des N. vagus dargestellt. Im zweiten Kapitel werden das Vagusnerv-Stimulationssystem (VNSS) sowie die umfangreichen klinischen Erfahrungen beim Einsatz der VNS in der Epilepsie-therapie beschrieben. Das dritte Kapitel widmet sich den umfangreichen psychologischen Effekten der VNS, die als operativ-medizinisches Verfahren in vielfacher Hinsicht psychologische Aspekte berührt: Die der VNS mehr oder weniger begründet zugeschriebene psychotrope Wirkung in Bezug sowohl auf die emotionale Befindlichkeit wie auch die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten wird heute bereits bei der Indikationsstellung im Rahmen der Epilepsie-therapie berücksichtigt. Neue Indikationen zur VNS zielen durchgehend auf psychologische Behandlungsparameter, z.B. werden derzeit klinische Studien zum Einsatz der VNS bei Depressionen, Angststörungen und Morbus Alzheimer durchgeführt (George et al., 2002). Das vierte Kapitel ist schließlich den neueren Studien zu den potentiellen Wirkmechanismen der VNS-Therapie gewidmet; nur durch ein verbessertes Verständnis der Wirkmechanismen ist in Zukunft eine Optimierung der Indikationen und Therapieergebnisse möglich.

VNS bietet die seltene Gelegenheit, experimentell-neuropsychologische Untersuchungen im engeren Sinne am Menschen durchführen zu können, da hier - wie sonst nur noch bei transkranieller Magnetstimulation und kortikaler Elektrostimulation - kontrollierbare

Manipulationen am Nervensystem (unabhängige Variablen) vorgenommen und deren psychologische Effekte (abhängige Variablen) evaluiert werden können. Im Zentrum dieser Arbeit stehen unmittelbare kognitive Effekte der VNS. Hoppe, Helmstaedter, Scherrmann und Elger (2001a, 2001b) sowie andere Autoren (z.B. Dodrill & Morris, 2001) haben bereits die langfristigen Effekte einer VNS-Behandlung auf die geistige Leistungsfähigkeit sowie die Befindlichkeit bei Epilepsiepatienten im Rahmen eines klinischen Prä-Post-Designs untersucht (vgl. 3.2.1, 3.3.1). Die nun hier vorgelegten psychologischen Studien verwenden dagegen einen experimentellen Zugang und knüpfen damit an zwei frühere Arbeiten von Clark, Naritoku, Smith, Browning und Jensen (1999) sowie Helmstaedter, Hoppe und Elger (2001) an: Das implantierte VNSS ist nicht ständig aktiv, sondern schaltet sich intermittierend an und aus (vgl. 2.1.3). Es liegt somit ohne Manipulation der klinischen Behandlungsparameter eine quasi "natürliche" experimentelle Variation der elektrischen Erregung des linken Vagusnerven in der Zeit vor, die bei den folgenden Untersuchungen genutzt wurde, um mit einem computergestützten Test unmittelbare Effekte der akuten¹ VNS-Phasen auf die kognitiv-mnestischen Funktionen zu prüfen. Die exakten Fragestellungen der beiden hier vorgelegten experimentellen Studien werden in Kapitel 5 herausgearbeitet. Die zum Teil erstmals eingesetzten Methoden werden in Kapitel 6 beschrieben. Die Ergebnisse werden in Kapitel 7 dargestellt und in Kapitel 8 vor dem Hintergrund bisheriger Kenntnisse über psychologische Effekte der VNS kritisch diskutiert.

Es ist zu erwarten, dass in den kommenden Jahren weitere klinische Indikationen für die VNS sowie weitere cerebral und peripher ansetzende Neurostimulationstechniken zur Behandlung verschiedener hirnessoziiertes Erkrankungen entwickelt werden, die direkt auch auf psychische Parameter wie die emotionale Befindlichkeit (z.B. bei Depression, Angststörungen, Schmerz), die kognitiv-mnestische Leistungsfähigkeit (z.B. bei Gedächtnisstörungen/Demenzen) oder Verhaltensstörungen (z.B. Fettsucht) abzielen (Andrews, 2003; Benabid et al., 2000). Es ist die Hoffnung des Verfassers, dass die hier vorgelegte Arbeit einen Beitrag zur objektiven und kritischen Beurteilung psychologischer Effekte neurostimulatorischer Therapieverfahren leisten kann.

¹ Der Begriff "akut" wird in Anlehnung an den angelsächsischen Sprachgebrauch im weiteren verwendet, um die einzelne Stimulations- bzw. ON-Phase (von meist 30 s oder 7 s Dauer) von der chronischen intermittierenden Stimulation über längere Zeiträume zu unterscheiden.

1 Grundlagen der Vagusnerv-Stimulation

Im ersten Kapitel werden die für ein Gesamtverständnis grundlegenden anatomischen und physiologischen Voraussetzungen der VNS-Therapie dargestellt. Einer allgemeinen Beschreibung der Hirnnerven (1.1) sowie der Anatomie (1.2) und Physiologie (1.3) des Vagusnerven folgt die Beschreibung der anatomischen und physiologischen Voraussetzungen einer linkscervikalen elektrischen Vagusstimulation (1.4).

1.1 Hirnnerven

Nerven sind von Epineurium umgebene Bündel von Faszikeln, die voneinander durch Endoneurium getrennt sind. Die Faszikel sind ihrerseits Bündel von Nervenfasern. Als Nervenfasern bezeichnet man das Ensemble von Axon² und Schwannschen Gliazellen, die das Axon isolierend rohrförmig umgeben. Bei den myelinisierten Nervenfasern bilden diese Zellen Myelinscheiden um den Nervenfortsatz, die durch die Ranvierschen Schnürringe unterbrochen sind (beschleunigte saltatorische Erregungsweiterleitung). Nerven enthalten darüber hinaus Blutkapillaren, die die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung gewährleisten.

Man kann im wesentlichen zwischen Hirnnerven, die direkt vom Gehirn in die Peripherie ziehen, und Spinalnerven unterscheiden, die dem Rückenmark entspringen. Beide bilden einen wesentlichen Teil des peripheren Nervensystems, das die gesamte neuronale Kommunikation zwischen Körper und Zentralnervensystem (ZNS) vermittelt. Hirn- und Spinalnerven sind jeweils paarig links und rechts angelegt, wobei keinesfalls immer Symmetrie hinsichtlich Funktion und Verlauf besteht; gerade beim Vagusnerven lassen sich anatomische und physiologische Asymmetrien aufzeigen. Die zwölf Hirnnervenpaare werden nach ihren Austrittsorten in kaudaler Folge mit römischen Zahlen durchnummeriert; der Vagusnerv ist der X. Hirnnerv.

Man kann ferner - aus Sicht des Gehirns - zwischen absteigenden (synonym: efferenten, zentrifugalen) und aufsteigenden (afferenten, zentripetalen) Fasern unterscheiden. Gemischte Hirnnerven wie der Vagus führen afferente und efferente Nervenfasern. Die den

² Die afferenten Nervenfasern sind pseudounipolaren Neuronen zugehörig, die über keine Dendriten verfügen, deren Axon sich aber T-förmig in einen peripher-absteigenden und einen zentral-aufsteigenden Ast aufteilt. Der periphere Ast des Axons erfüllt dabei eine quasi-dendritische Funktion, da er synaptische Erregung vom rezeptiven Ende durch die Nervenfasern in Richtung des Soma leitet. Man spricht daher auch von dendritischen Aktionspotentialen (Dank für klärende Hinweise an Herrn Dr. Kirschstein/Bonn).

Fasern zugehörigen Zellkörper (Somata) liegen immer gehirnnah bzw. im Gehirn und entsenden ihre Fortsätze in die Peripherie; die Hirnnerven "entspringen" also mehr oder weniger dem Gehirn. Die Somata efferenter Neurone der Hirnnerven liegen im Hirnstamm; der autonom-vegetative Anteil dieser "motorischen" Projektionen wird in Ganglien (Ggl.) von einem präganglionären auf ein postganglionäres Neuron synaptisch umgeschaltet, das das jeweilige Effektororgan innerviert (Abb. 1). Die den afferenten Nervenfasern zugehörigen Somata sind in gehirnnahen, "sensorischen" Ganglien lokalisiert. Das anatomische Prinzip, das die Zusammenführung bestimmter Nervenfasern in einem Nerven erklärt, ist demnach die räumliche Nähe der den Fasern zugehörigen Somata in den sogenannten zentralen Kerngebieten bzw. in den sensorischen Ganglien, aus denen der Nerv entspringt.

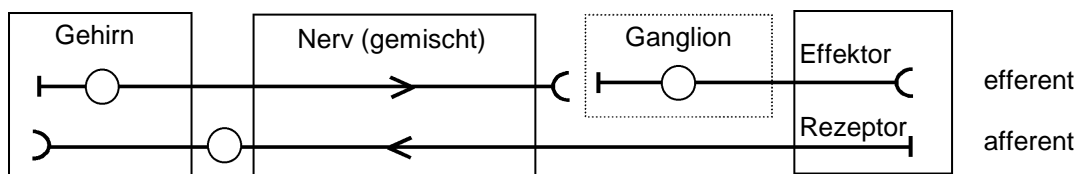


Abbildung 1. Signalfluss und Lage der Zellsomata (O) in einem gemischten, vegetativem Hirnnerven.

Vom Stamm eines Hirnnerven zweigen auf verschiedenen Niveaus im weiteren Verlauf Äste ab, die zunächst auch noch als "Nerven" bezeichnet werden (z.B. N. pharyngeus, Ast des N. vagus); weitere sekundäre Abzweigungen heißen dann Ramus (z.B. Rr. cardiaci). "Motorische" Nerven senden im absteigenden Verlauf eines Nerven von verschiedenen Ebenen aus Zweige mit efferenten Fasern zu den Effektororganen. "Sensorische" Nerven bündeln auf verschiedenen Ebenen im aufsteigenden Verlauf immer mehr Zweige mit afferenten Fasern. Bei gemischten Nerven können einzelne Abzweigungen durchaus auch nur "sensorisch" oder nur "motorisch" sein.

Ausgehend von Wilson-Pauwels, Akesson und Stewart (1988) können die von Nerven weitergeleiteten neuronalen Signale entsprechend der physiologisch-funktionellen Information, die sie kodieren, hinsichtlich dreier Dimensionen klassifiziert werden: 1. efferent (motorisch, zentrifugal) versus afferent (sensorisch, zentripetal); 2. allgemein (ähnlich gartete Signale aus verschiedenen Organen) versus spezifisch (nur einem einzelnen Organ zugeordnet); und 3. somatisch (z.B. bewusst wahrnehmbar bzw. willkürlich steuerbar: Sinnesorgane, Haut, gestreifte Muskulatur) versus viszeral (Eingeweideorgane der Brust- und Bauchhöhle sowie des Retroperitonealraums und des

Beckens) versus branchiomeres (Kiemenbogenorgane: Larynx, Pharynx). Es ergeben sich physiologisch folgende Signal- bzw. Fasertypen (Abkürzungen entsprechend des amerikanischen Standards):

- Afferenzen:
 - spezifisch: somatisch = SSA: z.B. Sehen
viszeral = SVA: z.B. Geschmack³
 - allgemein: somatisch = GSA: Propriozeption
viszeral = GVA: Signale aus Eingeweide, Kiemenbogen, u.a.
- Efferenzen:
 - spezifisch: viszeral⁴ = SVE: Kiemenbogen: Larynx, Pharynx, Gaumen, aber auch Gesichtsausdruck und Kaumuskel⁵
 - allgemein: somatisch = GSE: Willkürbewegungen
viszeral = GVE: parasymphatisch: glatte Muskeln, Drüsen, Herz

Die verschiedenen Signalmodalitäten lassen sich gut mit den von den Nobelpreisträgern Joseph Erlanger und Herbert Spencer Gasser (1937; Nobelpreis 1944) aufgrund histologischer und elektrophysiologischer Eigenschaften erstmals definierten Nervenfasertypen verbinden (Tab. 1): Die Leitungsgeschwindigkeit und die Erregbarkeit von Nervenfasern hängt von ihrem Durchmesser ab. Insbesondere die myelinisierten Fasern (Typ-A-Fasern [Untertypen: A α , A β , A γ , A δ] und, erkennbar dünner, Typ-B-Fasern) können Aktionspotentiale (AP) durch die sogenannte saltatorische Erregungsleitung an den Ranvierschen Schnürringen rasch weiterleiten. Unmyelinisierte und daher deutlich dünnere Typ-C-Fasern haben dagegen deutlich längere Signalübertragungslatenzen. Die Erregungsschwelle bei elektrischer Stimulation liegt bei Typ-C-Fasern deutlich höher als bei myelinisierten Fasern.

³ Geruch und Geschmack gelten als viszeral (Nahrungsaufnahme), werden manchmal aber auch offener als "spezifisch-afferent" bezeichnet, weil die Zuordnung zu viszeral oder sensorisch unklar ist.

⁴ Die branchiomeren Efferenzen werden zur Vereinfachung der Klassifikation häufig als spezifisch-viszeral klassifiziert.

⁵ Die branchiomere Komponente (SVE), die sich auch im Vagus findet, dürfte an den häufig zu beobachtenden oroalimenteren Automatismen bei Temporallappenanfällen beteiligt sein.

Tabelle 1. Nervenfasertypen nach Erlanger und Gasser (1937).
(mod. nach Birbaumer & Schmidt, 1999, Tab. 12-1a).

Typ	Faserdurchmesser (μm)	Leitungsgeschwindigkeit (m/s)	Komponenten	Funktion (Beispiele)
<i>Afferenzen</i>				
A β	8	50 (30-70)	SSA	Berührung und Druck (Haut)
A δ	<3	15 (12-30)	GSA, SVA	Nociception/epikritisch, Temperatur, viszerale Signale (z.B. Respirationstrakt)
C	1 unmyelinisiert	1 (0.5-2)	GSA, GVA, (SVA)	Nociception/protopathisch, viszerale Signale
<i>Efferenzen</i>				
A α	15	100 (70-120)	GSE	zu Skelettmuskeln
A γ	5	20 (15-30)	GSE, SVE	zu Muskelspindeln; Vagus: Larynx, supradiaphrag- matische Organe
B	3	7 (3-15)	SVE, GVE	Vagus: Herz, Lunge; sympa- thisch: präganglionär
C	1 unmyelinisiert	1 (0.5-2)	GVE	parasympathische Efferenzen, Nociception/protopathisch, sympathisch: postganglionär

Afferenzen: SSA, spezifisch-somatisch; SVA, spezifisch-viszeral (Geschmack, nur selten nachweisbar); GSA, allgemein-somatisch; GVA, allgemein-viszeral - Efferenzen: SVE, spezifisch-viszeral (= branchiomeres); GSE, (allgemein-)somatisch; GVE, allgemein-viszeral. Der Vagus enthält weder spezifisch-somatische Afferenzen (SSA) noch (allgemein-)somatische Efferenzen (GSE).

Die primären Projektionsareale afferenter Neurone sowie die Kerngebiete mit den Somata der (präganglionären) efferenten Neurone sind nach ihrer physiologischen Funktion in longitudinalen Säulen innerhalb des Hirnstamms angeordnet: Die Lamina alaris (lateral) enthält jeweils einzelne Säulen für die afferenten Komponenten SSA, GSA, SVA und GVA. Die Lamina basalis (medial) enthält jeweils einzelne Säulen für die efferenten Komponenten GSE, SVE und GVE. Insgesamt erstrecken sich diese Säulen von der Medulla oblongata über die Pons (Metencephalon) bis hin zum Mesencephalon. Die Trennung der Säulen scheint dabei aber zumindest bei höheren Säugern nicht immer vollständig zu sein. Zum Beispiel finden sich bei höheren Säugetieren ventral des Nucleus ambiguus, der Motoneurone der SVE-Komponente enthält, auch parasympathische Motoneurone mit kardialen Efferenzen (GVE), die wesentlich an der Steuerung der Herzfunktion beteiligt zu sein scheinen (z.B. Bisamratte: Panneton, McCulloch, Tan, Tan & Yavari, 1996; Katze: Wang et al., 2000); diese Beobachtung ist eine wichtige neuroanatomische Voraussetzung für die "polyvagale Theorie" des amerikanischen Psychophysiologen Stephen W. Porges (1995, 2001; vgl. Abschnitt 1.3.2).

Abbildung 2 zeigt zusammenfassend die komplexe Grundstruktur des neuronalen Signalflusses in einem Hirnnervensystem (gemischt) und verdeutlicht, dass jeder Eingriff in einer der Komponenten (Stimulation, Läsion) immer das gesamte System betrifft.

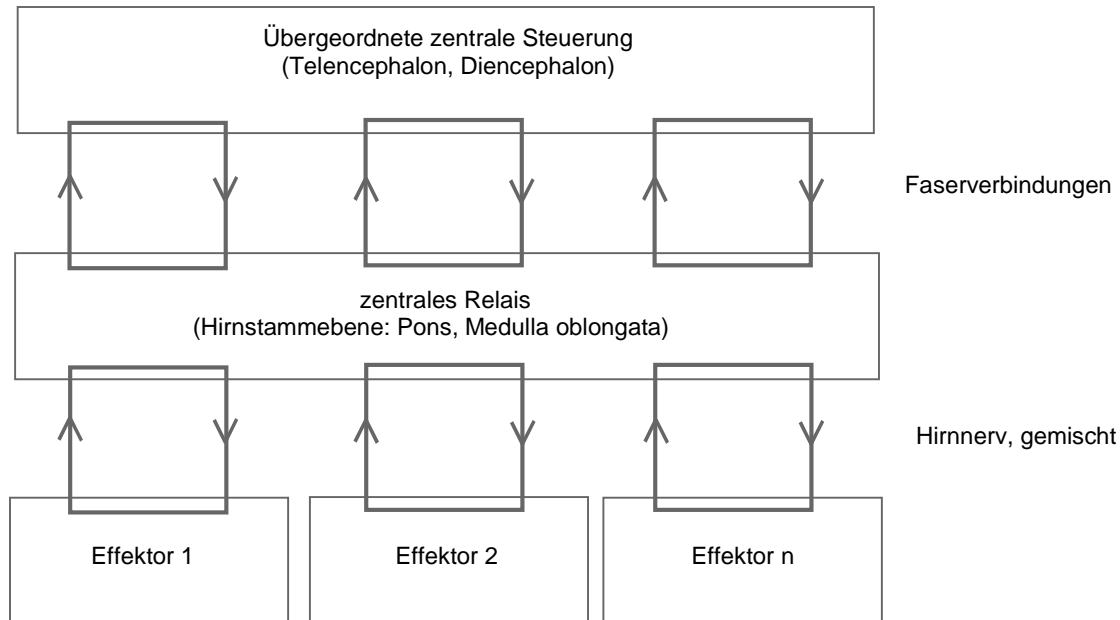


Abbildung 2. Grundstruktur des Signalflusses in einem Hirnnervensystem (gemischt).

1.2 Anatomie des Vagus

Der Vagusnerv wird auch als X. Hirnnerv (von insgesamt 12 Hirnnervenpaaren) bezeichnet (amerikanisch: CN X). Er verdankt seinen Namen - vagus (lat., der Wanderer) - der Tatsache, dass er im Unterschied zu den anderen Hirnnerven sehr weit reichende Projektionen vom Kopf bis in den Bauchbereich hinein umfasst: Die längsten, ca. 1 Meter langen Axone des Vagus reichen vom Hirnstamm bis zum Ggl. coeliacum. Die folgende Darstellung der Vagusanatomie beruht auf einer Reihe von Monographien, Lehrbuchkapiteln und Einzelpublikationen (u.a. Berthoud & Neuhuber, 2000; Cechetto, 1987; Henry, 2001, 2002; King, Menon, Hachinski & Cechetto, 1999; Ricardo & Koh, 1978; Rutecki, 1990; Wilson-Pauwels et al., 1988).

1.2.1 Faserkomponenten

Rafael (1984) zählte beim menschlichen Vagus am Nervenstamm auf mittlerem cervikalen Niveau (d.h. etwa am Ansatzpunkt der VNS, vgl. 1.4.2 bzw. 2.1.2; Durchmesser des

Nerven hier: ca. 2-3 mm) 105.375 Fasern auf der rechten und 87.379 Fasern auf der linken Seite. 81% aller Fasern waren unmyelinisierte Afferenzen (Typ-C-Fasern), bis zu 10% waren myelinisierte Afferenzen (Typ-A-Fasern). Nur 10% der Fasern waren efferent - ein überraschendes Ergebnis für einen Nerven der vor allem wegen seiner (efferenten) Parasympathikusfunktionen bekannt ist; diese werden demnach von höchstens 10.000 Fasern (bzw. Nervenzellen) rechts und 9.000 Fasern (bzw. Nervenzellen) links realisiert. Vergleichbare Fasertyp-Proportionen berichteten bereits früher Foley und DuBois (1937). In Tabelle 2 sind die Resultate zweier Untersuchungen am Vagus der Katze aggregiert (Agostini et al., 1957; Paintal, 1963), die den Ergebnissen der Humanuntersuchungen in den für die VNS wesentlichen Punkten gut entsprechen (caudal der VNSS-Elektroden ca. 90% afferente Fasern).

Tabelle 2. Faserzahlen und -proportionen im N. vagus der Katze.
(aggregiert aus Agostini et al., 1957; Paintal, 1963)

	Afferenzen		Efferenzen	
	myelinisiert A β , A δ	unmyelinisiert C	myelinisiert A α , A γ , B	unmyelinisiert C
<i>Rostral der VNSS-Elektroden</i>				
Vagale Wurzeln	7000	27000	-	-
N. auricularis	1800	5000	-	-
N. pharyngealis	100	<10	?	?
N. laryngealis superior	2200	?	1200	1550
Rr. cardiales	600	1900	100	400
<i>Caudal der VNSS-Elektroden</i>				
N. laryngealis recurrens	600	20	?	?
Rr. bronchiales	1200	3800	300	700
abdominal	400	28000	?	2600
Summe (unterhalb VNS)	2200	32820	300	3300
Proportionen	5%	85%	1%	9%

Als gemischter Nerv enthält der Vagus sensorische (GVA, GSA und bei einigen Menschen auch SVA), spezifisch-viszerale (SVE) sowie einen Großteil aller präganglionären parasympathischen Fasern überhaupt (GVE). Der Vagus enthält dagegen keine SSA- (spezifische Sinnesorgane) und keine GSE-Komponente (Willkürmotorik).

Das afferente Fasersystem des Vagus setzt sich zusammen aus Fasern der Typen A β , A δ und C (vgl. Tab. 1); myelinisierte Fasern finden sich dabei vornehmlich supradiaphragmatisch in der Nähe des cervikalen Nervenstamms. *Allgemein-viszerosensibel* (GVA)

versorgen die "raschen" Typ-A-Fasern die supradiaphragmatischen Organe des kardiorespiratorischen Systems (Herz, Luftröhre, Bronchien, Lunge, möglicherweise Thymusdrüse) sowie die Schlundorgane (Larynx, Pharynx), während die "langsamen" Typ-C-Fasern die subdiaphragmatischen Organe des Gastrointestinaltraktes einschließlich Leber, Galle und Bauchspeicheldrüse (nicht jedoch die Milz) sowie den Uterus innervieren. Bei wenigen Erwachsenen ist eine *spezifisch-viszerale* Innervierung (SVA) der Epiglottis erhalten (Rr. linguales des N. pharyngeus), die die Geschmacksempfindung des hinteren Zungendrittels vermittelt. Die Somata der GVA- und ggf. SVA-Komponenten des Vagus sind im Ggl. nodosum lokalisiert. *Allgemein-somatosensibel* (GSA) versorgt der Vagus darüber hinaus kleine Regionen der Haut des Ohrmuschelrückens (N. auricularis) und der harten Hirnhaut der hinteren Schädelgrube im Versorgungsbereich der Sinus occipitalis und transversus (R. meningeus des N. auricularis). Die Zellsomata dieser GSA-Komponente sind im Ggl. jugulare lokalisiert. Ferner werden auch Larynx und Pharynx vom Vagus allgemein-somatosensibel innerviert; die Zellsomata dieser GSA-Komponente sind jedoch im Ggl. nodosum lokalisiert. An den rezeptiven Enden der afferenten Vagusfasern finden sich Chemo-, Mechano-, Thermo-, Osmo- und Nociceptoren (Berthoud & Neuhuber, 2000; Jänig, 1996).

Die *spezifisch-viszeromotorischen* bzw. branchiomerischen Efferenzen (SVE) des Vagus werden ausschließlich in "schnellen" Typ-A α - und A γ -Fasern weitergeleitet (vagale α - bzw. γ -Motoneurone). Die SVE-Komponente des Vagus innerviert die gestreifte Muskulatur der Pharynx (außer M. stylopharyngeus) und des Gaumens (außer M. tensor veli palatini) sowie alle an der Stimmbandkontrolle beteiligten Muskeln der Larynx.⁶ *Allgemein-viszerale* Efferenzen (GVE), also der parasymphatische Anteil des Vagus, sind vor allem markhaltige, jedoch dünnere Typ-B-Fasern. Viszerale Effektororgane des Vagus sind glatte Muskulatur bzw. Drüsen in Larynx, Pharynx, Herz, Lungenröhre, Bronchien, Magen und - via Ggl. coeliacum - Leber, Pankreas, Milz, Dünndarm, Niere und Nebenniere. Der Transmitter aller Vagusefferenzen (auch der postganglionären Fasern des Parasympathikus) ist Acetylcholin.

⁶ N. pharyngeus: Mm. constrictor pharyngis superior/medius/inferior, levator palatini, salpingopharyngeus, palatopharyngeus, palatoglossus. Ramus externus des N. laryngei superioris: M. constrictor laryngei inferior, cricothyroideus (Stimmband). N. laryngealis recurrens: die übrigen intrinsische Muskeln der Larynx (außer M. cricothyroideus, Stimmband).

1.2.2 Projektionsziele der Afferenzen

Die primären Zielgebiete der afferenten Fasern des N. vagus befinden sich, wie oben erwähnt, in der lateral gelegenen Lamina alaris des Hirnstamms in longitudinalen, nach physiologischen Funktionen getrennten Säulen. Als Neurotransmitter bzw. Neuromodulatoren wurden Glutamat, Aspartat, GABA, Acetylcholin, Angiotensin II, Bombesin, Calmodulin, Corticotropin Releasing-Hormon, Cholecystokinin, Dopamin, Enkephalin, Galanin, Glycin, Neuropeptid Y, Neurotensin, Stickstoffoxid, Noradrenalin (NA), Serotonin, Somatostatin, Substanz P, Thyrotropin Releasing-Hormon, VIP und Vasopressin nachgewiesen (Henry, 2001). Die Projektionen folgen dem Prinzip der Viszerotopie (Jänig, 1996).

Die *viszeralen Afferenzen* (GVA, ggf. SVA; vereinfachte Darstellung in Abb. 3, mod. nach Rutecki, 1990) projizieren vom Ggl. nodosum bilateral via Tractus solitarius primär zum Nucleus (Ncl.) tractus solitarii (NTS); einige wenige Projektionen ziehen jedoch auch direkt zum Ncl. dorsalis motorius n. vagi (einem motorischen Vaguszentrum; vgl. unten), zur Area postrema sowie zum Ncl. cuneatus. Die sekundären Zielstrukturen der GVA-Komponente des Vagus sind: die mediale Formatio reticularis, die Ncl. raphe dorsales, der Locus coeruleus (LC; nicht erwähnt bei Rutecki, 1990) und vor allem der Ncl. parabrachialis; diese Projektionen erfolgen vornehmlich ipsilateral und - abgesehen von den disynaptischen Projektionen zum LC - monosynaptisch. Der Vagus hat somit Zugriff auf das serotonerge (Ncl. raphe dorsalis) und das noradrenerge System (LC).⁷ Ebenfalls teilweise disynaptisch, größtenteils aber polysynaptisch werden das periaquäduktale Grau, die Area postrema, der Ncl. centralis der Amygdala, der Hypothalamus, der Thalamus, das Septum, die Basiskerne der Stria terminalis, der Ncl. accumbens, das Cerebellum und - via Amygdala - der Hippocampus afferent innerviert; der Hippocampus ist nur bei Rutecki (1990) direkter Projektionsort des Ncl. tractus solitarius. Vom Thalamus werden Projektionen zum anterioren insulären Cortex, dem primären viszeralen Cortex, gesendet; diese Faserverbindungen bilden die Basis für alle bewussten viszeralen Wahrnehmungen aus den vagal innervierten Eingeweiden einschließlich des Geschmackssinns (SVA-Komponente). Im Sinne des durch Abbildung 2 angedeuteten systemischen Angangs sei darauf hingewie-

⁷ Die Raphe-Kerne sind weit in der Medulla verstreut und innervieren den gesamten Cortex serotonerg; die Interaktionen mit NTS und anderen vagalen Kerngebieten sind sehr komplex. LC ist dagegen eine relativ kompakte Ansammlung pontiner Kerne, die den gesamten Cortex noradrenerg innervieren. Er erhält seinen Input - auch vom Vagus - vor allem via zweier Hirnstammkerngebiete: Ncl. paragigantocellularis (exzitatorisch) und Ncl. prepositus hypoglossi (inhibitorisch); VNS-Effekte könnten demnach für LC aktivierend, hemmend oder neutral sein (Henry, 2001).

sen, dass die Amygdala, der Hypothalamus (Ncl. posterior, Ncl. anterior) und der Ncl. parabrachialis ihrerseits direkte Efferenzen zum NTS aufweisen.

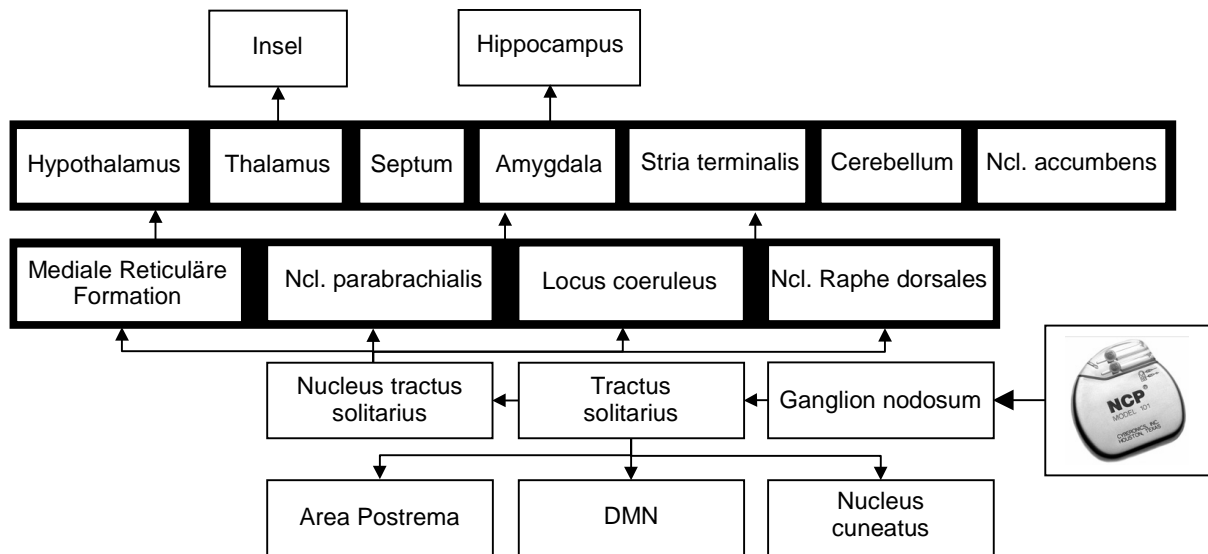


Abbildung 3. Zielgebiete afferenter viszeraler Vagusfasern (modifiziert und erweitert nach Rutecki, 1990).

Die *allgemein-somatischen Afferenzen* (GSA; Sinnesempfindungen aus dem laryngealen Bereich; in Abb. 3 nicht dargestellt) projizieren von beiden vagalen Ganglien primär auf den Tractus und Ncl. des N. trigeminus (V. Hirnnerv)⁸; näherhin projizieren die nozizeptiven Fasern auf den Subnucleus caudalis und die propriozeptiven Fasern auf den Ncl. cuneatus sowie den Subnucleus interpolaris. Über den trigeminothalamischen Trakt wird der kontralaterale ventrale posteriomediale Kern des Thalamus (VPM) afferent innerviert, der seinerseits über das hintere Glied der Capsula interna zum primär-sensorischen Cortex (Gyrus centralis posterior) sowie zum primär-viszeralen, insulären Cortex projiziert.

1.2.3 Kerngebiete vagaler Motoneurone

Die anatomischen Verhältnisse sind in Abbildung 4 wiedergegeben (Darstellung entsprechend der "polyvagalen Theorie" von Porges, 1995). Die motorischen Kerngebiete aller Hirnnerven sind in der medial gelegenen Lamina basalis des Hirnstamms angeordnet.

Die *präganglionären, parasymphatischen Motoneurone* (GVE) mit subdiaphragmatischen Effektoren liegen im Ncl. dorsalis motorius n. vagi (am Boden des IV. Ventrikels in der rostralen Medulla bzw. im zentralen Höhlengrau der caudalen Medulla). Die

präganglionären parasympathischen Efferenzen ziehen durch den Tractus und Ncl. spinalis trigeminus zur lateralen Medulla und vereinigen sich schon vor dem Foramen jugulare mit den Vagusafferenzen. Porges (1995) bezeichnet diesen Teil des efferenten Vagussystems als dorsalen vagalen Komplex (DVC).

Die α - und γ -Motoneurone der *spezifisch-viszeralen bzw. branchiomerischen Komponente* (SVE) liegen im Nucleus ambiguus. Ihre Fasern ziehen anterior und lateral und verlassen die Medulla posterior der Olive in 8-10 Wurzelbündeln, um dann mit dem N. accessorius (XI . Hirnnerv) durch das Foramen jugulare zu ziehen und sich erst unterhalb des Ggl. nodosum mit den übrigen Komponenten des Vagus zu vereinigen.

Wie bereits oben angedeutet, wurden bei höheren Säugetieren parasympathische Motoneurone (GVE) mit supradiaphragmatischen, insbesondere kardialen Effektoren ventral des Nucleus ambiguus (pars externa), also in einem SVE-Kerngebiet, nachgewiesen (z.B. Panneton et al., 1996; Wang et al., 2000). Deren Fasern laufen zum Ncl. dorsalis motorius n. vagi und vereinigen sich dort mit dessen Efferenzen. Porges (1995) bezeichnet das mit dem Nucleus ambiguus assoziierte efferente System spezifisch-viszeraler und - bei höheren Säugern - parasympathischer Motoneurone als ventralen vagalen Komplex (VVC). Eine spezifische Funktion könnte diesen Kerngebieten bei der Koordination von Stoffwechsel, Herzschlag und Atmung während des Sprechens (Kehlkopf/Stimmbänder, d.h. spezifisch-viszerale bzw. branchiomerische Effektoren) zukommen.

Die parasympathischen Vaguskerne werden von der Amygdala sowie vom Ncl. anterior und Ncl. posterior des Hypothalamus innerviert; ferner gibt es direkte, vagovagale efferente Projektionen vom NTS auf den Ncl. dorsalis motorius n. vagi. Die spezifisch-viszeralen Motoneurone werden vom prämotorischen und motorischen Cortex sowie von weiteren kortikalen Arealen via corticobulbärer Trakt im hinteren Schenkel der Capsula interna efferent innerviert; ein Hinweis auf Projektionen des Ncl. centralis der Amygdala auf den Nucleus ambiguus findet sich nur bei Porges (1995).

⁸ Aufgrund der Elektrodenposition erfasst VNS jedoch nur Projektionen vom Ggl. nodosum.

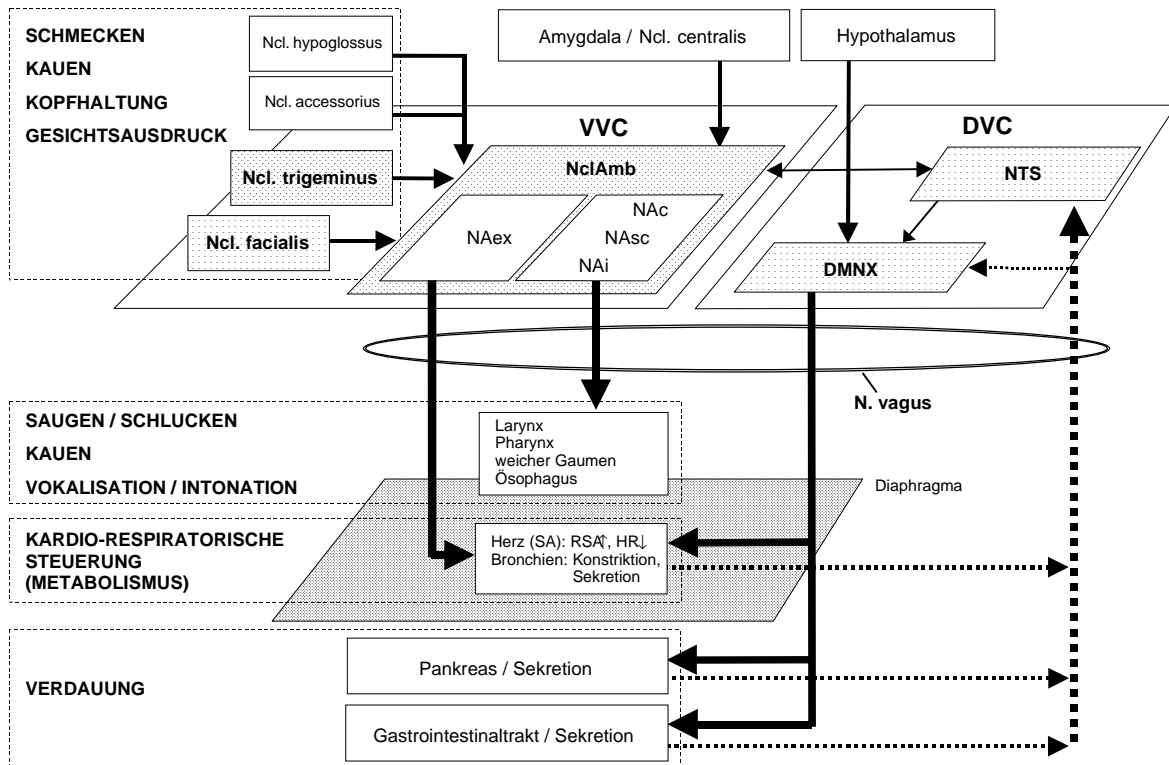


Abbildung 4. Steuerung efferenter Vagusprojektionen (nach Porges, 1995).

Zentrale Steuerung: VVC ventral vagal complex mit NclAmb Ncl. ambiguus (Segmente ex extern, c compacta, sc semicompacta und i incompecta) sowie Ncl. trigeminus und facialis; VVC steht unter Einfluss der Amygdala (Ncl. centralis) sowie der Ncl. hypoglossus und accessorius. DVC dorsal vagal complex mit NTS Ncl. tractus solitarii und DMNX dorsale motorische Ncl. des Vagus; DVC steht unter dem Einfluss des Hypothalamus. -- VVC supra-diaphragmatische Effektoren (SA sinoatrialer Knoten, RSA respiratorische Sinusarrhythmie, HR Herzrate), DVC supra- und subdiaphragmatische Effektoren. - - - afferente Projektionen.

1.3 Physiologie des Vagus

1.3.1 Parasympathische Funktionen

Der Vagus stellt den wesentlichen Anteil des parasympathischen Nervensystems überhaupt (ferner: Hirnnerven III, VII und IX sowie Spinalnerven aus dem Sakralmark) und ist damit entscheidend an der Regulation autonom-vegetativer Funktionen beteiligt. Allgemein kann man feststellen, dass der Vagus die verschiedenen von ihm innervierten Organsysteme in einen trophotropen Zustand versetzen kann. Dies beinhaltet zum einen die Absenkung des Gesamterregungsniveaus des Organismus durch einen hemmenden Einfluss auf kardiorespiratorische Funktionen, zum anderen die Aktivierung des Organismus im Hinblick auf die Verdauung - angefangen vom Schluckvorgang bis hin zur Steuerung der Sekretion von Verdauungssäften in Magen und Bauchspeicheldrüse (vgl. Abb. 4). Selbstverständlich werden die parasympathischen efferenten Signale über afferente vagale sowie andere

neuronale und humorale Signalwege in komplexen Feedback-Schleifen kontrolliert und moduliert, d.h. der afferente Vagus ist in das parasympathische Gesamtsystem mit einzubeziehen.

Im Hinblick auf die Innervierung des Plexus cardialis ist auf eine deutliche Asymmetrie hinzuweisen, die üblicherweise auch als Begründung dafür herangezogen wird, dass in der klinischen Anwendung immer nur der linke Vagus stimuliert wird (Rutecki, 1990; Henry, 2001): Der rechte Vagus enthält mehr efferente Projektionen zum Sinusknoten (SA-Knoten), der die Herzfrequenz insgesamt determiniert (chronotropischer Einfluss), während der linke Vagus stärker den Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) innerviert (Steuerung der Kontraktilität; inotropischer Einfluss); entsprechend führt eine Stimulation der rechtsseitigen Vagusefferenzen im Tierexperiment zu einer stärkeren Drosselung der Herzfunktion als bei linksseitiger Stimulation. Auch die afferente Innervierung ist asymmetrisch: Im Tierexperiment wird der Vasodepressor-Reflex stärker bei Aktivierung der rechtsseitigen Afferenzen ausgelöst (Randall & Ardell, 1985).

1.3.2 Vagale Reflexe

Auf Hirnstammebene vermittelt bzw. moduliert der Vagus eine Reihe überlebenswichtiger Reflexe, wie z.B. Schluckreflex (mit Ncl. parabrachialis), Hustenreflex (mit Ncl. parabrachialis), Niesen, Würgereflex, Erbrechen (via periaquäduktales Grau) sowie bei Stimulation Vasodepressor-Reflex (synonym: Karotissinus- oder Barorezeptorreflex = Bradykardie, Blutdruckabsenkung, reduzierte Herzleistung bei Blutdruckanstieg) bzw. bei Blockade Tachykardie (Durchtrennung/Blockade des Vagus beim Menschen: Herzraten-Erhöhung von 70/min. auf 100/min.). Die vagalen Reflexe werden größtenteils über die wenigen myelinisierten, raschen Afferenzen (Typ-A δ -Faser) vermittelt (Paintal, 1963; Rutecki, 1990). Der Vagus ist via periaquäduktales Grau auch an der Modulation der Nociception beteiligt (vgl. 3.5.1). Seit langem ist bekannt, dass eine Blockade oder Läsion des Vagus im Hals-/Nackebereich zu einer verlangsamten und vertieften Atmung führt (vgl. 4.1.1). Der intakte Vagus signalisiert demnach die Lungenausdehnung beim Einatmen und initiiert den Ausatemvorgang; durch tiefes, verlangsamtes Atmen kann daher der Vagus aktiviert werden. Via Thalamus und insulärem Cortex ist der Vagus involviert in alle bewussten viszerale Wahrnehmungen (bei manchen Menschen einschließlich des Geschmackssinns). Auf höheren Hirnebenen ist der Vagus involviert in komplexe Reflexe bzw. Verhaltensabläufe: Blutdruckregulation, intravaskuläre Blutvolumenhomöostase und

Nahrungsaufnahme (gastrointestinale Signale für Sättigkeit und Hunger, Lernen von Geschmacksaversionen/-präferenzen). Auch an der Vermittlung von Immunreaktionen, z.B. der behavioralen Hemmung bei Infektionen, ist der Vagus maßgeblich beteiligt (Goehler et al., 2000; Kent, Bret-Dibat, Kelley & Dantzer, 1996; Konsman, Luheshi, Bluthé & Dantzer, 2000).

1.3.3 Psychophysiologische Funktionen

Efferenter Zweig

Eine weitergehende psychophysiologische Analyse zeigt, dass die Entwicklung des efferenten Vagussystems in der Phylo- und Ontogenese höher entwickelter Säugetiere die Möglichkeit eröffnete, lebenserhaltende periphere (spinale) Reflexe unter zentrale Kontrolle zu bringen. Hierdurch konnten diese situationsadäquater und ökonomischer moduliert werden ("vagale metabolische Bremse"; Beauchaine, 2001; Porges, 1995; Szekely, 2000). Ein entscheidender neuroanatomischer Hinweis hierfür sind die, wie bereits mehrfach erwähnt, bei höheren Säugetieren aus der ihnen zugehörigen laminären Säule in die Nähe des Nucleus ambiguus (SVE) "ausgewanderten" präganglionären parasympathischen Motoneurone (GVE): Der Stoffwechsel - besonders Atmung und Herzfunktion - kann nun nicht mehr nur durch Modulation des Sympathikotonus gesteuert werden, sondern - wesentlich feiner - auch durch die zentrale, limbisch gesteuerte Modulation der "vagalen Bremse". Andrews und Lawes (1992) nennen den Vagusnerven daher auch den "großen wandernden Beschützer" (great wandering protector), was sich eindrucksvoll auch darin zeigt, dass der Vagus bei einer Infektion die Energie konservierende depressiv anmutende Verhaltensreaktion (Rückzug, Desinteresse usw.), aber nicht das Fieber vermittelt (Konsman et al., 2000). Es sei auch daran erinnert, dass der psychogene Voodoo- oder Stresstod, wie er von Cannon (1957) und Richter (1957) beschrieben wurde, auch als "Vagustod" bezeichnet wird, da vermutlich eine zu starke parasympathische Aktivierung, d.h. eine zu starke Verminderung des Stoffwechsels, die Todesursache darstellt (Richter, 1957, p. 196f.).

In der polyvagalen Theorie nach Porges stellt die Entwicklung der fein modulierbaren "vagalen Bremse" eine wichtige phylo- und ontogenetische Voraussetzung für die Regulation der emotionalen Befindlichkeit bzw. der Verarbeitung von Umweltreizen bei höheren Säugetieren und beim Menschen dar (z.B. Bazhenova, Plonskaia & Porges, 2001; Dousard-Roosevelt, McClenny & Porges, 2001; Sahar, Shalev & Porges, 2001; Suess et al.,

2000). Die Herzraten-Variabilität - z.B. gemessen als respiratorische Sinus-Arrhythmie - kann als Maß des vagalen Einflusses auf die Herzfunktion (vagaler Tonus) bzw. der sympathovagalen Balance interpretiert werden (Porges, McCabe & Yongue, 1982). Sie erweist sich als Maß für Homöostase und körperliche sowie seelische Gesundheit (Porges, 1985). Hinsichtlich attentionaler Funktionen zeigt sich ein zweistufiger Zusammenhang: Ein hoher vagaler Tonus erweist sich als positives Maß für die Aufmerksamkeitskapazität einer Person (z.B. optimale motorische Hemmung); jedoch schafft während einer Aufgabe die Lockerung der vagalen Bremse (Reduktion des Vagotonus) die physiologischen Voraussetzungen für gute Konzentrationsleistungen (Porges, 1992). Auch für die Gedächtnisleistungen von Säuglingen (Rekognition, Habituation) konnte ein positiver Zusammenhang mit dem Vagotonus nachgewiesen werden (DiPietro & Porges, 1991; Linnemeyer & Porges, 1986; Richards, 1985). Das modifizierte efferente Vagussystem erweist sich schließlich als wichtige funktionell-neuroanatomische Voraussetzung für die komplexeren sozialen und emotionalen Interaktionen höherer Säugetiere (Porges, 1998).

Afferenter Zweig

Die psychophysiologische Funktion des (afferenten) Vagusnerven bei Mensch und Tier wurde in letzter Zeit insbesondere mit Hilfe der elektrischen VNS untersucht; die Befunde werden später im Zusammenhang mit den psychologischen Effekten der VNS dargestellt (Kapitel 3).

Allgemein charakterisiert Zagon (2001) die zentrale psychophysiologische Funktion des afferenten Vagussystems für die emotionale Befindlichkeit und das Verhalten des Menschen: Der Vagus vermittele quasi den "6. Sinn" (neben Sehen, Hören, Riechen, Schmecken, Fühlen), insofern er kaum oder gar nicht bewusstseinsfähige Signale aus dem Bauch- und Brustraum an das ZNS weiterleite. In der Tat komme ihm so auch eine wichtige psychische Funktion zu: Beispielsweise werden die psychotropen Wirkungen der Sättigung nach einem Mahl oder die entspannende Wirkung einiger tiefer Atemzüge (Stimulation von Dehnungsrezeptoren in der Lunge) über den Vagus vermittelt. Verschiedene stress-assoziierte Erkrankungen stehen nach Zagon mit Missempfindungen aus dem Bauch- und Brustraum in Verbindung (z.B. koronare Herzkrankheit, Sodbrennen, Kurzatmigkeit); umgekehrt gehen Erkrankungen der Organe in Bauch- und Brustraum häufig mit einer erhöhten Inzidenz für Depressionen und Angsterkrankungen einher. Das entscheidende neuronanatomische Relais zwischen Vagus und ZNS ist für Zagon (2001) das LC/NA-System: Das noradrenerge Transmittersystem sei an emotionalen (Stress-)

Reaktionen und verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern beteiligt und stehe unter dem Einfluss afferenter Vagus-Projektionen; hierüber könnten demnach vagale Signale aus dem Bauch- und Brustraum Einfluss auf das Vorderhirn und damit auf Steuerzentren der emotionalen Befindlichkeit und der Stressreaktion (limbisches System, Hypothalamus u.a.) sowie auf gedächtnisassoziierte Strukturen (Hippocampus) gewinnen. Die neueren Untersuchungen zur VNS verweisen ebenfalls auf eine führende Rolle des LC/NA-Systems (vgl. 4.3.1).

Integrative Sicht: das Vagus-System

Die Aufteilung in einen efferenten und einen afferenten Vaguszweig verdeckt die Tatsache, dass es sich beim Vagus um ein Hirnnervensystem mit komplexen Feedbackmechanismen zwischen den motorischen Steuerzentralen, den Effektororganen und den zentralen Projektionszielen dieses Hirnnerven handelt. Die Theorie von Porges stellt hinsichtlich der Frage psychologischer Effekte der VNS einen experimentell gut belegten, bisher im Umfeld der VNS jedoch nicht beachteten theoretischen Beitrag dar. Das Konzept betont die enge, vagal vermittelte Interaktion zwischen Körperperipherie und ZNS. Allerdings übersieht es, dass ja nicht die vagal induzierten peripheren metabolischen Zustände als solche die Informationsverarbeitung im ZNS beeinflussen können, sondern der vagale, bestimmten mehr oder weniger optimalen metabolischen Zuständen entsprechende afferente Rückfluss zum ZNS. Dies gilt noch einmal mehr angesichts der zahlenmäßigen Verhältnisse von efferenten und afferenten Faserkomponenten des Vagus (1.2.1).

1.4 Cervikale elektrische Vagusnerv-Stimulation

1.4.1 Physiologie der elektrischen Neurostimulation

Bei der bipolaren elektrischen Stimulation eines Nerven wird ein Gleichstromkreis zwischen zwei Elektroden - Anode (+) und Kathode (-) - durch einen wenige Millimeter langen Abschnitt des zu stimulierenden Nerven überbrückt. In diesem Abschnitt des Nerven fließt Strom, dessen Stärke von der außen angelegten Spannung sowie dem Widerstand des gesamten Stromkreises abhängt. Durch den Stromfluss werden die Zellmembranen der in dem Nerv ziehenden Fasern depolarisiert. Überschreitet diese Depolarisierung an einer Zellmembran die erforderliche Schwelle, so wird ein postsyn-

aptisches Potential bzw. ein Aktionspotential (AP) generiert und entlang der Membran weitergeleitet. Während physiologische AP immer nur in eine Richtung weitergeleitet werden (orthodrom) - nämlich vom Soma weg durch das Axon bzw. bei pseudounipolaren Neuronen auch durch den peripheren Ast des Axons zum Soma hin ("dendritisches AP") -, wird das AP bei einer künstlichen Depolarisierung vom Stimulationsort in beide Richtungen (orthodrom und antidrom) fortgeleitet. Allerdings kann es bei bipolarer Stimulation auch zu einem anodalen Block kommen, sodass die Fortleitung der generierten AP nur in eine Richtung - von der Anode zur Kathode und darüber hinaus - erfolgt.

Nervenfasern lassen sich entsprechend ihres Durchmessers, ihres Myelinisierungsgrades und ihrer Leitungseigenschaften (Tab. 1) leichter (dick, myelinisiert: Typen A, B) oder schwerer (dünn, unmyelinisiert: Typ C) elektrisch stimulieren. Außer der Stromstärke (I) entscheidet die Dauer der Gleichstrompulse (t ; sog. Pulsweite), d.h. die Dauer des Stromflusses im integrierten Nervensegment, wesentlich darüber mit, welche Nervenfaserkomponenten aktiviert werden, da die Menge der auf den Nerv übertragenen elektrischen Ladung (Q) das entscheidende Maß darstellt ($Q = I * t$) (Woodbury & Woodbury, 1990); die erforderliche Ladungsmenge für die Stimulation von Typ-C-Fasern liegt dabei etwa um den Faktor 10 höher als die Reizschwelle für Typ-A-Fasern. Da AP aufgrund der sich jeweils anschließenden Refraktärphase (Hyperpolarisierung der Zellmembran) nur in begrenzter Frequenz generiert werden können, verwendet man zur Elektrostimulation in der Regel gepulsten Gleichstrom in hinreichend niedriger Frequenz (meist <100 Hz), die dann der Anzahl generierter AP in aktivierten Nervenfasern entspricht.

Reizt man einen ganzen Nerven elektrisch und steigert nach und nach die Menge der mit jedem Gleichstrompuls übertragenen Ladung, so wird - in modellhafter Vereinfachung - zunächst nur die Typ-A-Faserkomponente, dann zusätzlich die Typ-B-Komponente und schließlich auch noch die (marklose) Typ-C-Komponente stimuliert; eine exklusive Stimulation der Typ-C-Komponente ist bei Reizung eines ganzen Nerven unmöglich (Day & Marghescu, k.A.). Da sich die Nervenfasertypen hinsichtlich ihrer Leitungsgeschwindigkeit unterscheiden, kann man einige Millimeter vom Stimulationsort entfernt vom ganzen Nerven ein *compound action potential* (CAP, auch *nerve action potential*) - eine Art Summenaktionspotential des ganzen Nerven - ableiten und entsprechend seines zeitlichen Verlaufs wieder in die den Fasertypen zugehörigen Einzelkomponenten zerlegen; dies erlaubt einen Rückschluss auf die tatsächlich stimulierten Nervenfasertypen (rasches monophasisches CAP: Fasertyp A; biphasisches CAP mit einer raschen und einer etwas verspäteten Potentialkomponente: Fasertypen A und B; triphasisches CAP mit einer

zusätzlichen dritten, deutlich späteren Potentialkomponente: Fasertypen A, B und C). Da den verschiedenen Fasertypen unterschiedliche physiologische Funktionen zugeordnet sind, kann das Muster der durch die applizierte Elektrostimulation tatsächlich aktivierten Nervenfasertypen auch aus dem Muster der induzierten klinischen Effekte in groben Zügen erschlossen werden. Bei einer Vagusnerv-Stimulation ist folgendes Muster physiologischer Effekte zu erwarten (vgl. Abschnitt 4.1.1; vgl. Tab. 1): somatische (bzw. branchiomere) Effekte (sensorisch und motorisch) bei Typ-A-Faser-Aktivierung; bei zusätzlicher Typ-B-Faser-Aktivierung zusätzlich parasympathische, besonders kardiopulmonale Effekte; durch noch höhere Stimulationsströme infolge der Aktivierung des gesamten Nerven einschließlich der Typ-C-Fasern schließlich auch subdiaphragmatische parasympathische Effekte.

Die induzierten künstlichen Signale interagieren in komplexer Weise mit den physiologischen Signalen, die durch den Nerven weitergeleitet werden: Künstliche Signale werden afferent "von der Peripherie" zum ZNS und efferent "vom Gehirn" in die Peripherie gesendet, während dabei physiologische Signale aus der Peripherie bzw. aus dem ZNS möglicherweise antidrom und orthodrom gehemmt oder verzerrt werden. Infolge der Stimulation senden zudem alle Fasern eines Typs die künstlich induzierten Signale unphysiologischerweise mehr oder weniger synchron in ihre zentralen oder peripheren Zielgebiete. Es ist zu vermuten, dass die synchrone Aktivierung einer großen Zahl efferenter Fasern in der Summe starke Effekte an den Effektororganen bewirken kann, z.B. eine Tonisierung innervierter Muskeln. Unklarer ist, inwieweit auch die übergeordneten ZNS-Zentren auf die Summe synchron einlaufender afferenter AP mit einer verstärkten Aktivierung der unter physiologischen Signalbedingungen üblichen Reaktionsmuster antworten. Alternativ wäre denkbar, dass neuronale Adaptationsprozesse induziert werden, die aus dem unphysiologischen Gesamterregungsmuster das unverwertbare künstliche "Rauschen" herausfiltern. Auch solche synaptischen Adaptationsvorgänge könnten die Gesamtfunktionalität eines neuronalen Systems mit der Zeit verändern. Schließlich könnten - vor dem Hintergrund der auf verschiedenen Ebenen geschlossenen systemischen Schaltkreise, in die ein Nerv integriert ist - auch durch das Ausbleiben physiologischer Signale in der Peripherie oder in zentralen Steuerungsmodulen und durch ausbleibendes Feedback Veränderungen in den Schaltkreisen bewirkt werden. Akute zentrale Adaptationsvorgänge wurden im Zusammenhang der VNS zum Beispiel von Younes und Polacheck (1985) an der Katze sowie von Siniatia, Young und Poon (2000) an der Ratte demonstriert.

1.4.2 Anatomische Bedingungen

Die genaue Elektrodenposition (Abb. 5, Position A oder B) determiniert, welche Äste eines Nerven (1-3 afferent, I-III efferent) überhaupt von der elektrischen Stimulation erfasst werden können: Einbezogen sind gleichermaßen alle afferenten und efferenten Fasern in Stamm und Ästen *kaudal der Elektrodenposition*. Die Spezifität des Stimulationseffekts kann demnach dadurch erhöht werden, dass man die Stimulationselektroden immer weiter kaudal fixiert oder nur einen spezifischen Ast des Nerven stimuliert.

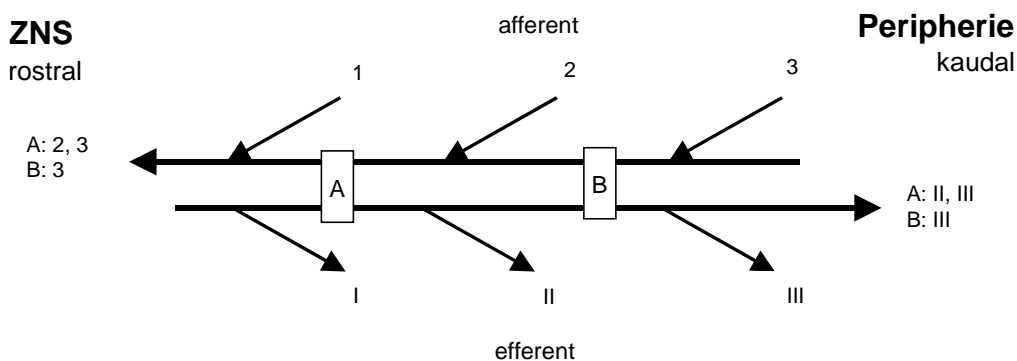


Abbildung 5. Stimulation eines Nervenstamms: involvierte Äste.

Im Hinblick auf ein mechanistisches Verständnis der VNS-Effekte ist es von entscheidender Bedeutung, welche Äste des Vagus anatomisch in die Stimulation miteinbezogen werden. Für die VNS bietet sich eine Applikation im Hals-/Nackebereich, d.h. am cervikalen Nervenstamm an, weil der Nerv hier gut freipräpariert werden kann. Die folgende Abbildung 6 zeigt den genauen Stimulationsort entsprechend des Physician's Manual (Cyberonics, 2001a; siehe auch Tab. 2; ausführlicher 2.1.2). Es ist ersichtlich, dass der N. auricularis mit dem R. meningeus recurrens, die Anastomosen mit R. sinus carotici N. glossopharyngei sowie der N. pharyngeus und der N. laryngealis superior bereits rostral des Stimulationsortes abzweigen; die in ihnen ziehenden Nervenfasern werden daher bei regelrechter Implantation nicht von der VNS erfasst. Das Manual fordert darüber hinaus eine Implantation kaudal der beiden cervikalen kardialen Äste, um auch deren Fasern von der Stimulation auszuschließen; diese sind jedoch während der Operation im OP-Situs tatsächlich nicht identifizierbar. Die meisten anatomischen Lehrbücher erwähnen die im Physician's Manual erwähnten cervikalen kardialen Nerven nicht; der Großteil des vagalen Inputs zum Herzen läuft nach gängiger Meinung vielmehr über die Rr. cardiaci des N. laryngealis recurrens, also eines Nerven, der erst von einer kaudal der Elektroden gelege-

nen Position abzweigt und dann wieder zur Larynx aufsteigt. Die Fasern dieses Nerven und all seiner Abzweigungen werden demnach in die VNS einbezogen, wie auch alle weiter kaudal gelegenen Abzweigungen des N. vagus in den Brustraum (supradiaphragmatisch: Lunge, Bronchien, Luftröhre) und in den Bauchraum (subdiaphragmatisch: Gastrointestinaltrakt). Die meisten dieser in die VNS einbezogenen Projektionen werden über den N. laryngealis recurrens und seine Rami (z.B. Rr. cardiaci) weitergeleitet; ein weiterer Teil der afferenten Stimulation wird über den N. thoracicus und den N. cardiacus des Vagus gesendet. VNS erfasst unter klinischen Bedingungen damit letztlich nur diese drei Äste des Vagusnerven.

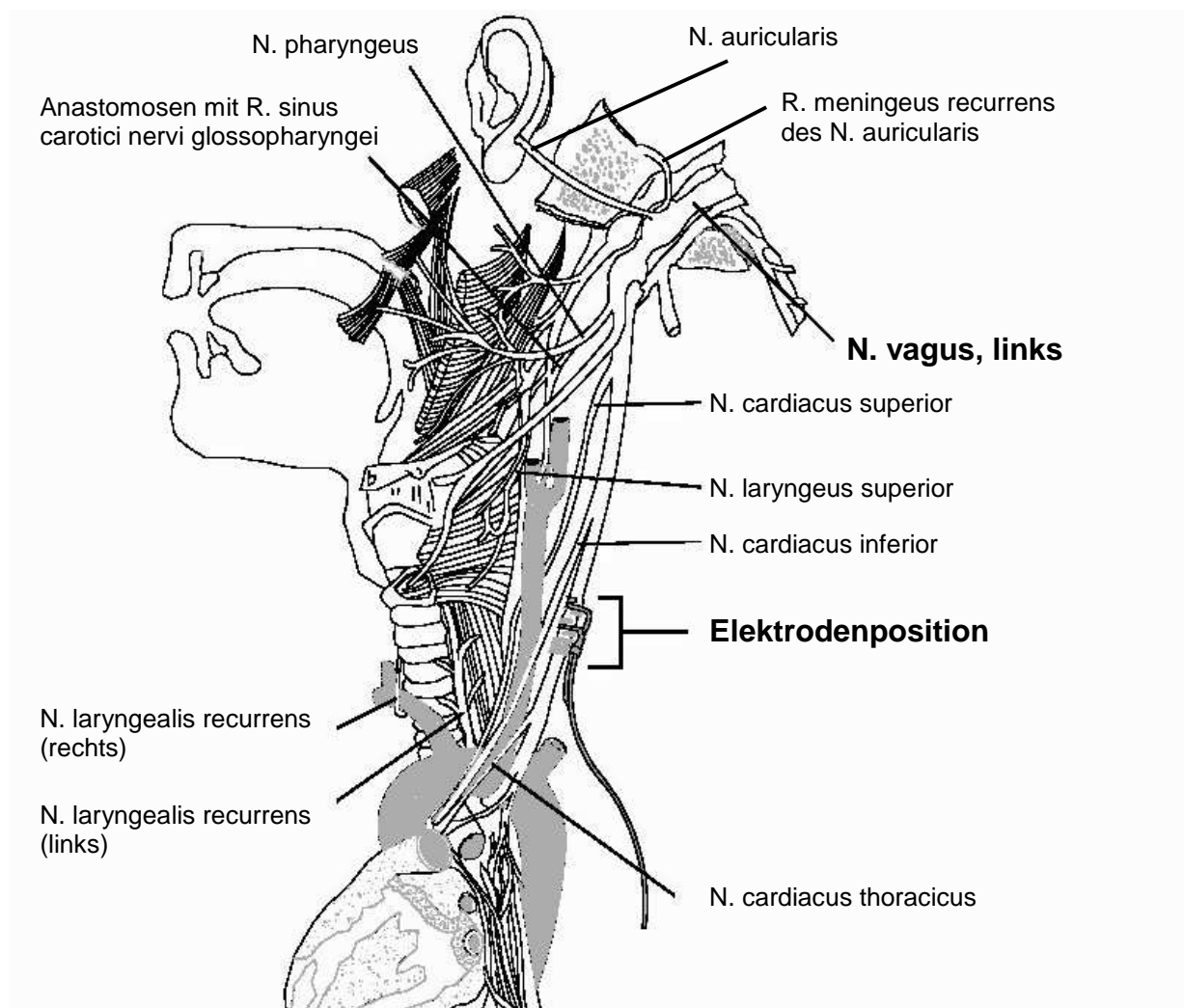


Abbildung 6. Verlauf des linken Vagusnerven und Elektrodenposition bei linkscervikaler VNS (mod. nach Cyberonics, 2001a, Fig. 12, p. 83).

1.4.3 Vorklinische Tierstudien

Die ersten Tierstudien zu den Effekten einer cervikalen elektrischen Stimulation des Vagus scheinen von Schweitzer und Wright (1937) durchgeführt worden zu sein; sie zeigten, dass VNS den Patellarsehnenreflex hemmt. 1938 fanden Bailey und Bremer bei der *encephale isolé*-Katze (Trennung von Medulla oblongata und Rückenmark) erstmals durch afferente VNS evozierte Amplituden- und Frequenzerhöhungen im Elektrocortikogramm (ECoG), und zwar ausschließlich an orbitofrontalen Elektroden und mit einer geringgradig stärkeren kontralateralen Ausprägung relativ zur Stimulationsseite; der Effekt entfiel, wenn der stimulierte Vagusnerv oberhalb des Stimulationsortes abgebunden wurde. MacLean und Pribram berichteten 1949 die Induktion langsamer EEG-Aktivität in lateralen frontalen Regionen durch VNS bei narkotisierten Affen (so bei MacLean, 1990). Eine Reihe von weiteren Studien zeigte, dass VNS in Abhängigkeit von der Stimulationsstärke und dem Vigilanzniveau des Versuchstiers die EEG-Hintergrundaktivität beeinflussen kann (Balzamo & Jammes, 1989; Chase & Nakamura, 1968; Chase, Nakamura, Clemente & Serman, 1967; Chase, Serman & Clemente, 1966; Garnier & Aubert, 1964; Puizillout & Foutz, 1977; Rojas, 1964; Zanchetti, Wang & Moruzzi, 1952). Bei diesen Untersuchungen zeichnete sich bereits ein Zusammenhang zwischen dem hirnphysiologischen Effekt und der tatsächlich stimulierten Population von N. vagus-Faserkomponenten ab: Während hochfrequente VNS hoher Stromstärke, die auch unmyelinisierte Typ-C-Fasern aktiviert, das EEG desynchronisiert, EEG-Schlafspindeln unterdrückt und eher dem REM-Schlaf ähnelnde Muster provoziert, führt niederfrequente VNS geringer Stromstärke, die myelinisierte Typ-A-Fasern und allenfalls noch myelinisierte Typ-B-Fasern, nicht aber Typ-C-Fasern stimuliert, zu einer Synchronisierung im EEG, wie sie auch im Slow-Wave-Schlaf auftritt. Dieses Muster zeigte sich auch bei einer Stimulation des Ncl. tractus solitarius, dem primären Zielgebiet der Vagusafferenzen (Magnes, Moruzzi & Pompeiano, 1961). Allerdings führt auch die kutane Stimulation eines sensorischen Nerven zum selben Muster (Pompeiano & Sweet, 1962), was die Frage nach der Spezifität des VNS-Effekts auf das EEG aufwirft. Barone, Armstrong, Wayner und Zarco de Coronado (1984) beobachteten eine Erhöhung der neuronalen Entladungshäufigkeit in verschiedenen Kerngebieten des Di- und Mesencephalons unter elektrischer VNS; Entladungshemmung wurde nur bei Hypothalamus-Neuronen gemessen.

VNS-evozierte Potentiale konnten beim Tier im Thalamus, in der Amygdala, im Hippocampus, in anderen Zwischen- und Mittelhirn-Strukturen sowie im Kleinhirn

nachgewiesen werden (Bennett, Goodchild, Kidd & McWilliams, 1988; Car, Jean & Roaman, 1975; Dell & Olson, 1951a, b; Hennemann & Rubia, 1978; Juhasz, Detari & Kukorelli, 1985; O'Brien, Pimpaneau & Albe-Fessard, 1971; Serkov & Bratus, 1970; Zanchetti et al., 1952).

Der elektrophysiologische Befund aus den frühen Tierexperimenten, insbesondere die Aktivierbarkeit von stark mit Epilepsie und Anfallsentstehung assoziierten Hirnstrukturen, wie z.B. Amygdala, Hippocampus und Thalamus, ließ vermuten, dass epileptische Hirnaktivität möglicherweise gezielt durch VNS beeinflusst werden kann. Unter bestimmten Bedingungen könnte VNS eine kortikale Desynchronisation und mithin eine Störung epilepsietypischer, synchronisierter Hirnaktivität bewirken. Bereits in frühen Untersuchungen von Zanchetti et al. (1952; Katze), Stoica und Tudor (1967, 1968; Ratte) sowie Varbanova (1972) hatten sich Hinweise auf eine Reduktion epilepsietypischer hirnelektrischer Aktivität durch VNS ergeben. Zabara (1985a, 1985b, 1992) zeigte als erster die Möglichkeit der Beendigung eines experimentell induzierten epileptischen Anfalls durch VNS beim Hund (Modelle: Strychnin, Pentylenetetrazol [PTZ]) (Lesser, 1999).⁹ Zabara (1992) berichtete, dass für eine Phase, die deutlich länger dauerte als die eigentliche Stimulationsphase, weiterhin eine Reduktion epilepsietypischer Hirnaktivität und mithin erhöhter Anfallsschutz bestand, sodass neben einer akut anfallsbeendenden Wirkung der VNS auch eine anhaltende Erhöhung der Anfallsschwelle durch chronische VNS erwartet werden konnte. Der Befund einer anfalls- bzw. interiktale Spike-Aktivität reduzierenden Wirkung der VNS wurde später repliziert für Ratten (McLachlan, 1993 [Penicillin]: Abb. 7; Woodbury & Woodbury, 1990, 1991 [Epilepsiemodelle: PTZ, 3-MPA, max. Elektroschock]) und Rhesus-Affen (Lockard & Congdon, 1986; Lockard, Congdon & DuCharme, 1990 [Aluminium-Gel]). McLachlan (1993) und Takaya, Terry und Naritoku (1996) beschrieben ebenfalls die nach der eigentlichen VNS-Phase noch für einige Minuten anhaltende Reduktion epilepsietypischer EEG-Aktivität bei Ratten. Auch McLachlan (1993) beschrieb eine Verkürzung der Anfallsdauer, wobei die VNS ausschließlich auf die spätere klonische, nicht jedoch auf die frühe tonische Anfallsphase Einfluss nahm. Dies könnte dafür sprechen, dass VNS eher rostrale, Vorderhirn-assoziierte Prozesse, die den Kloni zugrunde liegen, beeinflusst als Hirnstamm-assoziierte Vorgänge, auf denen die

⁹ Zabara hatte ursprünglich die antiemetive Wirkung der VNS untersucht (Zabara & Chaffee, 1972); auf diesen Zusammenhang war er gestoßen, nachdem seine Frau in einem Geburtsvorbereitungskurs entspannende Atemtechniken (Stimulation vagaler Dehnungsrezeptoren in der Lunge bei tiefer Atmung) gegen Übelkeit erlernt hatte (Lesser, 1999).

Tonisierung beruht (Browning, 1987). Ammons, Blair und Foreman (1983) demonstrierten eine Inhibition spinothalamischer Neurone durch VNS (Epilepsiemodell: max. Elektroschock). Fernández-Guardiola et al. (1999) zeigten, dass bei Katzen unter VNS experimentelle Epileptogenese durch Amygdalakindling wesentlich erschwert ist.

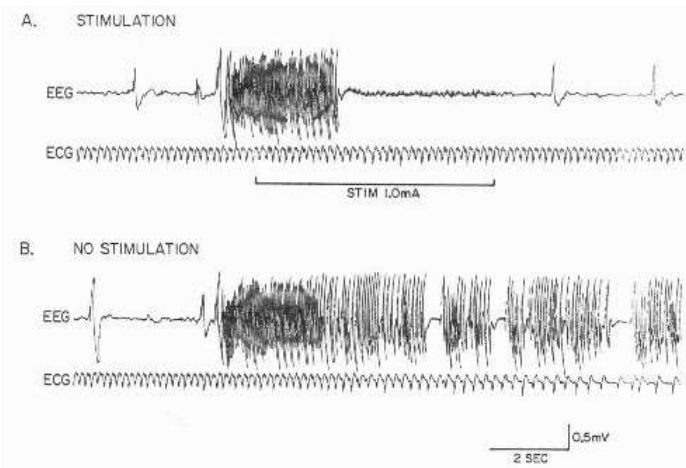


Abbildung 7. Abbruch eines sekundär generalisierten Anfalls durch VNS (Modell: Ratte/PTZ; nach McLachlan, 1993).

In Untersuchungen von Woodbury und Woodbury (1990) wurde deutlich, dass - wie vor dem Hintergrund der Desynchronisations-Hypothese und der Befunde von Zanchetti et al. (1952) zum Zusammenhang von Stimulationsstärke und EEG-Synchronisation/Desynchronisation zu erwarten - nur eine sehr starke elektrische Reizung des Vagus, die auch die unmyelinisierten Typ-C-Fasern aktiviert, Anfälle reduziert; Anfallsreduktion und Anteil aktivierter Typ-C-Fasern waren korreliert. Eine bloße Stimulation von myelinisierten Typ-A- oder Typ-B-Fasern mit geringen Stromstärken zeigte bei der Ratte keine oder nur eine unbedeutende Wirkung auf die Anfallssituation (Epilepsiemodell: PTZ; bei anderen Nagetieren: maximale Elektroschocks). In einer Läsionsstudie zeigten Krahl, Senanayake und Handforth (2000), dass der größtenteils unmyelinisierte subdiaphragmatische Vagus die antikonvulsive Wirkung von *systemisch appliziertem* NA vermittelt, und bestätigten damit, dass Typ-C-Fasern des Vagus antikonvulsive Effekte vermitteln können. Die Beobachtungen der Woodburys beeinflussten die Planung der klinischen Studien in den 1990er-Jahren und wirken sich bis heute auf die Ramp-up-Strategie aus: Viele Kliniker nehmen an, dass die Stromstärke der wesentliche Behandlungsfaktor sei und dass ein möglichst hoher, gerade noch tolerabler Wert optimal sei ("je mehr, desto besser").

2 Vagusnerv-Stimulation in der Epilepsitherapie

Der Bedarf an neuen Epilepsitherapien ist offensichtlich (Schachter & Wheless, 2002): Ca. 40% der Patienten werden unter pharmakologischer Monotherapie nicht dauerhaft anfallsfrei; durch teure und komplizierte Kombinationstherapien kann nur noch bei vergleichsweise wenigen weiteren Patienten ein pharmakotherapeutischer Erfolg erzielt werden (Kwan & Brodie, 2000). Die Abbrecherrate bei den neuen Antiepileptika erscheint im Mehr-Jahres-Verlauf hoch (Lhatoo, Wong, Polizzi & Sander, 2000). Nur wenige der pharmakotherapieresistenten Patienten sind Kandidaten für einen Erfolg versprechenden epilepsiechirurgischen Eingriff. In den 1980er Jahren waren bereits eine Reihe von elektrischen Neurostimulationsverfahren (z.B. Thalamus-, Cerebellum-, Locus coeruleus-Stimulation) untersucht und nach anfänglich viel versprechenden, dann aber doch enttäuschenden Resultaten zunächst wieder aufgegeben worden (Fisher et al., 1993; Krauss & Fisher, 1993). In den letzten Jahren sind die genannten Verfahren erneut untersucht worden, jedoch bisher noch immer ohne überzeugende Ergebnisse (Davis, 2000; Loddenkemper et al., 2001; Majkowska-Zwolinska, Zurawska, Bidzinski & Bacia, 1998; Velasco et al., 2000a-d). Viel versprechend erscheint allerdings die Hippocampus-Stimulation mit direkter Reizung hippocampal lokalisierter Epilepsieherde (Vonck, Boon, Achten, DeReuck & Caemaert, 2002).

Nur die elektrische Stimulation des Vagusnerven konnte sich bisher als "dritter Weg" in der Epilepsitherapie etablieren: Das NCP-System der Herstellerfirma Cyberonics Inc. (Houston/Texas) wurde am 16. Juli 1997 von der FDA für die Behandlung therapierefraktärer komplex-partieller Anfälle bei Jugendlichen und Erwachsenen (Alter >12 Jahre) zugelassen; eine europäische Zulassung (CE-Zeichen) bestand bereits seit 1994 und wurde 1997 auf die Behandlung der Depressionen ausgedehnt (bestätigt im März 2001). Out-of-label-Anwendung der VNS, z.B. bei Kindern oder bei Patienten mit primär-generalisierten Anfällen, scheint mittlerweile üblich zu sein. Waren im August 1996 weltweit erst 820 Epilepsiepatienten implantiert (Annegers et al., 1998), so waren es 1997 ca. 1.200 Patienten (Bryant & Stein, 1998), im November 1999 ca. 6.000 Patienten (George et al., 2000), Ende 2001 ca. 14.000 Patienten (23.000 Patientenjahre) in 600 Zentren (Pressemitteilung Cyberonics Inc., 28.11.2001), in 2002 ca. 16.000 Patienten (Schachter & Wheless, 2002) und im März 2003 weltweit 20.000 Patienten, von denen über 7.000 in der Cyberonics Patient RegistryTM erfasst sind; weniger als 10% dieser Patienten wurden in europäischen Zentren implantiert.

VNS wurde bisher nur als Add-on-Verfahren in der Epilepsitherapie etabliert und in diesem Rahmen umfangreich erforscht. Daher erscheint die Darstellung der klinischen Erfahrungen mit VNS als Epilepsitherapie für ein tiefer gehendes Verständnis unverzichtbar, auch wenn die antikonvulsive Wirkung zunächst nicht unmittelbar mit den hier relevanten psychologischen VNS-Effekten zu tun zu haben scheint.

Zur VNS in der Epilepsiebehandlung sind mehrere Überblicksarbeiten erschienen (Amar et al., 1998; Ben-Menachem, 1996, 2002; Binnie, 2000; Bryant & Stein, 1998; Cohen-Gadol et al., 2003; Fisher & Handforth, 1999; Fisher, Krauss, Ramsay, Laxer & Gates, 1997; George et al., 2000; Landy, Ramsay, Slater, Casiano & Morgan, 1993; McLachlan, 1997; Murphy & Patil, 2003; Polkey, 2003; Salinsky, 2003; Schachter & Saper, 1998; Schmidt, 2001; Terry, Tarver & Zabara, 1990, 1991; Uthman et al., 1993). Die Ergebnisse eines frühen Symposiums zur VNS wurden in einem Supplement-Band der Zeitschrift *Epilepsia* von 1990 (Vol. 31 Suppl. 2) dokumentiert; *Pacing and Clinical Electrophysiology* widmete 1992 ein Heft (15/2) der VNS. Auch *Neurology* (2002, Vol. 59, Suppl. 4), das *Journal of Clinical Neurophysiology* (2001, Vol. 18) und *Epilepsy & Behavior* (2001, Vol. 2) hatten in den vergangenen Jahren Supplement-Bände bzw. Themenhefte zur VNS. Eine Edition wurde von Schachter und Schmidt (2001) erstellt. Die Indikationsstellung erfolgt nach Benbadis, Tatum und Vale (2000) oder Sirven (2003).

In diesem Kapitel wird zunächst das für den klinischen Einsatz zugelassene VNSS in seinen hier relevanten technischen Details beschrieben (2.1). Es folgen Abschnitte über die klinische Wirksamkeitsnachweise (2.2), die beobachteten Nebenwirkungen (2.3) und den Einfluss verschiedener Stimulationsparameter auf das Therapieergebnis (2.4). Das Kapitel endet mit einer zusammenfassenden Beurteilung (2.5).

2.1 Der Vagusnerv-Stimulator

Ein für den klinischen Einsatz bei Patienten zugelassenes VNSS ist bisher nur von der Firma Cyberonics Inc. (Houston, Texas/USA) unter dem Handelsnamen Neurocybernetic Prosthesis SystemTM (NCP-System) erhältlich (vgl. Amar et al., 1998; Terry et al., 1990, 1991).

2.1.1 Technische Komponenten

Pulsgenerator (Model 102) und Kabel mit Spiralelektroden (Model 300)

Das "elektronische Herz" des VNSS ist der Pulsgenerator, ein etwa stoppuhrgroßes Gerät (6.9 mm x 52.2 mm x 51.6 mm; Gewicht: 25 g), das in ein hermetisch verschlossenes Titan-Gehäuse eingebaut ist (Abb. 8). Kondensatoren im Gehäuse schirmen den Generator gegen elektromagnetische Störungen aus der Umgebung ab. Die Hauptkomponenten des Generators sind: ein Mikroprozessor, ein Spannungsregler, ein 76.8 kHz Kristall-Oszillator (Uhr), eine Sende- und eine Empfangsantenne für die telemetrische Programmierung, ein Kommunikationsschaltkreis, ein DC-DC-Spannungsgenerator und Kontrollschaltkreis, ein Gleichstromkontrollschaltkreis, ein zweipoliger magnetischer Reed-Schalter für die manuelle Aktivierung und Deaktivierung des Gerätes mittels Handmagneten sowie eine Lithiumcarbonmonofluorid- (ältere Modelle: Lithiumthionylchlorid-)Batterie für die Energieversorgung.



Abbildung 8: Pulsgenerator

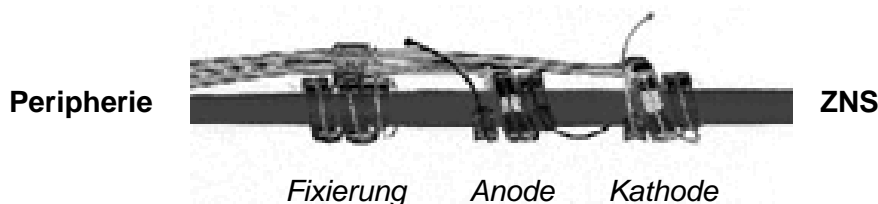


Abbildung 9: Bipolare Spiralelektroden an Nerv-Imitat.

Auch die bipolaren Elektroden aus Platin, die in zwei Spiralen aus Silikongummi eingelassen sind, stellen eine wesentliche Komponente des Systems und das Ergebnis 15-jähriger Forschungsarbeit am Huntington Medical Research Institute dar (Agnew & McCreery, 1990; Agnew, McCreery, Yuen & Bullara, 1989; Tarver, George, Maschino, Holder & Wernicke, 1992; Terry et al., 1991; Abb. 9): Sie legen sich flexibel an den Vagusnerven, ohne dessen Austauschprozesse mit umliegendem Gewebe bzw. Körperflüssigkeiten zu verhindern und bieten dabei dennoch eine maximale Kontaktfläche zwischen Elektrode und Nerv. Außerdem isolieren sie die Elektrode weitgehend gegenüber der Umgebung des Nerven.

Die Enden des mit Silikon außen isolierten Kabels werden (nach subkutaner Tunnelung des Kabels und nach Fixierung der Spiralelektroden am Nerven) in den Ausgang (ältere Modelle: zwei Ausgänge) des Generators eingeführt und festgeschraubt (vgl. 2.1.2).

Programmiersender (Model 201) und Programmiereinheit

Der Pulsgenerator wird telemetrisch transkutan programmiert. Hierzu wird der mit einem PC verbundene Programmiersender (Abb. 10) über den Pulsgenerator gehalten. Die Programmiersoftware erlaubt dann die Abfrage der momentanen Stimulationsparameter sowie des Energiestatus und die Eingabe neuer Werte vom Laptop.



Abbildung 10:
Programmiersender.

Handmagneten (CyberWatch Magnet Model 220-3, CyberPager Magnet Model 220-4)

Wie bereits oben erwähnt, befindet sich in dem Pulsgenerator ein magnetischer Reed-Schalter, der eine manuelle Beeinflussung des Pulsgenerators ermöglicht. Hierzu werden Handmagneten eingesetzt, die den Patienten nach der Implantation ausgehändigt werden (Abb. 11). Führt der Patient oder eine Begleitperson den Magneten zügig über den Pulsgenerator hinweg, so wird eine zusätzliche Stimulationsphase entsprechend der eigens für die Magnetstimulation programmierbaren Parameter ausgelöst. Dies kann zum Beispiel sinnvoll sein, wenn ein Patient regelmäßig vor Anfällen eine Aura erlebt (Vorgefühle) und ihm noch genügend Zeit bleibt, den Magneten einzusetzen. Angehörige oder andere eingewiesene Anfallszeugen können versuchen, mit einer manuell ausgelösten VNS-Phase einen Anfall zu verkürzen, die Anfallsschwere zu reduzieren oder die postikturale Erholung zu beschleunigen (zur Wirksamkeit vgl. 2.2.4). Wird der Magnet dagegen dauerhaft über dem Pulsgenerator fixiert, so werden keine elektrischen Impulse mehr an den Vagus gesendet, das Gerät schaltet quasi auf einen Standby-Modus. Dies wird insbesondere bei elektrophysiologischen Untersuchungen oder in Notfällen empfohlen.



Abbildung 11:
Handmagneten.

2.1.2 Implantation

Das chirurgische Vorgehen bei der Implantation des NCP-Systems wurde zuerst von Reid (1990) beschrieben (vgl. Landy et al., 1993; Cyberonics, 2001a). Die Implantation des

VNSS erfolgt meist, aber nicht notwendigerweise unter Vollnarkose. Da keine Eröffnung des Schädels (Kraniotomie) notwendig ist, kann die Operation im Prinzip auch von niedergelassenen Chirurgen durchgeführt werden (was aber wohl nur selten der Fall ist). Reid (1990) weist sogar auf die Möglichkeit hin, das Gerät unter Lokalanästhesie einzusetzen, wenn der Chirurg genügend Erfahrung gesammelt hat.

Das Gerät wird grundsätzlich auf der linken Seite implantiert (Abb. 6, 12). Bei der Standardmethode werden zwei Einschnitte benötigt: eine anterolaterale Inzision am Hals links (wie bei karotidaler Endarterektomie) und eine Inzision unterhalb des linken Schlüsselbeins.¹⁰ Durch die Öffnung im Halsbereich wird der zwischen der A. carotis und der V. jugularis ziehende Vagusnerv auf einer Länge von ca. 3 cm freipräpariert. Das Manual fordert eine Elektrodenposition unterhalb der superioren kardialen Äste des N. vagus (Abb. 6; 1.4.2); diese sind jedoch in der Regel beim Menschen nicht identifizierbar, sodass der Nerv im Halsbereich nur möglichst weit caudal freipräpariert wird (mündliche Auskunft durch Priv.-Doz. Dr. med. van Roost/Neurochirurgische Universitätsklinik Bonn, Oktober 2001; entsprechend auch eine Email von Dr. Binks/Boston, der mit Bezug auf den Neuroanatomen D. C. Randall dasselbe berichtet, August 2001). Durch die infraclaviculäre Inzision wird subkutan eine Gewebetasche präpariert, in die später der Pulsgenerator eingeschoben werden kann; dieser Schritt entspricht weitgehend dem Vorgehen bei der Implantation eines Herzschrittmachers. Mit einem speziellen Tunnelungsgerät (Model 400S) wird das Kabel subkutan von der cervikalen zur infraclaviculären Inzision in der Brustwand geführt. Die drei Spiralelektroden werden um den Vagus herum gelegt und mit Fäden am umliegenden Gewebe vernäht. Das Kabel wird großzügig S-förmig gelegt und ebenfalls im umliegenden Gewebe vernäht. Die Kabelenden werden, wie oben beschrieben, an den Pulsgenerator angeschlossen und fest verschraubt. Der Generator wird in die Gewebetasche geschoben. Das Kabel wird auch hier im umliegenden Gewebe vernäht.

¹⁰ Patil, Chand und Andrews (2001) haben erst kürzlich ein Verfahren vorgeschlagen, bei dem nur ein Einschnitt benötigt wird. Glazier, O'Donovan, Bell, Sam & Santos (2000) berichten von guten Ergebnissen bei diesem Vorgehen ($N = 25$).

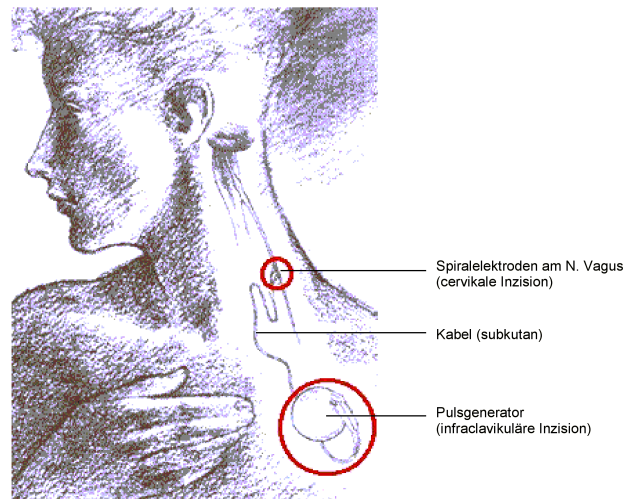


Abbildung 12: Situs von Pulsgenerator, Kabel und Elektroden.

Mit Hilfe der Programmierereinheit wird nun unter Überwachung insbesondere der kardialen Funktionen ein erster Funktionstest ausgeführt. Die Impedanz des Stromkreises (Gerät - Kabel - Elektrode - Nerv - Elektrode - Kabel - Gerät) muss zwischen 400 und 3.000 Ω liegen; der Widerstand hängt u.a. von den individuellen Gegebenheiten des Elektrodenkontaktes mit dem Nerv ab. Durch den intraoperativen Test wird ausgeschlossen, dass a. das implantierte Gerät defekt ist (Pulsgenerator, Kabelbruch) oder dass b. der Patient aufgrund individueller neuroanatomischer Abweichungen kardiale Nebenwirkungen bei der VNS erleidet (Bradykardie, Asystolie; vgl. 2.3.2, 2.3.4). Eine noch weitergehende Prüfung der korrekten Position der Elektroden schlagen Vaughn et al. (2001) vor: Bei ihrem Test wird der motorische Effekt der VNS auf die Larynx geprüft (Lokalanästhesie: Stimmveränderung; Vollnarkose: Kontraktion der linken Larynx-Wand und des linken Stimmbandes; vgl. Abschnitte 2.3.3, 4.1.1).

Während in amerikanischen Zentren das Gerät nun zunächst wieder deaktiviert wird und die eigentliche Behandlung erst ca. 14 Tage nach der Implantation beginnt, hat es sich in verschiedenen europäischen Zentren bewährt, das Gerät gleich nach dem Test auf niedrigster Stufe (0.25 mA) eingeschaltet zu lassen. Die beiden Operationszugänge werden daraufhin subcuticulär vernäht, um Narbenbildung zu vermeiden, und die Narkose wird beendet. Insgesamt dauert die Implantation ca. 1.25 - 1.5 Stunden.

2.1.3 Stimulationsparameter

Die Funktionsweise des Stimulators kann auf drei zeitlichen Auflösungsstufen betrachtet werden:

Auf der übergeordneten Ebene (Perspektive des Patienten) ist das Gerät nach der Implantation rund um die Uhr angeschaltet.

Auf einer mittleren Betrachtungsebene (Perspektive des behandelnden Arztes) bewirkt der Pulsgenerator keine ständige, sondern eine intermittierende Stimulation des Vagusnerven, wobei Stimulationsdauer und Dauer der Stimulationspausen weitgehend frei gewählt werden können. In der Praxis haben sich jedoch drei Zyklen bewährt:

- Standard Cycle (StCyc): 30-sekündige Stimulation gefolgt von 300-sekündiger Pause,
- Rapid Cycle: 7-sekündige Stimulation gefolgt von 12-sekündiger Pause und
- American Cycle (AmCyc): 7-sekündige Stimulation gefolgt von 30-sekündiger Pause.

Diese Zyklen weisen unterschiedliche Verhältnisse der ON- und OFF-Zeiten, d.h. verschieden hohe Anteile der ON-Zeiten, auf. Da die Zeitmessung innerhalb des Pulsgenerators, wie oben erwähnt, über einen Kristall-Oszillator realisiert wird, handelt es sich bei den genannten Zeiten nur um grobe Näherungswerte. Die genaue Zeiteinheit ist die Periode φ des Kristall-Oszillators ($\varphi = 6.8267$ Sekunden). Die Stimulationszyklen werden exakt über die Anzahl von Perioden definiert:

- StCyc: Stimulation 5 Perioden (34.1335 s), Pause 44 Perioden (300.3748 s),
- Rapid Cycle: Stimulation 1 Periode (6.8267 s), Pause 2 Perioden (13.6534 s) und
- AmCyc: Stimulation 1 Periode (6.8267 s), Pause 5 Perioden (34.1335 s).

Die exakten Zeiten weichen also teilweise deutlich von den Näherungswerten ab; dennoch werden aus Gründen der Übersichtlichkeit im folgenden weiter die Näherungswerte verwendet, mit denen auch Ärzte und Patienten vertraut sind. Als Stimulationszeitanteile ergeben sich real: StCyc 10.2%, Rapid Cycle 33.3% und AmCyc 16.7%.

Auf der Mikroebene der Betrachtung (Perspektive des Technikers) ergibt sich nochmals ein anderes Bild, das auch die Bezeichnung "Pulsgenerator" erklärt. Denn auch während der ON-Zeiten ist das Gerät nicht permanent aktiv, vielmehr werden in einer bestimmten Frequenz kurze Gleichstrom-Pulse (square waves) einer bestimmten Dauer erzeugt (Abb. 13). Üblicherweise wird die Pulsfrequenz zwischen 20 und 30 Hz gewählt (ab Softwareversion 4.1 möglich: 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30 Hz; nur bei früheren Versionen bis zu 145 Hz; Genauigkeit: $\pm 8\%$). Die Pulsweite liegt üblicherweise bei 250 oder 500 μs (verfügbar: 130, 250, 500, 750, 1000 μs ; Genauigkeit: $\pm 10\%$).

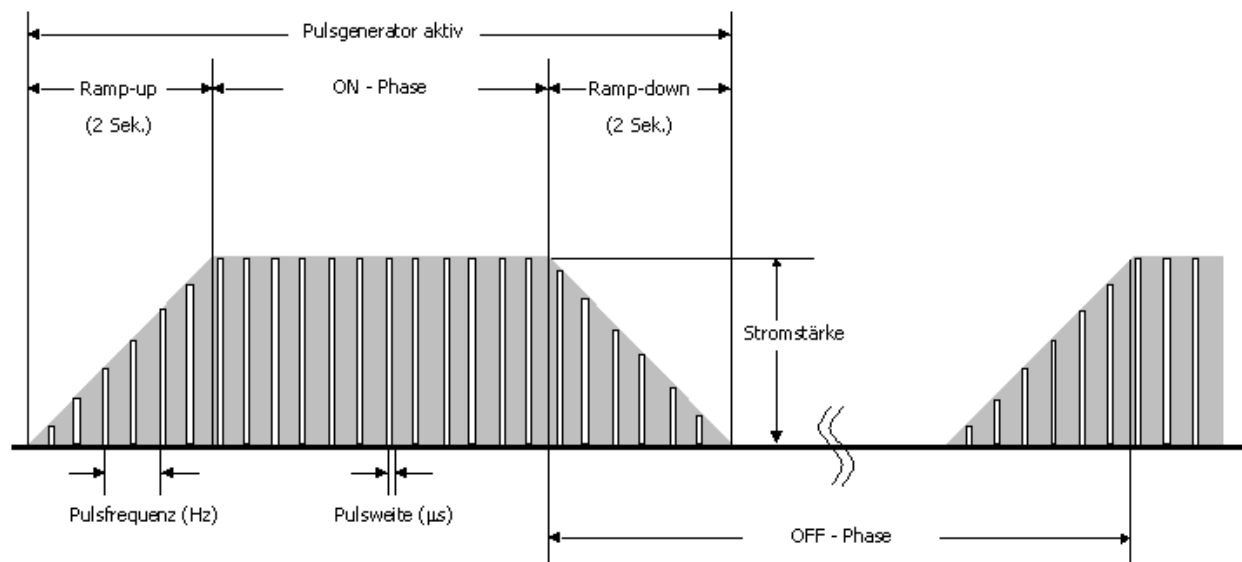


Abbildung 13. Stimulationsparameter.

Als wichtigster und für den Therapieerfolg entscheidender Stimulationsparameter während der Behandlung gilt gemeinhin die Stromstärke, die zwischen 0.25 und 3.50 mA (früher bis zu 12 mA) gewählt werden kann (in 0.25 mA-Schritten; Genauigkeit: $\pm 10\%$). Nach der Implantation (und auch nach Umstellung auf einen anderen Stimulationszyklus) wird die Stromstärke schrittweise von 0.25 mA auf den für den Patienten hinsichtlich der Nebenwirkungen noch gut verträglichen, maximalen Wert eingestellt (Erhöhung um 0.25 mA alle 1-2 Wochen). Gewöhnlich liegen die Einstellungen am Ende dieser klinischen Ramp-up-Phase zwischen 0.25 und 2.00 mA. Bei Stimulationsstärken ≥ 0.50 mA geht jeder einzelnen ON-Phase aus Gründen der besseren Verträglichkeit eine 2-sekündige Aktivierungsphase voran und folgt ihr eine ebenfalls 2-sekündige Deaktivierungsphase (beide zeitlich außerhalb der ON-Phase).

Der Gesamtwiderstand bzw. die Impedanz bei gepulsten Strömen ist unter anderem abhängig von dem - insbesondere bei bewegten Systemen (Patienten, wache Tiere) - möglicherweise nicht konstanten Kontakt zwischen Elektrode und Nerv. Um die Stromstärke (I) im Stromkreis (einschl. des integrierten Nervenabschnitts) konstant zu halten (I_{konst}), muss die Spannung (U) in Abhängigkeit vom aktuellen Widerstand (R) nach dem Ohmschen Gesetz ($U = I_{\text{konst}} \cdot R$) ständig angepasst werden. Dieses Prinzip ist im NCP-Stimulationssystem zur VNS realisiert (Spannungsanpassung bis zu max. ~12 Volt; pers. Mitteilung Brent Tarver/Cyberonics Inc., 17.12.2001).

Die Vielzahl manipulierbarer Stimulationsparameter erklärt sich aus der anfänglichen Unsicherheit hinsichtlich der optimalen Einstellungen in der Epilepsiebehandlung (vgl. Terry et al., 1991). Im Hinblick auf eine effektive, antikonvulsiv wirksame und gut

verträgliche Stimulation des N. vagus sind neben der Stromstärke insbesondere auch die Pulsfrequenz und die Pulsweite relevant (vgl. 1.4.1).

Die Laufzeit des Gerätes wird durch die Lebensdauer der Lithium-Batterie begrenzt, die in neueren Geräten (Modell 102) abhängig von der Intensität der Stimulation bei ca. 6-11 Jahren liegt (z.B. 1 mA, 500 μ s, 4 kOhm - Lebensdauer bei Rapid Cycle/20 Hz: 6 Jahre; bei Standard Cycle/30 Hz: 11 Jahre). Nach dem Ende der Laufzeit ist ein Austausch des gesamten Pulsgenerators im Rahmen einer erneuten Operation unter Vollnarkose erforderlich; die Kabel und Elektroden können dabei aber weiter verwendet werden.

2.2 Wirksamkeitsnachweise

2.2.1 Pilotstudien

Die erste Implantation eines VNSS erfolgte unter J. Kiffin Penry von der Bowman Gray Medical School of Medicine (North Carolina) am 16. November 1988 bei einem 37-jährigen männlichen Patienten, der seit 22 Jahren an Epilepsie litt. In die Pilotstudien (Protokolle VNS E01 und VNS E02) wurden insgesamt 15 Patienten an drei amerikanischen Epilepsiezentren eingeschlossen (Uthman et al., 1993; vorausgehende Berichte über Teilstichproben: Penry & Dean, 1990; Uthman, Wilder, Hammond & Reid, 1990; Wilder, Uthman & Hammond, 1991). Diese litten nachweislich seit mindestens einem Jahr unter mindestens 6 partiellen Anfällen (komplex und/oder einfach, mit/ohne sekundärer Generalisierung) pro Monat (längstes anfallsfreies Intervall <14 Tage). Der üblichen postoperativen Erholungszeit (14 Tage) folgte eine Phase, in denen man den übrigen 14 Patienten vortäuschte, dass das Gerät bereits aktiviert sei (Dauer in E01: 2 Wochen, in E02: 4 Wochen). Nach einigen "echten" Behandlungsmonaten wurde erneut eine Placebo-Periode mit deaktivierter VNS zwischengeschaltet (E01: 2 Kontroll-Wochen nach 2 VNS-Monaten, E02: 8 Kontroll-Wochen nach 4 VNS-Monaten). Danach wurde die Behandlung mit unveränderter Medikation fortgesetzt (Behandlungsdauer: 14.3 - 35.6 Monate). Die mittlere Reduktion der Anfallshäufigkeit im Vergleich zur Baseline betrug 47%. 5 Patienten zeigten eine $\geq 50\%$ -ige Reduktion (= Response), 2 dieser Patienten wurden anfallsfrei (Epilepsiedauer: 19 bzw. 5 Jahre). Bei keinem Patienten zeigte sich eine Zunahme der Anfallshäufigkeit. Bei 9 der ersten 10 implantierten Geräte traten Kabelbrüche auf. Hier zeigten sich klare Zusammenhänge mit nachlassender und - nach Reparatur - wieder zunehmender Wirksamkeit der VNS. Die Autoren beurteilten die VNS insgesamt

als sicher und gut verträglich. In ihrer Langzeitbeobachtung der ersten vier Patienten zogen Penry, Dean, Bell und Graves (1991) - vermutlich im Vergleich zu den Effekten anderer epilepsiechirurgischer Verfahren - jedoch eine eher negative Bilanz: "The vagal nerve stimulator is safe, but overall efficacy is disappointing" (p. 60) - und dies obwohl einer von vier Patienten anfallsfrei und ein weiterer Patient Responder blieb.

2.2.2 VNS E03-Studie

Den Pilotstudien folgte eine erste internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblind und aktiv kontrollierte Dosis-Effekt-Studie (Protokoll VNS E03) (The Vagus Nerve Stimulation Study Group, 1995; vorausgehende Berichte über Teilstichproben: $N = 22$: Michael, Wegener & Barnes, 1993; $N = 37$: Holder, Wernicke & Tarver, 1992; $N = 67$: Ben-Menachem et al., 1994; George et al., 1994; Ramsay et al., 1994). Beteiligt waren 17 Zentren in den USA (12), Kanada (1), Deutschland (Bonn und Erlangen), Holland (1) und Schweden (1). Eingeschlossen wurden entsprechend der weitgehend schon in der E02-Studie geltenden Kriterien 114 Patienten mit (vor allem) partiellen Anfallstypen (Alter >12 Jahre). Die Ausgangswerte wurden während einer 12-wöchigen Baseline-Phase bestimmt. Der Implantation folgte die übliche 2-wöchige postoperative Erholungspause. Hiernach begann die "akute Studienphase" (14 Wochen) gefolgt von einer offenen klinischen Beobachtungsphase. Während der akuten Studienphase wurden die Patienten zufällig zwei Behandlungsbedingungen zugewiesen: einer Intent-to-treat-Gruppe (HIGH: $n = 54$) oder einer aktiven Placebo- bzw. Less-than-optimal-dose-Bedingung (LOW: $n = 60$). Da Scheinoperationen an Menschen aus evidenten ethischen Gründen unmöglich sind und die Patienten die Stimulation häufig spüren, ist ein Dosis-Effekt-Studiendesign mit aktiver Kontrolle die einzige Möglichkeit, spezifische Effekte der VNS-Behandlung zu ermitteln (Ben-Menachem et al., 1994). Die beiden Bedingungen unterschieden sich dabei kaum hinsichtlich der mittleren Stimulationsstromstärke (HIGH: 1.5 mA vs. LOW: 1.25 mA), wie häufig irrtümlich angenommen wird, sondern hinsichtlich der Pulsfrequenz (30 Hz vs. 1 Hz), Pulsweite (500 μ s vs. 130 μ s) und Stimulationspause (5 Min. vs. 90 Min.) (Ben-Menachem et al., 1994, Table 1). Der behandelnde Arzt bzw. die betreuende Krankenschwester wurden ebenso wie der Patient über die tatsächlichen Einstellungen nicht informiert und blieben auch darüber in Unkenntnis, dass in der LOW-Bedingung die zusätzliche manuelle Stimulation mittels des Handmagneten abgeschaltet war (doppelblindes Studiendesign). Der nicht-geblindete Programmierer prüfte bei regelmäßigen Wiedervorstellungsterminen (Ramp-up: Erhöhung der Stromstärke alle 3 Tage) die

Funktionalität des Gerätes und passte die Einstellungen entsprechend der jeweiligen Studienbedingung an. Nach dem Ende der akuten Phase wurden die LOW-Patienten entsprechend der Intent-to-treat-Bedingung auf die höchste noch verträgliche Stimulationsintensität eingestellt.

Die Patienten der HIGH-Gruppe waren bei Beginn der Behandlung tendenziell länger erkrankt als die Patienten der LOW-Gruppe (23.1 vs. 20.0 Jahre; t-Test, $p = .08$), ansonsten ergaben sich keine Unterschiede in den Ausgangswerten. Nur in der HIGH-Gruppe kam es während der akuten Phase zu einer signifikanten Anfallsreduktion (Anfallshäufigkeit pro Tag prä: 0.73, post: 0.42; t-Test, $p < .01$). Entsprechend waren auch die Unterschiede in der mittleren Anfallsreduktion (HIGH: -24.5%, LOW: -6.1%; t-Test, $p < .01$) bzw. der Anfallshäufigkeit nach der akuten Phase (HIGH: 0.42 Anfälle/Tag, LOW: 0.80; t-Test, $p = .02$) zwischen beiden Gruppen signifikant. Die Responderraten (Anteil von Patienten mit >50%-Reduktion in der Anfallshäufigkeit) lagen in der HIGH-Gruppe bei 31%, in der LOW-Gruppe bei 13% (Fisher's exakter Test, $p = .02$). Die Veränderungen scheinen nicht varianzanalytisch (ANOVA mit einem messwiederholten Faktor "Messzeitpunkt" und einem Gruppenfaktor "Behandlungsbedingung") geprüft worden zu sein.

Innerhalb der HIGH-Gruppe ergaben sich keine Effektunterschiede in Bezug auf verschiedene Anfallstypen (einfach-partiell vs. komplex-partiell vs. sekundär generalisierend). Ben-Menachem et al. (1994) berichteten vorab ($N = 67$), dass keine signifikanten Effekte auf die Anfallsdauer oder -schwere erzielt wurden. Hinsichtlich der zusätzlichen Stimulation mittels Handmagnet gaben in dieser Vorstudie 20% der Patienten aus der HIGH-Gruppe an, dass laufende Anfälle bei Einsatz des Magneten beendet wurden, 40% aus dieser Gruppe berichteten eine Abschwächung des Anfalls. Allerdings berichteten auch Patienten aus der LOW-Gruppe, in der die Magnetstimulation tatsächlich abgeschaltet war, dass Anfälle abgebrochen (10%) bzw. abgeschwächt wurden (30%); d.h., dass bei diesem Therapieergebnismaß hohe Placebo-Responseraten zu berücksichtigen sind. Die Anfallsabbruchrate war in der HIGH-Gruppe jedoch signifikant höher als in der LOW-Gruppe.

Ramsay et al. (1994) berichteten von derselben Teilstichprobe Ergebnisse eines globalen Ratings der Veränderung der Gesamtsituation (visuelle Analogskala von -50 "extrem verschlechtert" bis +50 "extrem verbessert" mit Mittelpunkt 0 "unverändert"). Demnach beobachteten Patienten, Angehörige und behandelnde Ärzte (bzw. Krankenschwestern), die die jeweilige Behandlungsbedingung nicht kannten, in beiden Gruppen Verbesserungen. Nur die Behandelnden, die diese Verbesserungen insgesamt am zurückhaltendsten

beurteilten, beobachteten jedoch signifikant stärkere Verbesserungen in der Intent-to-treat-Gruppe (HIGH: +13, LOW: +5; t-Test, $p < .01$).

Die Ergebnisse bei den deutschen Patienten, die in Erlangen und Bonn in die E03-Studie eingeschlossen wurden, waren ernüchternd, wodurch sich auch die für längere Zeit danach bestehende Zurückhaltung gegenüber VNS erklären dürfte: In Erlangen erlebten 2 der 6 Patienten eine 10%-Reduktion, bei 1 Patienten verschlechterte sich die Anfallsituation (+35%) (Treig, Stefan & Wernicke, 1993). In Bonn führte VNS nur bei 2 der 12 Patienten zu einer >50%-Reduktion der Anfallshäufigkeit (Response) (Hufnagel et al., 1993). Wegen technischer Probleme, mangelnder Wirksamkeit oder unklarer aversiver Nebenwirkungen musste schließlich bei einem Drittel der Patienten die Behandlung vorzeitig abgebrochen werden.

Salinsky et al. (1996) (vorweg: $N = 37$: Holder, Wernicke & Tarver, 1993; $N = 67$: George et al., 1994) berichteten die Ergebnisse der offenen klinischen Studienphase (open extension trial) im Anschluss an die E03-Studie. In dieser Phase wurden die Behandlungsbedingungen offengelegt. Bei den LOW-Patienten wurde die Stimulation auf die maximal verträgliche Intensität (ON/OFF-Zeiten, Pulsweite und -frequenz) erhöht. Veränderungen an der Medikation (Umdosierungen, Umstellungen) wurden erlaubt. 100 der ursprünglich 114 Patienten erreichten das 1-Jahres-Follow-up, wobei die meisten der 14 Behandlungsabbrüche (12%) auf zu geringer Effektivität beruhten; diese Patienten wurden jedoch weiterhin (als Non-Responder) eingeschlossen (Last-visit-carried-forward-Analyse). Die Gruppenunterschiede im Anfallsoutcome waren nach Ende der akuten Phase in keiner Auswerteperiode mehr signifikant. Die mittlere Anfallsreduktion verbesserte sich im Laufe der weiteren Behandlung von einer zur nächsten 3-Monats-Periode tendenziell, jedoch nicht signifikant bis zum 1-Jahres-Follow-up (Median-Anfallsreduktion nach akuter Studienphase: 20.2%, nach 12 Monaten: 31.9%). Insgesamt sprachen 32 der 114 Patienten (28%) auf die Behandlung an (Response). Salinsky et al. (1996) sowie Wernicke, Holder, Keenan, Lunney und Tarver (1992) beobachteten, dass frühe Response ein wichtiger Prädiktor für eine günstige Langzeitwirkung ist. Wernicke et al. (1992) fanden auch geringeres Alter (<34 Jahre) sowie Epilepsie unbekannter Ätiologie als Prädiktoren.

Eine interessante Beobachtung teilten Ristanovic, Bergen, Tarver, Wernicke und Smith (1993) mit: Sie analysierten die Anfallshäufigkeiten von Anfalls-Respondern ($N = 12$) aus der E03-Studie nach dem Laufzeitende der Batterie des Pulsgenerators (seinerzeit ca. 18 Monate) und fanden, dass die antikonvulsive Wirkung noch ca. 2

Wochen nach Beendigung der Stimulation anhielt, dass die Anfallshäufigkeit dann aber innerhalb der nächsten 2 Wochen wieder auf den Ausgangswert anstieg.

2.2.3 VNS E05-Studie¹¹

Aufgrund der geringen Patientenzahlen genügten die Ergebnisse der E03-Studie der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) nicht für eine Zulassung des Verfahrens. Folgende Einwände gegen den Wirksamkeitsnachweis durch die E03-Studie äußerten auch Fisher et al. (1997) in ihrem Bericht an die American Academy of Neurology: a. keine tatsächliche Placebo-Bedingung und unsichere Blindung der Versuchsbedingungen, b. insgesamt nur moderate Wirksamkeit, c. fehlender Wirksamkeitsnachweis für sekundär generalisierende Anfälle, d. unklarer Wirkmechanismus, e. geringe Patientenzahlen (gemessen an den üblichen 2.000-5.000 Patienten vor einer Medikamentenzulassung) und f. fehlende Cost-Benefit-Analyse bei hohen Ausgangskosten.

Handforth et al. (1998) berichteten die Ergebnisse der zweiten multizentrischen, kontrollierten, randomisierten, doppelblind- und aktiv-kontrollierten Dosis-Effekt-Studie (Protokoll VNS E05). 198 Patienten (Baseline: 254) wurden zwischen Januar 1995 und August 1996 an 20 US-amerikanischen Zentren in die akute Studienphase eingeschlossen, die im wesentlichen dem Design der E03 folgte (vgl. 3.1.2). Auswertbar waren schließlich die Protokolle von 194 Patienten (HIGH: $n = 94$; LOW: $n = 102$). Die mittlere Anfallsreduktion war in der HIGH-Gruppe (27.9%) wiederum höher als in der LOW-Gruppe (15.2%; t-Test, $p = .02$). Die Responderraten (Anteil von Patienten mit >50%-Reduktion in der Anfallshäufigkeit) unterschieden sich nicht signifikant (HIGH: 23.4%, LOW: 15.7%; χ^2 -Test, $p = .17$), aber der Anteil von Patienten mit >75%-Reduktion war in der HIGH-Gruppe (10.6%) höher als in der LOW-Gruppe (2.0%). Im Unterschied zur E03-Studie waren die Veränderungen in der absoluten Anfallshäufigkeit in beiden Gruppen signifikant (Wilcoxon und t-Test, $p < .001$). Einzelne Variablen der wiederum von von Patienten, Angehörigen und (geblindeten) Behandlern bearbeiteten Evaluations-Ratings deuteten auf eine günstigere Beurteilung der VNS-Effekte durch die Patienten der HIGH-Gruppe.

Amar, DeGiorgio, Tarver und Apuzzo (1999) sowie DeGiorgio et al. (2000) berichteten die Ergebnisse der anschließenden offenen klinischen Behandlungsphase (XE5): 195

¹¹ Die vollständigen Ergebnisse der Studien VNS E04 (offene klinische Studie mit 122 Patienten mit primär-generalisierten Epilepsien an 22 amerikanischen Zentren) und VNS E04/Japan (offene klinische Studie mit 24 Patienten in Japan) sind bisher unveröffentlicht (Ben-Menachem, 1996; Bryant & Stein, 1998).

der ursprünglich 196 Patienten konnten beim 1-Jahres-Follow-up evaluiert werden. Die Median-Anfallsreduktion betrug 45%, die Responderrate lag bei 35%. 20% zeigten eine >75%-Reduktion in der Anfallshäufigkeit. Auch hier zeigte sich also eine allmähliche Steigerung der VNS-Wirkung mit der Behandlungsdauer im Rahmen einer offenen klinischen Studie (nicht blind, Veränderungen der Medikation erlaubt).

Im wesentlichen bestätigte sich dieses Ergebnismuster auch bei der Analyse aller 454 Patienten, die an den Studien E01-E05 teilgenommen haben und bis zu 3 Jahren nach Behandlungsbeginn evaluiert wurden (Morris III et al., 1999) bzw. bei 64 Patienten, die bereits bis zu 5 Jahren mit VNS behandelt wurden (Ben-Menachem, Hellström, Waldton & Augustinsson, 1999). Es ergaben sich hier im übrigen keine Unterschiede durch verschiedene Analysestrategien (last visit carried forward, declining number oder constant cohort), und es zeigte sich, dass zwischen Patienten mit oder ohne Medikamentenumstellungen keine signifikanten Unterschiede im Anfallsoutcome eintraten. Ca. 75% der Patienten entschieden sich nach Ablauf der Batterielaufzeit für eine Fortsetzung der VNS und eine chirurgische Reimplantation des VNSS.

In einem erneuten Bericht an die American Academy of Neurology bestätigten Fisher und Handforth (1999) den Nachweis der Wirksamkeit durch die E05-Studie. Die Wirkung der VNS sei mit dem Effekt der antikonvulsiven Zusatzmedikamente der neuen Generation vergleichbar. VNS wurde von den Autoren daher auf der Basis von Klasse-I-Evidenz ("Evidence provided by one or more well-designed randomized controlled clinical trials", p. 668) als sicher und effektiv eingestuft (vgl. dagegen Abschnitt 2.5).

2.2.4 Offene klinische Studien

In den letzten Jahren sind eine Vielzahl von offenen klinischen Studien zur VNS erschienen (z.B. Amar, Levy, Comb & Apuzzo, 2001; Crumrine, 2000; Hornig, Murphy, Schallert & Tilton, 1997; Lundgren, Åmark, Blennow, Strömblad & Wallstedt, 1998; Murphy, 1999; Murphy, Hornig & Schallert, 1995; Nakken, Henriksen, Roste & Lossius, 2003; Patwardhan, Stong, Bebin, Mathisen & Grabb, 2000; Scherrmann, Hoppe, Kral, Schramm & Elger, 2001a; Tanganelli, Ferrero, Colotto & Regesta, 2002), in denen auch die Ergebnisse bei Kindern sowie bei bestimmten Epilepsiesyndromen, wie z.B. Lennox-Gastaut (Hosain et al., 2000; Aldenkamp et al., 2001, bzw. identisch Majoie et al., 2001), Landau-Kleffner (Park, 2003), epileptische Enzephalopathie (Parker et al., 1999, Addendum) oder primär-generalisierte Epilepsien (Labar et al., 1999; Teilstichprobe der VNS-E04-Studie, $N = 24$), sowie bei geistiger Behinderung (Andriola & Vitale, 2001) berichtet wurden. Die Ergeb-

nisse der offenen klinischen Beobachtungen übertrafen zum Teil die in den kontrollierten Studien erzielten Therapieerfolge im Sinne der Anfallsresponder-Raten.

In vielen der genannten Studien wurde die Gesamtdauer der intermittierenden Stimulation oft als einzige prognostische Variable identifiziert: In offenen Studien zeigt sich mit zunehmender Therapiedauer eine Erhöhung der Anfallsresponder-Rate und der mittleren Anfallsreduktion; noch nach 12 Monaten können Ergebnisverbesserungen in Patientenkollektiven beobachtet werden (vgl. DeGiorgio et al., 2001; Scherrmann et al., 2001a, sowie die einleitend zu Kapitel 2 genannten Überblicksarbeiten). Da die Kontrollbedingung in entsprechenden Studien aus naheliegenden Gründen fehlt, ist nicht auszuschließen, dass es sich um unspezifische Effekte im Rahmen der VNS-Therapie handelt. Jedoch werden in den offenen Phasen von Pharmastudien meist zunehmende Verschlechterungen der Therapieergebnisse (drop out, Toleranzentwicklung) beobachtet (z.B. hohe Drop-Out-Rate: Lhatoo et al., 2000).

Seit 2000 führt die Firma Cyberonics Inc. eine Patientendatenbank (Cyberonics Patient Registry, Cyberonics, 2001b, p. 2): Im März 2003 waren Daten von 7.177 Patienten an 1.001 Zentren durch 1.285 Ärzte erfasst worden. In einer konstanten Kohorte von 2.122 Patienten betrug die mittlere Anfallsreduktion (Median) nach 3 Monaten 43% (vgl. dagegen E05-HIGH: 23%) und nach 1 Jahr 56%; die Responderrate ($\geq 50\%$ -Reduktion der Anfallshäufigkeit) betrug beim 3-Monats-Follow-up 47% und beim 1-Jahres-Follow-up 56%; 13% (3 Monate) bzw. 19% (1 Jahr) erlebten eine Anfallsreduktion um $\geq 90\%$.

Tatum IV, Johnson, Goff, Ferreira und Vale (2001) berichteten, dass bei 9 von 21 Patienten Medikamente ohne negative Folgen ausgeschlichen und bei weiteren 6 Patienten die Dosis reduziert werden konnten. Die Reduktion von Medikamenten wurde von den Patienten im Hinblick auf ihre Lebensqualität als besonderer Erfolg der VNS-Therapie gewertet.

Helmers et al. (2003) ermittelten in einer umfangreichen retrospektiven Studie ($N = 405$), dass Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer (< 6 Jahre, $n = 51$) eine signifikant größere Chance auf völlige Anfallsfreiheit unter VNS hatten (7.8% nach 3 Monaten, 11.8% nach 12 Monaten verglichen mit 3.7% bzw. 4.7% bei ≥ 6 Jahre erkrankten Patienten). Umgekehrt zeigt sich, dass bei besonders schwer betroffenen Patienten, die sich bereits vergeblich einem epilepsiechirurgischem Eingriff unterzogen haben, nur geringe Erfolgsaussichten für eine VNS-Therapie bestehen (Koutroumanidis et al., 2003; Scherrmann et al., 2001a).

Boon et al. (2001; offensichtlich nochmals: Boon et al., 2002) berichten über die subjektiven Erfahrungen ihrer Patienten ($N = 35$, auswertbar $N = 30$) beim Einsatz des Handmagneten, d.h. bei der manuellen Auslösung zusätzlicher Stimulationsphasen: Bei 7 der 21 Patienten, bei denen der Handmagnet während der Anfälle überhaupt eingesetzt werden konnte (bei 13 Patienten Anwendung durch Angehörige), zeigte sich keine Wirkung; die übrigen 14 Patienten berichteten positive Effekte des Magneteinsatzes (Abbruch/Unterdrückung komplex-partieller Anfälle: $n = 10$, generalisierte Anfälle: $n = 2$), allerdings waren nur 8 dieser Patienten Anfalls-Responder in Bezug auf die gesamte VNS-Therapie. Drei Patienten konnten bei sich selbst konsistent komplex-partielle Anfälle vorzeitig beenden bzw. unterdrücken. Die Angaben bezüglich komplex-partieller Anfälle erscheinen fragwürdig, da dieser Anfallstyp durch Bewusstseinsveränderungen definiert ist, die einen gezielten Einsatz des Handmagneten unmöglich machen dürften. Eine Placebobedingung durch randomisierte Deaktivierung der Magnetstimulationsparameter wurde nicht realisiert.

In einer belgischen Cost-Benefit-Studie wurde gezeigt, dass die relativ hohen Initialkosten der VNS-Therapie nach ungefähr zwei Jahren durch Einsparungen bei den direkten epilepsiebezogenen Kosten amortisiert waren; während der weiteren Laufzeit des Gerätes wurden dann Kosten eingespart (Boon et al., 1999). Diese Studie hat wesentlich zur Verbreitung und Akzeptanz des neuen Verfahrens auch in europäischen Zentren beigetragen (Deutschland: Scherrmann, Hoppe, Kuczaty, Sassen & Elger, 2001b; Schmidt et al., 1999; Österreich: Spatt, Pelzl, Mamoli & Zartl, 1999). In einer schwedischen Studie wurden Kostenersparnisse von \$ 3.000 pro VNS-Patient und Jahr unabhängig von der Anfallsresponse ermittelt (Ben-Menachem, Hellström & Verstappen, 2002). Dennoch lag eine allgemeine Zulassung der VNS durch die Krankenkassen in Deutschland Mitte 2003 noch nicht vor.

2.3 Komplikationen und Nebenwirkungen

Die VNS wurde in vielen Studien übereinstimmend als insgesamt sicher und gut verträglich eingestuft. Die typischerweise auftretenden, in der Regel reversiblen Nebenwirkungen werden von den Patienten meist als "mild" beurteilt. Ernstere Nebenwirkungen treten nur selten auf und sind ebenfalls oft reversibel. Die folgende Übersicht gilt für Patienten, bei denen die VNS entsprechend dem Vorgehen bei der Epilepsiebehandlung angewendet

wird, d.h. bei intermittierender Stimulation des cervikalen Abschnitts des linken Vagusnerven. Psychische Seitenwirkungen auf Kognition und Befindlichkeit werden im folgenden Kapitel 3 beschrieben.

2.3.1 Technische Probleme

Während der beiden Pilotstudien (VNS E01 und E02) wurden verschiedene technische Probleme berichtet (Uthman et al., 1993): Wie bereits erwähnt, traten bei 9 der ersten 10 implantierten Geräte Kabelbrüche auf. Dieses Problem wurde mit Einführung neuartiger Elektroden im wesentlichen gelöst. Im Rahmen der E03-Studie wurden bei zwei Geräten Fehlfunktionen bzw. Kabelbruch festgestellt, die eine Explantation erforderlich machten (The Vagus Nerve Stimulation Group, 1995). Die Gerätefehlfunktion führte durch fehlerhafte Gleichstrom-Stimulation zu einer nur teilweise reversiblen Stimmbandlähmung. In neueren Studien wurden kaum mehr technische Probleme mit dem VNSS berichtet (z.B. E05, Handforth et al., 1998). Allerdings berichteten Murphy, Hornig, Schallert und Tilton (1998) von Kabelbruch (5 von 24 Patienten) und Stimulatorfehlfunktion (1 von 24 Patienten) während einer Kinderstudie.

2.3.2 Peri- und postoperative Komplikationen

Ein kritischer Punkt bei der Implantation ist die Befestigung der Elektrode am Vagusnerven. Mechanische Einwirkungen oder elektrische Ströme können das Bindegewebe von Epi- und Perineurium eines Nerven schädigen, aber auch Ödeme im Endoneurium sowie Schädigungen der Axone selbst hervorrufen (Agnew & McCreery, 1990; Agnew et al., 1989). Frühere Versuche im Tiermodell endeten mit unbefriedigenden Ergebnissen (Lockard et al., 1990: "safety and efficacy are still in question", p. S25). Agnew und McCreery (1990) fassten die Erfahrungen mit der elektrischen Stimulation von Nerven in verschiedenen klinischen Anwendungsgebieten zusammen: Die Schädigung des Nerven infolge der elektrischen Stimulation kann demnach durch Reduktion der Pulsfrequenz - Lockard et al. (1990) verwendeten im Tiermodell noch Pulsfrequenzen >80 Hz - sowie durch intermittierende statt chronische Stimulation, insgesamt also durch eine Reduktion der Gesamtstimulationsdauer, vermieden werden. Die mechanischen Schäden können durch Verwendung einer Spiralelektrode (Huntington Helix Electrode; Agnew & McCreery, 1990; Agnew et al., 1989; Tarver et al., 1992) minimiert werden. Wie berichtet, kam es in den klinischen Studien nur extrem selten zu Nervschädigungen, einmal in Folge eines Operationsfehlers mit anschließendem Ödem und einmal infolge einer Fehlfunktion des

Gerätes (Dauer-Gleichstrom). In beiden Fällen kam es zu einer teilweise irreversiblen Stimmbandlähmung. Nur bei den ersten 10 Patienten, bei denen noch andere Elektroden verwendet wurden, kam es regelmäßig zu Kabelbrüchen.

Üblicherweise wird das Gerät während der Operation getestet (vgl. 2.1.2). Tatum IV et al. (1999) berichteten von vier Patienten mit einer Asystolie während dieses intraoperativen Gerätetests; nur in einem Fall konnte der VNSS doch noch ohne weitere Komplikationen eingesetzt werden. Andriola, Rosenzweig und Vlay (2000) berichteten ebenfalls von einer Patientin, bei der nach Asystolie während des Tests eine anschließende VNS-Behandlung problemlos möglich war. Nach Angabe der Autoren waren Asystolien beim Gerätetest bis April 2000 weltweit in insgesamt 8 Fällen aufgetreten; bei 4 Patienten sei anschließend eine problemlose VNS-Behandlung möglich gewesen. Eine Explantation bei Asystolie während des Tests sei daher nicht immer unbedingt erforderlich.

Bei einem der ersten 15 Patienten musste das Gerät 8 Tage nach Implantation wegen einer Stimmbandparese bei Vagusödem infolge fehlerhafter Befestigung von Halterungsfäden am Nerven selbst (statt im umliegenden Gewebe) explantiert werden (Uthman et al., 1993).

Kim, Clancy und Liu (2001) berichteten von einem Patienten mit reversiblen Horner-Syndrom (Lidsenkung, Pupillenverengung und Zurücksinken des Augapfels infolge einer Lähmung der vom Sympathikus innervierten glatten Augenmuskulatur). Auch in Bonn kam es bei einem Patienten zu dieser reversiblen OP-Komplikation, vermutlich infolge einer Verletzung sympathischer Nervenfasern während der Implantation.

Leijten und Van Rijen (1998) berichteten den Einzelfall eines Patienten, bei dem nach Erhöhung der Stromstärke auf >1.25 mA und nur bei supiner Körperlage mit nach links gedrehtem Kopf linksseitig eine tastbare Anspannung des Zwerchfells sowie ein Gefühl der Brustenge und der Kurzatmigkeit während der VNS-Stimulationsintervalle auftrat. Die Autoren vermuteten, dass der N. phrenicus bei dieser Kopfposition im Halsbereich in die Nähe der Stimulationselektrode geriet und über das umliegende Gewebe mitgereizt wurde. Der Effekt verschwand bei einer Stimulationsstärke von ≤ 1.25 mA (Pulsweite 250 μ s). Der Fall zeigt, dass unerwünschte respiratorische Nebenwirkungen unter Umständen auch extravagal durch Mitreizung des N. phrenicus vermittelt sein können.

Weitere, in der Literatur jedoch nicht systematisch berichtete Komplikationen bei der Implantation des VNSS sind Wundinfektionen (Abszesse, Erytheme) sowie ästhetisch oder auch klinisch problematische Narbenbildungen, die in Einzelfällen eine Revision der

Wundnähte oder sogar eine Explantation des Gerätes erforderlich machen können. Das allgemeine Infektionsrisiko bei einer Operation wird üblicherweise auf 3% geschätzt.

2.3.3 Nebenwirkungen während der Behandlung

Alle Patienten der beiden Pilotstudien VNS E01 und E02 waren anfänglich - und im späteren Verlauf je nach VNS-Dosis - während der Stimulationsphasen heiser (Stimmveränderungen) und spürten ein "Kitzeln" im Halsbereich; diese Effekte waren auf die Zeit der jeweiligen akuten Stimulationsphase beschränkt und nahmen darüber hinaus mit den Monaten der Behandlung ab (Uthman et al., 1993). Andere Nebenwirkungen wie Schlafstörungen (1 Patient), Übelkeit/Erbrechen (1), Schluckauf (1) oder Kurzatmigkeit bei starker Belastung (1) traten nur vereinzelt auf und waren meist im Laufe der Behandlung reversibel. Hinsichtlich der Magensäuresekretion zeigte sich eine leichte, jedoch klinisch nicht auffällige Erhöhung (prä: 3.8 mEq/h \pm 2.5, post: 4.0 mEq/h \pm 3.6).

In der nachfolgenden kontrollierten E03-Studie (LOW vs. HIGH) fand sich kein Hinweis auf eine Interaktion mit der antikonvulsiven Medikation (konstante Serumspiegel bei allen Substanzen) (The Vagus Nerve Stimulation Group, 1995). Heiserkeit und Stimmveränderungen traten in der HIGH-Gruppe häufiger auf als in der LOW-Gruppe (37.2% vs. 13.3%). Andere Nebenwirkungen wie Halsschmerzen, Husten bei Stimulation, Dyspnoe, Parästhesien bei Stimulation, Muskelschmerz bei Stimulation, Übelkeit/Erbrechen oder Kopfschmerzen waren selten und in beiden Gruppen gleich verteilt. Bei 14 gezielt untersuchten Patienten zeigte sich ein leichter Trend zu einer erhöhten Magensäuresekretion unter VNS, jedoch ohne klinisches Korrelat.

Bei der amerikanischen Wirksamkeitsstudie VNS E05 wiederholte sich das Muster der Nebenwirkungen im wesentlichen, sowohl qualitativ wie auch quantitativ (Handforth et al., 1998). Es zeigten sich keine Veränderungen im Hinblick auf Antikonvulsiva-Blutspiegel, Blutwerte, Urin, Gewicht, Blutdruck, Atemfrequenz, Körpertemperatur, Gastrin-Konzentration im Serum und Lungenfunktion.

Liporace et al. (2001) berichteten, dass die respiratorischen und laryngealen Nebenwirkungen der VNS (Husten, Heiserkeit) durch eine Reduktion der Pulsweite von 500 auf 250 μ s ohne Verlust der antikonvulsiven Wirkung vermieden werden können.

Schallert, Foster, Lindquist und Murphy (1998) beobachteten bei einem von acht Kindern VNS-bedingte Schluckbeschwerden. Lundgren, Ekberg und Olsson (1998) berichteten bei zwei mental retardierten Kindern Schluckbeschwerden mit Verschlucken

unter VNS. Murphy (1999) nennt in der Konsequenz von Schluckbeschwerden auch ein Lungenödem als mögliche Komplikation. Generelle respiratorische Veränderungen unter VNS wurden nicht beobachtet (Lötvall et al., 1994; Banzett et al., 1999).

Bezüglich möglicher Nebenwirkungen auf Verdauungsfunktionen konnten Tougas et al. (1992) bei 8 Patienten zeigen, dass VNS weder die Nervenleitgeschwindigkeit in den vagalen Ösophagus-Afferenzen (Latenz evozierter Potentiale bei elektrischer Stimulation des Ösophagus) noch die durch efferente Vagusinnervation gesteuerte Sekretion von Magensäure beeinflusst. Dies entsprach auch der Beobachtung in den klinischen Studien, nach denen keine negativen gastrointestinalen Nebenwirkungen beobachtet wurden. Burneo, Faught, Knowlton, Morawetz und Kuzniecky (2002) berichteten jedoch kürzlich von einer Gewichtsreduktion (>5% Gewichtsverlust gegenüber Baseline) bei 8 von 32 Patienten, die möglicherweise mit unter VNS veränderten afferenten Projektionen des Vagus aus der Magenregion zusammenhängen.

In einer Serie von Studien untersuchte Beverley Clarke die Einflüsse der VNS auf das Gleichgewicht bei Epilepsiepatienten (zuletzt: Clarke, Upton, Griffin, Fitzpatrick & DeNardis, 1997a, 1997b). Hintergrund für diese Untersuchungen war die Beobachtung, dass VNS im Tierversuch hemmend auf motorische Reflexe einwirkt, die entscheidend an der Herstellung von Stand- und Gangsicherheit beteiligt sind (z.B. Patellarsehnenreflex; Schweitzer & Wright, 1937). Clarke et al. (1997a) berichteten für Epilepsiepatienten allgemein größere Schwankungsbreiten beim Stehen oder Gehen mit offenen oder geschlossenen Augen als bei gesunden Kontrollen. Die aufwändige Studie zum Gleichgewicht ($N = 8$ Patienten mit jeweils 90 Testungen zu 6 Messzeitpunkten) erbrachte jedoch keine Hinweise auf eine Verschlechterung des Gleichgewichts unter VNS-Therapie.

Blumer, Davies, Alexander und Morgan (2003) analysierten Inzidenz, Phänomenologie und Pathogenese psychiatrischer Störungen nach erfolgreicher VNS-Epilepsitherapie in einer Stichprobe von 81 Patienten, bei denen die Anfallshäufigkeit um mindestens 75% reduziert wurde: Die forcierte EEG-Normalisierung und/oder die deutliche Reduktion der Anfälle führte bei 7 Patienten (9%) zu ernsthaften neuropsychiatrischen Störungen mit Dysphorie (Wut, psychotische Symptome; $n = 6$) oder Psychosen ($n = 1$). Gatzonis et al. (2000) berichteten über einen Epilepsiepatienten, der wenige Wochen, nachdem er unter VNS anfallsfrei geworden war, eine akute Psychose erlitt. Die Autoren stellen den Fall in einen Zusammenhang mit anderen Berichten, in denen Epilepsiepatienten nach forcierter EEG-Normalisierung eine akute Psychose erlitten; insofern besteht möglicherweise kein

spezifischer Zusammenhang zur VNS. Klein, Jean-Baptiste, Thompson und Bowers (2003) berichten den Einzelfall einer Hypomanie unter VNS zur Epilepsitherapie.

2.3.4 Kardiale Nebenwirkungen während der Behandlung

Der linke Vagusnerv innerviert den AV-Knoten und beeinflusst inotropisch die Herzaktivität; außerdem ist er an der Steuerung des Vagotonus beteiligt, der sich über die Herzratenvariabilität bestimmen lässt (vgl. 1.2, 1.3.3). Bei Epilepsien kann die Herzratenvariabilität interiktual vermindert sein (z.B. Toichi, Murai, Sengoku & Miyoshi, 1998; Tomson, Ericson, Ihrman & Lindblad, 1998); die negativen psychophysiologischen Auswirkungen eines verminderten Vagotonus wurden oben erläutert. Eine mögliche Beeinflussung der Herzaktivität durch VNS muss also nicht unbedingt negativ sein (z.B. im Sinne einer klinisch relevanten Bradykardie); auch eine Optimierung des Vagotonus bei unveränderter Herzrate wäre als positive periphere Nebenwirkung vorstellbar.

Bei den Patienten aus den Studien E01 und E02 zeigte das 24-Stunden-EKG-(Holter-)Monitoring vor und 3 Monate nach Implantation eine zwar statistisch signifikante, jedoch klinisch nicht relevante Bradykardie (Herzfrequenz prä: 77 ± 12 , post: 68 ± 10). In der E03-Studie ergaben sich bei 28 genauer untersuchten Patienten keine Hinweise auf kardiale Effekte der VNS. Bei einem 52-jährigen Patienten aus dieser Studie kam es 8 Wochen nach der Implantation zu einem nichttödlichen Herzinfarkt, der aber in keinem erkennbaren Zusammenhang zur VNS stand; dennoch wurde das Gerät explantiert. Während der E05-Studie und auch in nachfolgenden offenen Studien wurden keine Veränderungen der Herzrate oder der Herzratenvariabilität beobachtet (Banzett et al., 1999). Binks, Paydarfar, Schachter, Guz und Banzett (2001) konnten auch bei hochamplitudiger VNS nicht die bei Typ-C-Faser-Aktivierung zu erwartenden kardiorespiratorischen Effekte hervorrufen, vermutlich weil die Typ-C-Faserkomponente nicht aktiviert werden konnte (vgl. 4.1.1). Auch Setty, Vaughn, Quint, Robertson und Messenheimer (1998) fanden keine relevanten Veränderungen der Herzraten-Variabilität während der VNS-Stimulationsphase ($N = 10$, OFF-ON-OFF-Design).

Frühe Studien von Kamath, Upton, Talalla und Fallen (1992a, 1992b) hatten dagegen klare Effekte der VNS auf die Herzraten-Variabilität (hier: Verhältnis von Hochfrequenz- und Niedrigfrequenzkomponenten im Powerspektrum) aufgezeigt: Die Herzratenvariabilität gilt als Maß für die Einflüsse des autonomen Nervensystems auf die Herzfunktion, wobei das Niedrigfrequenzband (0.05-0.12 Hz) die sympathischen und das Hochfrequenzband (0.15-0.35 Hz) die vagalen Einflüsse widerspiegelt. Unter VNS kam es - bei

weitgehend konstanter Herzrate und Atemfrequenz - zu einem deutlichen Überwiegen der hochfrequenten Anteile im Herzratenvariabilitäts-Powerspektrum (d.h. Reduktion der niedrigfrequenten und Erhöhung der hochfrequenten Anteile). Die Autoren führten diesen Effekt der elektrischen Stimulation des afferenten Vagus auf eine periphere Hemmung sympathischer Einflüsse am Sinusknoten infolge gesteigerter efferenter vagaler Aktivität zurück: VNS induziert demnach erhöhte parasympathische Aktivität und erhöht die vagalen Einflüsse auf den Sinusknoten. Diese Interpretation entspricht den Ergebnissen der Studie von Henning, Khalil und Levy (1990), die bei efferenter Stimulation des kardialen Astes des Vagusnerven eine Unterdrückung der sympathischen Aktivierung des linken Ventrikels fanden. Einschränkend muss allerdings festgestellt werden, dass das von Kamath et al. (1992a, 1992b) verwendete Maß für die sympathovagale Balance nicht unumstritten ist (Altimiras, 1999; Goldberger, 1999). Komplexe kardiale Effekte der VNS, insbesondere Bradykardie und teilweise paradoxe Veränderungen der Herzraten-Variabilität, wurden auch von Frei und Osorio (2001) berichtet ($N = 5$ Anfalls-Non-Responder). Lewis et al. (2001) berichteten eine reduzierte Kontraktilität der linken Herzkammer unter VNS beim Menschen und bei Schweinen. Galli et al. (2003b) beobachteten bei 7 Patienten geringe Veränderungen im Hochfrequenzband der Herzratenvariabilität während der Nacht (VNS-Therapiedauer: 36 Monate); in zeitabhängigen Maßen der Herzratenvariabilität fanden sich dagegen keine Veränderungen. Die Annahme, dass linksseitige cervikale VNS die Herzfunktion überhaupt nicht beeinflusst, erscheint daher fraglich. Klinisch relevante Nebenwirkungen sind jedoch unwahrscheinlich, weil die dazu erforderliche Aktivierung der Typ-C-Faserkomponente des Vagus bei Patienten nicht erreicht wird (vgl. 4.1.1) oder weil es zu einem anodalen Block der efferenten Anteile der Stimulation kommt (persönliche Mitteilung, Dr. Binks/Boston, August 2001).

2.3.5 Sterblichkeit

Im Rahmen der offenen klinischen Phase der E03-Studie traten zwei Todesfälle mit eher zweifelhaftem Zusammenhang zur VNS-Behandlung auf (The Vagus Nerve Stimulation Group, 1995): Ein Patient verstarb an einer idiopathischen Thrombopenie, ein Patient ertrank. Annegers et al. (1998) verfolgten 791 (von insgesamt 820 bis zum Stichtag 14.8.1996 implantierten) Patienten über durchschnittlich 2 Jahre (1.335 Patientenjahre). Bei 120 (15%) dieser Patienten war das NCP-System deaktiviert, 15 Patienten waren verstorben. Acht dieser Sterbefälle wurden als Fälle eines definitiven ($n = 3$), wahrschein-

lichen (3) oder möglichen (2) SUDEP (sudden unexpected and unexplained death in epilepsy) klassifiziert. Die Sterblichkeitsrate unter den VNS-Patienten betrug 11.2 pro 1.000 Patientenjahre (zum Vergleich: Medikamentenstudie Tiagabin 13.3, Lamotrigin 7.8). Gegenüber der Normalpopulation (nach Alter, Geschlecht standardisiert, Sterberate 2.85) war die Rate damit um das 5.3-fach erhöht. Diese Sterblichkeitsrate entspricht den statistischen Erwartungswerten bei schwer betroffenen Epilepsiepatienten. Die SUDEP-Rate lag bei 4.5 (einschl. wahrscheinlicher SUDEP-Fälle) bzw. 6.0 (einschl. wahrscheinlicher und möglicher SUDEP-Fälle) auf 1.000-Patientenjahre (Tiagabin 3.9, Lamotrigin 2.8-3.5, Gabapentin 3.8, Epilepsiechirurgie 9.3). Die Daten sind daher insgesamt vergleichbar mit Angaben aus Untersuchungen zu neuen antikonvulsiven Medikamenten und günstiger als bei der Epilepsiechirurgie. Eine Fortsetzungsstudie von Annegers, Coan, Hauser und Leetsma (2000) konnte die Ergebnisse der ersten Studie bestätigen; im Trend zeigte sich in der VNS-Gruppe sogar eine Reduktion der SUDEP-Rate bei längerer Behandlungsdauer. Dennoch wies die FDA in ihrer Zulassung eigens auf die Notwendigkeit einer Dokumentation von Todesfällen hin (Pressemitteilung P97-21) und mahnte diese nach Angaben der Rechtsanwaltskanzlei Balkin & Doran mit Schreiben vom 23.3.2001 erneut an, da offensichtlich insgesamt 83 Todesfälle sowie 116 Infektionen nicht hinreichend dokumentiert waren (<http://www.4rezulin.com/cyberonicsfaq.html>).

2.3.6 Explantation und Reimplantation

Espinosa, Aiello und Naritoku (1999) berichteten von einer unproblematischen Explantation bzw. Reimplantation des VNSS bei 10 Patienten (durchschnittliche Behandlungsdauer: 1.1 - 7.3 Jahre). Die Elektroden seien nicht mit dem umliegenden Gewebe verwachsen und ließen sich komplikationslos vom Vagusnerv ablösen. Am Vagus selbst ließ sich makroskopisch keinerlei Schädigung erkennen. Die VNS erscheint daher auch unter dem Aspekt der Reversibilität des Stimulationssystems einschließlich der Elektroden als sicher. Dieser Befund entspricht den frühen experimentellen Arbeiten von Agnew und McCreery (1990), die gezeigt haben, wie die axonale Schädigung eines Nerven durch elektrische Stimulation von seinem Durchmesser, von der Stromstärke, von der Gesamtdauer der Stimulation sowie von der Pulsfrequenz abhängt; beim Menschen werden die ermittelten Grenzwerte in der Regel nicht überschritten. Bei der Jahrestagung der deutschsprachigen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie im April 2003 (Berlin) waren sich die Neurochirurgen aus Freiburg und Bonn jedoch einig, dass in der Regel eine Explantation

der Elektroden unterbleiben sollte, da aufgrund von Verwachsungen mit dem umliegenden Gewebe eine Beschädigung des Vagus nicht vollständig ausgeschlossen werden könne.

2.4 Klinische Effekte verschiedener Stimulationsparameter

Wie bereits oben erwähnt, unterschieden sich die beiden Stimulationsbedingungen bei den aktiv-kontrollierten Studien kaum hinsichtlich der mittleren Stimulationsstärken (HIGH: 1.5 mA vs. LOW: 1.25 mA), sondern hinsichtlich der Pulsfrequenz (30 Hz vs. 1 Hz), Pulsweite (500 μ s vs. 130 μ s) und Stimulationspause (5 Min. vs. 90 Min.); diese gravierend verschiedenen Stimulationen bewirkten in der E03-, nicht jedoch in der EO5-Studie signifikante Unterschiede in den Anfallsresponder-Raten am Ende der akuten, 14-wöchigen Studienphasen. Die antikonvulsive Wirksamkeit der VNS muss demnach unter strengen methodischen Gesichtspunkten noch immer als fraglich gelten.

Eine Analyse der Effekte verschiedener Stimulationsparameter bei 154 Langzeitpatienten aus der XE4-Studie (DeGiorgio et al., 2001) ergab, dass die Stimulatoreinstellungen weitgehend nicht mit dem Anfallsoutcome, der sich zwischen 3 und 12 Monaten nochmals signifikant verbesserte, korreliert waren; die meisten Umprogrammierungen, d.h. Abweichungen vom StCyc (30 s ON-Zeit, 5 Min. OFF-Zeit, Pulsweite 500 μ s, Frequenz 30 Hz), bewirkten keine signifikanten Steigerungen. Jedoch trug eine Verkürzung der OFF-Zeit unter 66 Sekunden - bei der jedoch auch die ON-Zeiten reduziert wurden - zu einer weiteren Verbesserung signifikant bei.

Heck, Helmers und DeGiorgio (2002) fassen die Ergebnisse offener klinischer Studien zu den Effekten verschiedener Stimulationszyklen (ON/OFF-Zeiten) zusammen und stellen fest, dass insgesamt kaum differentielle Effekte verschiedener Einstellungen des Pulsgenerators festgestellt werden können (so auch DeGiorgio et al., 2001; Scherrmann et al., 2001a). Allerdings zeigen experimentelle Studien, dass zu niedrige Stimulationsfrequenzen (<10 Hz) zur Wirkungslosigkeit führen (Koo, Ham, Sood & Tarver, 2001), während reduzierte Pulsweiten (250 μ s statt 500 μ s) bei unveränderter Wirksamkeit die Verträglichkeit verbessern, z.B. die Heiserkeit reduzieren können (Liporace et al., 2001). Insgesamt ergeben diese Befunde keine Evidenz für die Spezifität der antikonvulsiven Wirkung der VNS; sie bestätigen jedoch die VNS-Spezifität der Nebenwirkungen.

Der einzige Hinweis auf eine unmittelbare Beziehung zwischen Stimulationsparametern und Anfallsoutcome findet sich in einem Abstract von Koo, Ham, Canady und

Sood (2000), in dem die Autoren behaupten, mittels der individuellen Maximierung bestimmter VNS-assoziiertes Oberflächen-EEG-Veränderungen während der Ramp-up-Phase eine deutliche Steigerung der VNS-Effektivität erreicht zu haben (Responder-Rate >80%); eine wissenschaftliche Publikation nach Peer-Review steht jedoch noch aus.

2.5 Zusammenfassende Beurteilung

Eine kritische Beurteilung der spezifischen Effekte einer neuen Behandlung ist grundsätzlich nur auf der Basis randomisierter, kontrollierter und möglichst doppelblind durchgeführter Studien möglich. Bei der für die FDA-Zulassung der VNS entscheidenden E05-Studie kam es jedoch auch innerhalb der Placebobedingung zu einer signifikanten Anfallsreduktion (t-Test für abhängige Stichproben) und es gab zwischen den beiden Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede der Responderraten ($\geq 50\%$ Reduktion). Die *number needed to treat for response* ($\geq 50\%$ Reduktion), ein klinisch bedeutsames und anschauliches Maß für die Effektivität einer Therapie (z.B. Elferink & Zwieten-Boot, 1997), beträgt über beide Studien zusammengefasst 9 (95%-Konfidenzintervall [4.9; 38.8]), d.h. im Durchschnitt ist frühestens nach 9 Patienten mit einem relativen Erfolg im Sinne der 50%-Anfallsresponse zu rechnen. Die Wirksamkeit der VNS liegt damit im Bereich der ineffektivsten neuen Antiepileptika.¹² Die VNS als Add-on-Verfahren in der Epilepsitherapie wird daher mit Recht von einzelnen Autoren zurückhaltend beurteilt (Hachinski, 1998; McLachlan, 1998); diese Einschätzung gilt auch für die europäischen Epilepsiezentren. Da sich letztlich nur Anfallsfreiheit in einer verbesserten subjektiven, gesundheitsbezogenen Lebensqualität bemerkbar macht (Birbeck, Hays, Cui & Vickrey, 2002; Gilliam, 2002) und Anfallsresponse im Sinne einer 50%-Reduktion in der Anfallshäufigkeit lediglich ein willkürliches Erfolgskriterium darstellt, erscheint der klinische Nutzen der VNS in der Epilepsitherapie fraglich (vgl. hierzu auch die ungünstige Beurteilung der VNS bei Cramer, Ben Menachem & French, 2001; positiver das Cochrane-Review von Privitera, Welty, Ficker & Welge, 2003). Die berichteten positiven Langzeiteffekte können aus methodischen Gründen nicht sicher auf die VNS bezogen werden; alternativ könnten auch unspezifische psychologische Mechanismen (z.B. Effekt der kognitiven Dissonanzreduktion nach einer irreversiblen Implantationsentscheidung, Effekt

¹² Zum Vergleich hier die *number needed to treat* für einige gängige Pharmkotherapien: NNT = 3-4: TPM, VGB, LEV; NNT = 6-7: TGB, ZSM; NNT = 9: LTG, GBP (nach Elferink & Zwieten-Boot, 1997).

der sozialen Erwünschtheit im Kontakt mit dem behandelnden Arzt) oder statistische Artefakte (z.B. Regression zur Mitte: Hermann et al., 1991; Hsu, 1995; Sawrie, Chelune, Naugle & Lüders, 1996) zur Erklärung herangezogen werden; letztere sind besonders bei nur fraglich reliablen Maßen wie der mündlich angegebenen Anfallshäufigkeit zu erwarten.¹³ Dennoch: Die günstigen Langzeit-Verläufe sind im Vergleich zu den Erfahrungen etwa mit neueren Antikonvulsiva überraschend (vgl. z.B. Lhatoo et al., 2000). Auch aus dem psychologischen Nebenwirkungsprofil der VNS, das im folgenden Kapitel erörtert wird, ergeben sich Hinweise, die eine wissenschaftliche Weiterentwicklung des Verfahrens im klinischen Einsatz rechtfertigen.

¹³ Die Reliabilität der in Anfallstagebüchern aufgezeichneten Anfallsmessungen scheint allerdings höher zu sein als gemeinhin angenommen wird (Neugebauer, 1989).

3 Psychologische Effekte der Vagusnerv-Stimulation

Wie bei allen Therapien hirassoziierter Erkrankungen ist auch bei einer vergleichsweise unspezifischen peripheren Manipulation wie der elektrischen Stimulation des Vagusnerven neben beabsichtigten spezifischen Wirkungen auch mit neuropsychologischen Seitenwirkungen zu rechnen. Die der VNS - mehr oder weniger begründet - zugeschriebenen psychotropen Effekte (Befindensverbesserung, Leistungssteigerung) gehen in der klinischen Praxis mittlerweile in die Indikationsstellung ein. Interessanterweise zielen die neuen Indikationen zur VNS, die derzeit international in klinischen Studien untersucht werden, sogar schwerpunktmäßig auf psychische Funktionen, d.h. VNS wird vor allem als Verfahren zur "Psychostimulation" (via Nervensystem) weiterentwickelt.

Die folgende Darstellung psychologischer Effekte beginnt mit der Beschreibung globaler subjektiver Veränderungen, soweit sie in offenen klinischen Studien berichtet wurden (3.1). In weiteren Abschnitten werden die Ergebnisse valider psychologischer Studien zum Einfluss der VNS auf die emotionale Befindlichkeit (3.2) sowie auf die geistige Leistungsfähigkeit (3.3) referiert. Der Darstellung weiterer psychologisch relevanter Effekte im Exkurs (3.5) geht eine Beschreibung der bisher publizierten experimentellen ON-OFF-Studien zu akuten kognitiv-mnestischen Effekten der VNS voraus (3.4), an die die hier vorgelegte Arbeit unmittelbar anknüpfen wird.

3.1 Subjektive Einschätzungen

Im Rahmen der klinischen Studien VNS EO3 und E05 wurden keine negativen kognitiven, sedativen, visuellen, affektiven oder motorisch-koordinativen Nebenwirkungen beobachtet (Ramsey et al., 1994; Handforth et al., 1998). Ganz im Gegenteil ließen die eingesetzten Ratingskalen zur Beurteilung der allgemeinen Veränderungen (Global Change Ratings) subjektiv erlebte, positive Effekte auf die Lebensqualität erkennen - und zwar auch bei Patienten, bei denen während der Studien keine befriedigende antikonvulsive Wirkung erreicht wurde (The Vagus Nerve Stimulation Group, 1995; Handforth et al., 1998).

In der bereits oben erwähnten webbasierten Cyberonics Patient RegistryTM werden vergleichbare subjektive Veränderungsparameter erfasst. Der aktuelle Stand (März 2003) ist in Abbildung 14 wiedergegeben. Es zeigt sich, dass ein erheblicher Prozentsatz der Patienten deutliche Verbesserungen in verschiedenen psychologischen Funktionsbereichen berichtet ($N = 2.221$ Patienten mit 3- und 12-Monats-Follow-up). Bei einer nichtstandardi-

sierten Befragung durch die behandelnde Ärztin in der Bonner Poliklinik für Epileptologie ($N = 90$) gaben 60% der Patienten Verbesserungen ihrer Lebensqualität an.

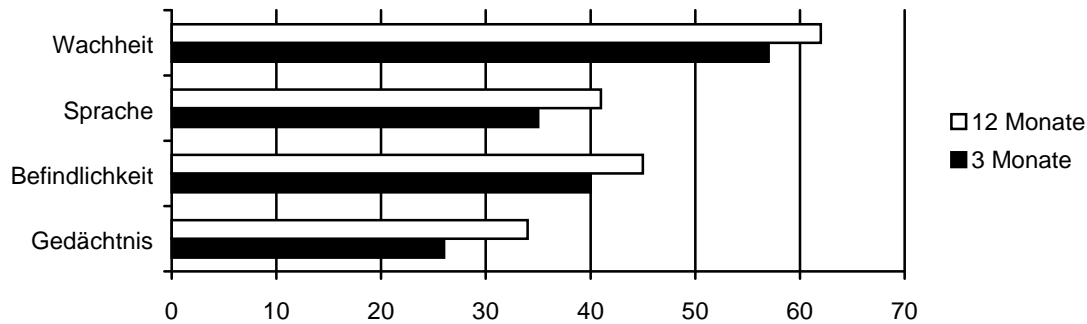


Abbildung 14. Subjektive psychologische Veränderungen (Cyberonics Patient Registry, März 2003).

Die klinischen Beobachtungen bzw. subjektiven Einschätzungen psychotroper VNS-Effekte können aus mehreren Gründen nicht überzeugen: Die eingesetzten Maße sind psychometrisch undefiniert, denn da die Objektivität in der Befragung fehlt (z.B. keine standardisierten Formulierungen) sind auch Reliabilität und Validität der Maße zweifelhaft. Die Antworten der Patienten erfordern einen direkten Vergleich mit der Baseline-Situation, der "objektiv" - insbesondere nach 12 Monaten - jedoch kaum möglich und durch unspezifische psychologische Faktoren in der aktuellen Interaktion mit dem behandelnden Arzt konfundiert sein dürfte (z.B. Effekte der kognitiven Dissonanzreduktion oder der sozialen Erwünschtheit, Effekte der häufigeren Kontakte mit interessiertem Arzt). Darüber hinaus ist zu erwarten, dass die Antworten der Patienten zu den verschiedenen Funktionsbereichen untereinander hoch korreliert und wenig differenziert sind; insbesondere Verbesserungen der allgemeinen emotionalen Befindlichkeit wirken sich auch auf die subjektive Einschätzung der kognitiv-mnestischen Leistungsfähigkeit aus (Elixhauser, Leidy, Meador, Means & Willian, 1999; Gilliam, 2002; Ravdin et al., 2000). Die subjektive Leistungsfähigkeit korreliert jedoch weder mit objektiven Testleistungen noch mit alltäglichen kognitiv-mnestischen Leistungen (Helmstaedter, Hauff & Elger, 1998).

3.2 Studien zur emotionalen Befindlichkeit

In der E03-Studie fanden sich keine signifikanten Unterschiede der globalen Outcome-Ratings zwischen beiden Patientengruppen (LOW vs. HIGH); lediglich in den insgesamt moderaten Fremdurteilen der Ärzte unterschieden sich beide Gruppen. Auch die im folgenden darzustellenden Studien mit psychometrisch definierten Maßen ergeben keine Bestätigung für die subjektiven Patientenurteile. Aufgrund der besseren Methodik ist diesen Studien höheres Gewicht als den klinischen Erfahrungsberichten beizumessen.

3.2.1 Befindensveränderungen bei Epilepsiepatienten

Die Beeinträchtigung der emotionalen Befindlichkeit stellt ein wesentliches Problem in der Therapie der Epilepsien dar: Bei etwa 30% der Patienten mit aktiven Epilepsien liegen behandlungsbedürftige Depressionen vor (Barry, 2003; Harden, 2002; Jacoby et al. 1996; Kohler et al. 1999); nur etwa ein Drittel dieser Patienten werden adäquat neuropsychiatrisch bzw. psychotherapeutisch behandelt. Übersichtsarbeiten zu standardisierten Untersuchungen eines möglichen psychotropen, vielleicht sogar antidepressiven Effekts der VNS in der Epilepsiebehandlung finden sich bei Elger und Hoppe (2002), Harden (2001) sowie Hoppe, Scherrmann und Elger (2000). Im einzelnen liegen bisher folgende Studien vor:

Dodrill und Morris (2001) fanden in ihrer begleitend zur EO5-Studie durchgeführten, randomisierten und aktiv-kontrollierten Studie (HIGH vs. LOW; $N = 160$) Hinweise auf eine allenfalls geringgradige Verbesserung der Lebensqualität in einzelnen Subskalen mehrerer eingesetzter Fragebögen: Der Interaktionseffekt "Messwiederholung" x "Behandlungsbedingung" wurde nur bei 3 von 34 durchgeführten statistischen Tests signifikant. Jedoch zeigte sich innerhalb der HIGH-Behandlungsgruppe bei 10 von 34 Maßen eine signifikante Prä-Post-Verbesserung (LOW: 2 von 34 Tests). Die beobachteten Verbesserungen waren am ehesten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit assoziiert (signifikante Gruppenunterschiede zwischen Anfalls-Respondern und Non-Respondern). Angesichts dieser nur geringen Veränderungen überraschte die euphorische Rezeption der Daten durch Labar (2001), die dann auch von Dodrill (2001) in seiner Antwort stark relativiert wurde; insbesondere bestätigte sich nicht die von den klinischen Beobachtungen her erhoffte, deutlich psychotrope Wirkung der VNS. Da bekannt ist, dass sich letztlich nur Anfallsfreiheit in einer substanziell verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität bemerkbar macht (Birbeck et al., 2002; Gilliam, 2002), war dieser Befund zu erwarten. Die

Studie von Dodrill und Morris (2001) kann aufgrund ihrer überzeugenden Methodik (Kontrollbedingung, Stichprobe, Maße usw.) als Referenzstudie angesehen werden.

Elger, Hoppe, Falkai, Rush und Elger (2000) berichteten über die Gesamtstichprobe der Bonner Patienten aus der E03-Studie ($N = 11$) eine signifikante Verbesserung ($p < .05$) in mehreren psychiatrischen Ratingskalen (Fremdratings durch erfahrenen Psychiater, u.a. Montgomery-Åsberg-Depression Rating Scale), insbesondere im Bereich einer depressiv-dysphorischen Symptomatik. Zudem zeigte sich in der Gruppe der unter HIGH-Bedingungen behandelten Patienten am Ende der akuten Studienphase (14 Wochen) bereits eine Verbesserung, die in der LOW-Gruppe erst beim 6-Monats-Follow-up, d.h. nach Erhöhung der Stimulationsintensität während der offenen klinischen Phase, erreicht wurde (Gruppenunterschied, nichtsignifikanter Trend $p < .10$). Dieses Ergebnis wurde als erster Hinweis auf die Spezifität der antidepressiven Wirkung der VNS im Sinne einer Dosisabhängigkeit gewertet.

Harden et al. (2000) untersuchten psychologische Effekte bei VNS-Patienten sowie ausschließlich pharmakologisch behandelten Epilepsiepatienten (nicht-randomisiertes, kontrolliertes Design; jeweils $n = 20$). Signifikante Verbesserungen im Verlauf (abhängige t-Tests) wurden nur bei den VNS-Patienten und nur in depressionsassoziierten Maßen (Beck Depressions-Inventar [BDI], Cornell Dysthymia Rating Scale, Hamilton Depression Rating Scale) beobachtet; jedoch erreichte der Interaktionseffekt "Messzeitpunkt" x "Behandlungsgruppe" nicht das Signifikanzniveau. Keine Veränderungen wurden in Maßen für Ängstlichkeit festgestellt.

Hoppe et al. (2001a) beobachteten im Rahmen einer offenen klinischen Prä-Post-Fragebogenstudie ($N = 28$) über einen Behandlungszeitraum von mindestens 6 Monaten Verbesserungen in den Bereichen Ängstlichkeit/Anspannung (Self-rating Anxiety Scale; Zung, 1971) und Dysphorie (Befindlichkeits-Skala; Zerssen, Koeller & Rey, 1970); mit den eingesetzten Depressions- (BDI; Beck & Steer, 1987) und Lebensqualitätsskalen (Quality of Life in Epilepsy, 10-Item-Version [QOLIE-10]; Cramer, Perrine, Devinsky & Meador, 1996) konnten dagegen keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden. Ähnliche Beobachtungen berichten Chavel, Westerveld und Spencer (2003): Im 1- und 2-Jahres-Follow-up fanden sich bei guten epileptologischen Resultaten (Responderraten: 54% bzw. 61%) keine Verbesserungen von Depressivität (BDI) oder Lebensqualität (QOLIE-89), allerdings zeigte sich zu beiden Messzeitpunkten eine Reduktion der Ängstlichkeit bei Anfallsrespondern (Beck Anxiety Inventory, BAI). In offenen klinischen Studiendesigns ist nicht auszuschließen, dass die signifikanten Verbesserungen auf

unspezifische Effekte, z.B. das statistische Artefakt der Regression zur Mitte, zurückgehen könnten (vgl. Literaturverweise in 2.5).

Im Unterschied zu diesen drei Studien fanden Ergene, Behr und Shih (2001) in einer nichtkontrollierten Studie signifikante Verbesserungen der Lebensqualität (QOLIE-10) zu allen Zeitpunkten nach der Implantation (2, 6, 12, 24 und 48 Wochen). McLachlan et al. (2003; $N = 26$; QOLIE-89) sowie Cramer (2001; QOLIE-10) berichten im Rahmen unkontrollierter klinischer Studien ebenfalls Verbesserungen der Lebensqualität, die größtenteils unabhängig vom Anfallsoutcome erschienen. Koutroumanidis et al. (2003) berichten psychotrope VNS-Effekte bei erfolglos epilepsiechirurgisch behandelten Patienten ($N = 16$); die antikonvulsive Wirkung der VNS erwies sich in dieser Population als gering.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die psychometrisch und methodisch fundierten Studien nur in eingeschränkter Form eine gewisse Bestätigung für die offenen klinischen Beobachtungen einer Stimmungsaufhellung unter VNS erbrachten, dass aber der definitive Nachweis einer klinisch bedeutsamen psychotropen oder gar antidepressiven Wirkung der VNS in der Epilepsiebehandlung aufgrund methodischer Schwächen der Studien oder aufgrund nichtsignifikanter Ergebnisse der entscheidenden statistischen Tests bislang aussteht.

3.2.2 VNS zur Behandlung von Depressionen

Die frühen anekdotischen Berichte über einen spezifischen, von einer Anfallsreduktion möglicherweise unabhängigen antidepressiven Effekt der VNS regten eine Pilotstudie mit schwer depressiven (nichtepileptischen) Patienten an. VNS steht dabei in Konkurrenz zu anderen neurostimulatorischen Verfahren wie Elektrokonvulsionstherapie, transkranielle Magnetstimulation und Deep-Brain-Stimulation (z.B. Bolwig, 2003). Die Pilotstudie (Protokoll VNS D-01) von Rush et al. (2000) erbrachte folgende Ergebnisse: Bei 30 Patienten mit schweren Depressionen (major depression: $n = 21$, bipolar disorder I: $n = 4$, bipolar disorder II: $n = 5$ [depressive Phase]) mit mindestens zwei lege artis durchgeführten erfolglosen Therapien (Anzahl fehlgeschlagener Therapien: 2: $n = 9$, 3: $n = 2$, 4: $n = 6$, ≥ 5 : $n = 13$), einer durchschnittlichen Dauer der aktuellen depressiven Phase (Median) von 4.7 Jahren (Range: 0.3 - 49.5 Jahre) und einem Depressionsscore HDRS₂₈ ≥ 20 (Hamilton Depression Rating Scale, 28 Item-Version, Fremdrating; Hamilton, 1960) (Baseline-Mittelwert: 38.0 ± 5.5) wurde ein VNSS implantiert. In den ersten beiden Wochen, in

denen die Patienten im Unklaren darüber gelassen wurden, ob das Gerät bereits aktiviert sei (während es tatsächlich noch inaktiv war), zeigten sich keine Veränderungen im Ausmaß der Depression. Am Ende der sich anschließenden 10-wöchigen Behandlungsphase (Ramp-up: 2 Wochen, fixed stimulation period: 8 Wochen) lag die Responderrate (Reduktion der Baselinewerte um >50%) für die HDRS₂₈ bei 12/30 (40%). Ein kompletter Rückgang der depressiven Symptomatik (HDRS₂₈ ≤ 10) konnte bei 5/30 Patienten erzielt werden. Diese Effekte waren während der weiteren offenen klinischen Beobachtung stabil und steigerten sich sogar teilweise noch nach Monaten der Behandlung - eine zeitliche Therapiedynamik, die stark an diejenige in der Epilepsiebehandlung erinnert. Auch das günstige Nebenwirkungsprofil entsprach weitgehend dem aus der Epilepsiebehandlung bekannten Muster. Sackeim et al. (2001b) konnten in der erweiterten Studie mit insgesamt 59 Patienten diese Daten weitgehend bestätigen (Responderrate HDRS₂₈: 18/59 [30.5%]). Keiner der Patienten mit extremer Therapieresistenz (≥ 7 erfolglose Therapieversuche oder erfolglose ECT) sprach auf Behandlung mit VNS an. Sackeim et al. (2001a) fanden keine negativen kognitiven Nebenwirkungen, jedoch Verbesserungen in Maßen der psychomotorischen Geschwindigkeit (z.B. Fingertapping, Zahlen-Symbol-Test) sowie im Bereich exekutiver Funktionen (z.B. schlussfolgerndes Denken, Impulsivität/Impulshemmung, Arbeitsgedächtnis), die teilweise mit der antidepressiven Wirkung korreliert waren; da die Studie unkontrolliert war, ist keine Aussage über die VNS-Spezifität dieser kognitiven Veränderungen möglich.

Ausgehend von diesen viel versprechenden Daten wurde noch im Dezember 2000 eine multizentrische Studie zur VNS in der Depressionsbehandlung gestartet, in die bis Ende März 2001 weitere 175 Patienten an 21 Studienorten eingeschlossen wurden (Cyberonics, 2001b; Protokoll D-02). In dieser Studie wurde zur Kontrolle der Behandlungswirkung ein randomisiertes, doppelblindes Sham-control-Protokoll genutzt (VNS: OFF vs. ON; akute Studienphase: 12 Wochen beginnend 2 Wochen nach Implantation). Angezielt waren laut FDA-genehmigtem Protokoll 210 randomisierte Patienten (insgesamt 275) an 20 Studienorten (plus ein kanadischer Studienort). Die offensichtlich enttäuschenden Resultate dieser Studie deuten George et al. (2002) innerhalb ihres Reviews in einem *Neurology*-Supplement zur VNS an; hierbei beziehen sie sich auf eine Presseerklärung von Cyberonics, in der mitgeteilt wird, dass nach der 10-wöchigen akuten Studienphase keine signifikanten Unterschiede zwischen der Sham-control- und der Behandlungsgruppe nachweisbar war (so auch Carpenter, Friehs & Price, 2003). Mit einer Presseerklärung vom 23. Juli 2003 wurden die Ergebnisse eines Vergleichs der 1-Jahres-Therapieresultate bei

depressiven VNS-Patienten (Protokoll D-02; $N = 205$; 21 Studienorte) und bei einem Studienkollektiv von depressiven Patienten, die die Einschlusskriterien für D-02 erfüllten, jedoch nicht mit VNS behandelt wurden (Studienprotokoll D-04; $N = 124$; 12 Studienorte), mitgeteilt: In einem etablierten Selbstbeurteilungsmaß (Inventory of Depressive Symptomatology - Self Report) fand sich ein signifikanter Interaktionseffekt "Messzeitpunkt" x "Gruppe" zugunsten der VNS-Patienten ($p < .001$). Die Responderaten (>50%-Reduktion der HDRS-Ratings) betragen 30% bei VNS-Patienten verglichen mit 13% bei D-04-Patienten; die Remissionsraten (unauffälliges HDRS-Rating) betragen 17% bei VNS-Patienten verglichen mit 7% bei D-04-Patienten. Ein Hinweis auf die Ergebnisse der Akutphase der randomisierten Doppelblind-Studie (D-02) fehlt in dieser Pressemitteilung. Eine eigenständige wissenschaftliche Publikation sämtlicher Ergebnisse nach üblichem Peer-Review steht noch aus.

Die mögliche Bedeutung einer neuartigen und verträglichen Behandlungsoption für schwere, therapieresistente Depressionen ist an verschiedener Stelle - leider im Vorgriff auf die noch ausstehenden Daten der kontrollierten Studie D-02 - bereits ausführlich diskutiert worden (Carpenter et al., 2003; George et al., 2000, 2003; Goodnick, Rush, George, Marangell & Sackeim, 2001; Kosel & Schlaepfer, 2002; Marangell, Rush, George, Georges & Sackeim, 2001; Rosenbaum & Heninger, 2000). Die offizielle europäische Zulassung (CE-Zeichen) für den Einsatz in der Depressionstherapie erhielt die VNS bereits im März 2001 (Pressemitteilung Cyberonics Inc., 13.3.2001); die FDA-Zulassung steht noch aus.

Cyberonics hat im Mai 2001 eine weitere neuropsychiatrische Pilotstudie zur anxiolytischen Wirkung der VNS gestartet (vgl. Hoppe et al., 2001a; Rush et al., 2000), bei der an vier Studienorten insgesamt 30 (nichtepileptische) Patienten mit Zwangsstörung, Panikstörung oder posttraumatischer Belastungsstörung eingeschlossen werden sollten. Führend ist die Medical University of South Carolina unter Prof. Michael George. George et al. (2002; Table 1) berichtet vom Einschluss von bis dato 8 Patienten in diese Studie. Ergebnisse liegen bisher noch nicht vor.

3.3 Studien zur geistigen Leistungsfähigkeit

3.3.1 Leistungsveränderungen bei Epilepsiepatienten

Die ersten Untersuchungen zu möglichen Effekten der VNS auf die attentionale Leistungsfähigkeit stammen von Clarke et al. (1997b): Tests der einfachen optischen Reaktionslatenz, der Wahlreaktion sowie ein Go/No go-Test ($N = 6$ Epilepsiepatienten; 6 Messzeitpunkte, Testung jeweils morgens und abends) erbrachten keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens durch VNS; hinsichtlich der Fehlerraten ergaben sich Verbesserungen, die die Autoren nicht auf Übungseffekte, sondern auf die VNS zurückführten.

Dodrill und Morris (2001) fanden in ihrer bereits oben erwähnten kontrollierten, doppelblinden und randomisierten Referenzstudie keinen Hinweis auf VNS-assoziierte neuropsychologische Effekte bei Epilepsiepatienten, d.h. weder Verbesserungen noch Verschlechterungen im Sinne unerwünschter Nebenwirkungen. Dabei kam eine im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik etablierte Testbatterie zum Einsatz, die Leistungen in den Funktionsbereichen Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis, Sprache, exekutive Funktionen und Psychomotorik erfasst.

Auch in einer offenen Prä-Post-Studie ($N = 36$ Patienten) von Hoppe et al. (2001b) ergaben sich keine Hinweise auf Veränderungen kognitiver Funktionen im Laufe einer mindestens 6-monatigen VNS-Behandlung. Schließlich fanden Aldenkamp et al. (2001; $N = 16$; offensichtlich nochmals bei Majoie et al., 2001) sowie Aldenkamp et al. (2002; $N = 19$) keine Hinweise auf kognitive Beeinträchtigungen durch VNS bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom; in der Untergruppe von Patienten ohne Verbesserung der Anfallssituation beobachteten sie allerdings Verbesserungen von Entwicklungsstörungen und Befindlichkeit. Sackeim et al. (2001a) fanden bei 27 VNS-Patienten mit Depressionen in einer nicht-kontrollierten Studie Verbesserungen in den Funktionsbereichen psychomotorisches Tempo, Sprache und Exekutivfunktionen, die teilweise mit dem Therapieergebnis korrelierten.

Das kognitive Nebenwirkungsprofil der VNS erscheint damit im Vergleich zu den meisten Pharmakotherapien als außerordentlich günstig (Goldberg & Burdick, 2001; Loring & Meador, 2001); jedoch kann von einem psychotropen klinischen VNS-Effekt hinsichtlich kognitiver Funktionen kaum die Rede sein: "... it has not been objectively shown by psychological tests that there is any cognitive improvement with VNS therapy in a clinical context" (Dodrill, 2001, p. 162). Die berichteten klinischen Beobachtungen sowie

die in der Cyberonics Patient RegistryTM dokumentierten subjektiven kognitiven Verbesserungen - ca. 30% der Patienten berichten subjektiv verbesserte Gedächtnisleistungen, ca. 60% verbesserte Aufmerksamkeitsleistungen -, führt Dodrill auf die möglicherweise verbesserte allgemeine Befindlichkeit zurück; denn - wie bereits oben ausgeführt - seien subjektive Maße des Befindens und der Gedächtnisleistungen/-störungen hoch miteinander korreliert (Elixhauser et al., 1999; Ravdin et al., 2000; bei VNS: Sackeim et al., 2001a). Möglicherweise wirkt sich auch eine unter VNS offensichtlich erhöhte Vigilanz während des Tages auf die subjektive Wahrnehmung der kognitiven Leistungsfähigkeit aus (Galli et al., 2003a; Malow et al., 2001; vgl. 3.5.2); interessanterweise fanden Galli et al. (2003a) beim 1-Jahres-Follow-up keine signifikanten Veränderungen in den etablierten neuropsychologischen Maßen des Konzepts "Alertness" (visuelle einfache Reaktionszeit).

3.3.2 VNS zur Behandlung von Altersdemenzen

Cyberonics Inc. konnte Ende November 2001 viel versprechende Ergebnisse einer schwedischen Pilotstudie zum Einsatz der VNS bei Verdacht auf Demenz vom Alzheimer-Typ ($N = 10$; Durchschnittsalter: 67 Jahre; Studienleiter: Dr. Magnus Sjogren; Studienort: Sahlgrenska University Hospital Gothenburg/Schweden) bekanntgeben und eine Ausdehnung der Studie auf 30 Patienten an mehreren Studienorten ankündigen (Pressemitteilung vom 28.11.2001); die Pilotstudie ist mittlerweile publiziert worden (Sjogren et al., 2002), Ergebnisse der erweiterten Studie stehen noch aus. Der kognitive Status der sorgfältig diagnostizierten Patienten wurde in der Pilotstudie mit der Alzheimer's Disease Assessment Scale/Cognitive (ADAS-Cog) sowie der Mini Mental State Examination (MMSE) bestimmt. Entsprechend früherer Studien sind bei Alzheimer-Patienten im Durchschnitt 9 ADAS-Cog-Punkte Verschlechterung pro Jahr zu erwarten. Bei 8 von 10 Patienten (publizierte Daten: 7 von 10 Patienten) zeigte sich am Ende der 3-monatigen Studienphase eine Wirkung der VNS in der Weise, dass entweder die Alzheimer-Symptomatik entgegen dem zu erwartenden Trend unverändert blieb ($n = 2$) oder dass sogar Verbesserungen ($n = 6$) erzielt werden konnten (Median-Verbesserung ADAS-Cog: 3.0 Punkte). Bei 7 der 8 Responder war der Effekt über weitere 3 Monate stabil (Median-Verbesserung ADAS-Cog und MMSE: je 2.5 Punkte). Es muss betont werden, dass das Studiendesign nicht kontrolliert war, sodass unspezifische Behandlungseffekte nicht ausgeschlossen werden können (Placeboeffekt, häufigere Arzt-Patienten-Kontakte, statistische Artefakte usw.).

3.4 Experimentell-neuropsychologische Befunde

Klinisch-neuropsychologische Studien im Prä-Post-Design müssen methodologisch ganz grundsätzlich von experimentell-neuropsychologischen Studien unterschieden werden, bei denen der jeweilige Zustand des VNSS (akut ON vs. OFF) gezielt und kontrolliert genutzt wird, um die spezifischen Wirkungen akuter VNS-ON-Phasen zu erforschen. Bisher liegen zwei Studien vor, in denen unmittelbare kognitiv-mnestische Effekte akuter VNS-Phasen bei Epilepsiepatienten untersucht wurden.

3.4.1 Verbesserte verbale Rekognitionsleistung (Clark et al., 1999)

Clark, Naritoku, Smith, Browning und Jensen (1999) konnten in einer Studie mit Epilepsiepatienten einen gedächtnisfördernden Effekt der VNS nachweisen: Insgesamt 10 Patienten aus der EO5-Studie nahmen eine Woche vor (Baseline, Test I) sowie 2 (II), 8 (III), 16 (IV) und 24 (V) Wochen nach der Implantation des VNSS an einem Lern- und Wiedererkennenstest teil. Bei jeder Testung lasen die Patienten zwei Blöcke mit jeweils 7 emotional neutralen Textabschnitten. Die Probanden mussten den Text durch ein zweizeiliges Fenster aus Pappe, das sie nicht zurück nach oben schieben durften, in ihrem Tempo aufmerksam lesen. In je 3 der 7 Textabschnitte eines jeden Blocks waren 7 einzelne Wörter (konkrete, imaginierbare Substantive) hervorgehoben und die Probanden erhielten die Anweisung, sich diese Wörter einzuprägen. Den Textabschnitten mit hervorgehobenen Wörtern folgte entweder eine echte VNS-Phase (ausgelöst mit einem Handmagneten; ON-Phase 30 s, 30 Hz, 500 μ s, Intensität entsprechend klinischem Ramp-up-Protokoll 0.50 - 1.25 mA) oder nur Scheinstimulation (mit einem Scheinmagneten) nach einem komplexen experimentellen Plan, der auch einen Ausgleich für die aufgrund des vorgegebenen klinischen Ablaufs nicht kontrollierbare Reihenfolge der VNS-Intensitäten bei den verschiedenen Messzeitpunkten beinhaltete. Unmittelbar nach jeder Stimulation/Scheinstimulation wurde die Lernleistung für den vorangegangenen Textabschnitt durch einen Ja-/Nein-Wiedererkennenstest geprüft. Am Ende jeder Testsitzung wurde ein weiterer Ja-/Nein-Rekognitionstest über alle 42 Zielwörter aus den 14 Textabschnitten (206 Distraktoren) durchgeführt. Die Baseline-Daten wurden zur Standardisierung der individuellen Abrufleistungen in den - relativ zum abschließenden Rekognitionstest - zeitlich frühen und späten Textabschnitten in der Weise genutzt, dass die Lernleistungen in den postoperativen Testungen als relativer Anteil gelernter Wörter im Vergleich zur Baseline-Testung angegeben wurden; unklar bleibt im Text, wie mit Rekognitionsfehlern verfahren wurde.

Die Autoren fanden, dass die Lernleistung bei Textabschnitten mit anschließender echter VNS der Stärke 0.5 mA ca. 35% über der Baseline-Leistung lag, während sie bei höheren VNS-Intensitäten (0.75-1.5 mA) ca. 10% darunter blieb. Auch innerhalb der postoperativen Testungen fand sich im Vergleich zwischen Textabschnitten, denen echte oder Scheinstimulation folgte, ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Lernleistungen ausschließlich bei einer Stromstärke von 0.5 mA; für höhere VNS-Intensitäten machte es dagegen keinen Unterschied, ob echte oder Scheinstimulation ausgelöst wurde.

Besonders beeindruckend ist, dass mit dieser experimentellen Patientenstudie frühere tierexperimentelle Befunde derselben Arbeitsgruppe repliziert werden konnten: Auch bei 48 Stunden zuvor operativ mit einem VNSS versorgten Ratten konnte VNS bei Taktung der ON-Phase in das Behaltensintervall eines Lerntests und bei einer relativ moderaten Stromstärke von nur 0.4 mA - nicht jedoch bei niedrigeren oder höheren Stimulationsintensitäten - die Lernleistungen in einem aversiven Hemmungs-Vermeidungs-Lernparadigma erhöhen (Clark, Krahl, Smith & Jensen, 1995; Clark et al., 1998). Im Tierexperiment konnte zudem durch eine Lidocain-Blockade des Vagus caudal der Elektrodenposition gezeigt werden, dass der Lerneffekt durch afferente Projektionen und nicht durch periphere Wirkungen der efferenten Komponente der VNS - z.B. Ausschüttung von Glucose oder Neuromodulatoren in der Peripherie - verursacht wurde (Clark et al., 1998). Dieser Befund kann aufgrund der Parallelität der Experimente auch auf die Patientendaten übertragen werden. Die theoretische Einbindung dieser Experimente wird in Abschnitt 4.4.1 erläutert.

Clark et al. (1999) spekulierten, dass vergleichsweise niedrige VNS-Intensitäten in der Behandlung kognitiv beeinträchtigter Patienten nach Schädelhirntrauma oder anderer dementieller Hirnerkrankungen therapeutisch eingesetzt werden könnten (vgl. 3.5.4); u.a. diese Hypothese hat die oben bereits zitierte Pilotstudie zum Einsatz der VNS in der Alzheimer-Therapie angeregt (Sjogren et al., 2002). Clark et al. gehen aber offensichtlich von der klassischen Annahme aus, dass die antikonvulsive Wirkung der VNS höhere Stromstärken erfordert (vgl. dagegen 4.1 und 4.3.2).

3.4.2 Verschlechterte figurale Rekognitionsleistung (Helmstaedter et al., 2001)

Die zweite experimentelle Studie zu unmittelbaren kognitiven Effekten akuter VNS-Phasen wurde von Helmstaedter, Hoppe und Elger (2001; zuvor Helmstaedter, Hefner, Bongartz, Hufnagel & Elger, 1993) vorgelegt. In diese Untersuchung wurden 11 Patienten

aus der Bonner Teilstichprobe der EO3-Studie sowie 20 nicht-gematchte hirngesunde Kontrollpersonen eingeschlossen. Die Lern- und Gedächtnisleistungen wurden mit Hilfe eines computergestützten Tests in drei aufeinanderfolgenden Durchgängen während einer Testsitzung geprüft. Jeder Durchgang umfasste a. die dreimalige Darbietung einer Wortliste (15 Substantive) mit jeweils unmittelbar anschließenden Ja-/Nein-Rekognitionstests, b. die dreimalige Darbietung von 9 Mustern ("Schachbrettmuster": 5 aus 4x4 Kästchen farblich markiert) mit jeweils unmittelbar anschließenden Ja-/Nein-Rekognitionstests sowie c. einen abschließenden verbalen und figuralen Ja-/Nein-Rekognitionstest (verzögertes Wiedererkennen). In einem OFF-ON-OFF-Design wurde das VNSS bei den Patienten während der Durchgänge I und III deaktiviert (OFF), in dem der Magnet dauerhaft über dem Pulsgenerator befestigt wurde, und während des Durchgangs II durch Entfernen des Magneten aktiviert (ON; Dauer: NCP-Maximum von 4.5 min., 30 Hz, 500 μ s, Intensität entsprechend aktueller klinischer Einstellung, d.h. ≥ 1.00 mA); die Testung II wurde damit fast vollständig von der VNS-ON-Phase abgedeckt. Das wichtigste Ergebnis des Experiments war, dass bei VNS-Patienten die figurale Lernleistung während der ON-Phase (Test II) signifikant unter den entsprechenden Leistungen in den beiden OFF-Phasen (Tests I + III) lag; in den verbalen Testleistungen fanden sich dagegen keine Unterschiede während der drei Durchgänge. Die Autoren interpretierten diesen Effekt als reversible Beeinträchtigung des figuralen Lernens und Wiedererkennens unter akuter VNS. Die Analyse der Antwortlatenzen erbrachte Hinweise auf eine leichte (nichtsignifikante) Beschleunigung der Antworten unter VNS-ON, sodass unspezifische Störeffekte einer durch VNS beeinträchtigten Aufmerksamkeit eher unwahrscheinlich erschienen; in einem solchen Falle wären diese ja auch im Verbalteil des Tests zu erwarten gewesen. Den offensichtlichen Unterschied zu den Ergebnissen von Clark et al. (1999) erklären die Autoren mit den eingesetzten höheren VNS-Intensitäten (≥ 1.00 mA) sowie der Unterschiedlichkeit des eingesetzten Materials (verbal vs. figural; vgl. 4.4.2).

3.5 Exkurs: Weitere psychologisch relevante Effekte

Im folgenden sollen der Vollständigkeit halber exkursorisch einige weitere psychologisch relevante VNS-Effekte beschrieben werden.

3.5.1 Schmerz

In zwei Studien an Epilepsiepatienten unter VNS-Behandlung fanden sich widersprüchliche Befunde hinsichtlich der Nociception: Während Kirchner, Birklein, Stefan und Handwerker (2000) einen antinoczeptiven Effekt der klinischen VNS im Langzeitverlauf beschrieben, berichteten Ness, Fillingim, Randich, Backensto und Faught (2000) einen schmerzfördernden Effekt akuter Stimmulationsphasen in einem experimentellen Design.

Im Tierexperiment senkt abdominale bzw. subdiaphragmatische Vagotomie die Schwelle für den Pfoten-Rückziehreflex bei mechanischer Stimulation und begünstigt eine Hyperalgesie (Jänig, Khasar, Levine & Miao, 2000); der schmerzfördernde Effekt der Vagotomie entfällt bei Zerstörung des Nebennierenmarks. Die elektrische Stimulation der subdiaphragmatischen Vagusafferenzen hat umgekehrt einen antinocizeptiven Effekt (Thurston & Randich, 1991). Der intakte Vagus sendet demnach schmerzhemmende neurochemische Signale vom Nebennierenmark zum Gehirn. Auch Läsionsstudien von Maixner und Randich (1984) zeigten, dass der Vagusnerv die antinoczeptiven Effekte einer Blutvolumenausdehnung (Injektion von Ficoll) vermittelt. Die elektrische Stimulation des Vagusnerven hemmt - über die allgemein-somatosensorische Komponente (GSA) - bei der Katze die Reaktion thalamischer nociceptiver Zellen (VPM) auf die Stimulation des trigeminothalamischen Trakts im medialen Lemniscus (Nishikawa, Koyama, Yoshida & Yokota, 1999); dieser aufsteigende, hemmende Effekt wird über das periaquäduktale Grau sowie die dorsalen Raphe-Kerne vermittelt. Darüber hinaus stimuliert VNS auch das absteigende antinociceptive System. Aicher, Lewis und Randich (1991) fanden, dass der antinociceptive Effekt einer VNS im wesentlichen auf den cervikalen, d.h. cardiopulmonalen und laryngealen Faseranteilen des Vagus beruht. Randich und Kollegen haben in mehreren Arbeiten gezeigt, dass der schmerzhemmende Effekt der VNS von der Stimulationsstärke abhängt und über mehrere zentrale Relais, darunter der Ncl. Raphe magnus und der ventrale Locus coeruleus und subcoeruleus, vermittelt wird (Randich & Gebhart, 1992; Randich, Ren & Gebhart, 1990; Ren, Randich & Gebhart, 1990). Demnach ist bei niedrigen Stimulationsstärken ein Absenken der Schmerzschwelle und bei höheren Stimulationsstärken ein Ansteigen der Schwelle zu erwarten.

In den beiderseitigen Stellungnahmen zu dem widersprüchlichen Befund der beiden oben erwähnten Patientenstudien (Kirchner et al., 2000; Ness et al., 2000) wird deutlich, dass die antinociceptive Wirkung *akuter* Stimulationsphasen wie im Tierexperiment auf einer Aktivierung von C-Fasern beruht und daher höhere Stimulationsstärken benötigt als jene in der klinischen Anwendung, dass aber - übrigens ganz parallel zur Beziehung von Tierstudien und klinischen Erfahrungen in der Epilepsiebehandlung - *langzeitlich* Wirkungen der VNS im Verlauf zu beobachten sind, die offensichtlich nicht auf C-Faser-Aktivierung beruhen, aber C-Faser-vermittelten akuten Effekten entsprechen (Birklein, Kirchner, Stefan & Handwerker, 2001; Ness, Randich, Fillingim, Faught & Backensto, 2001).

3.5.2 Schläfrigkeit am Tage

Malow et al. (2001) berichteten eine reduzierte Schläfrigkeit während des Tages (Selbstbeurteilungsskalen und verlängerte Einschlafzeit bei polysomnographischer Untersuchung) nach 3-monatiger VNS-Behandlung. Ähnliche Ergebnisse berichten Galli et al. (2003a; $N = 8$, Multiple Sleep Latency Tests, 6-Monats-Follow-up) sowie Rizzo et al. (2003; $N = 10$). Möglicherweise erklärt dieser Befund die subjektiv erlebte größere Wachheit (alertness) der Patienten (3.1; Abb. 14). In diesem Falle müsste "Alertness" nicht mit rascheren Reaktionen o.ä. im Sinne des neuropsychologischen Konzepts assoziiert sein; tatsächlich fanden Galli et al. (2003a) auch keine Veränderungen der Reaktionszeiten im Behandlungsverlauf.

3.5.3 Essverhalten

Der Vagusnerv stellt eine der wesentlichen Verbindungen zwischen dem Verdauungstrakt und dem zentralen Nervensystem dar und ist afferent und efferent entscheidend in die Steuerung der Nahrungsaufnahme und der Verdauung involviert (Schwartz, 2000). Während sich aus den Pilotstudien keine Anhaltspunkte für einen Gewichtsverlust unter VNS ergeben hatten, berichteten Burneo et al. (2002) einen substanziellen Gewichtsverlust (>5%) bei 25% ihrer Patienten ($N = 32$); die Studie war jedoch nicht kontrolliert, sodass andere Wirkfaktoren nicht ausgeschlossen sind.

Peñaloza-Rojas, Barrera-Mera und Kubli-Garfias (1969) zeigten an der Katze, dass eine hochamplitudige elektrische Stimulation eines oder beider Vagusnerven im Halsbereich (Spannung 1.5-6 V, Pulsweite 2 ms, Pulsfrequenz 40-50 Hz, Stimulationsdauer: 4-6 Minuten) nach bereits erfolgter Sättigung zu erneuter Nahrungsaufnahme und so über

mehrere Tage zu einer deutlichen Gewichtszunahme führte. Umgekehrt zeigen aber Tierexperimente mit abdominaler Vagotomie, dass der Vagus offensichtlich erforderlich ist, um Signale für Sättigkeit (z.B. Magenausdehnung, erfolgte Ausschüttung von Cholecystokinin und anderer Peptide) vom Verdauungstrakt an das Gehirn zu senden (Bray, 2000; Smith, Jerome, Cushin, Eterno & Simansky, 1981); die Aktivität im Vagusnerven nimmt mit der Sättigung (Magenausdehnung) zu (Gonzalez & Deutsch, 1981). Diese widersprüchlichen tierexperimentellen Befunde lassen sich nur homogenisieren, wenn man spekuliert, dass die Stimulation im Halsbereich wie bei Peñaloza-Rojas et al. (1969) psychophysiologische Prozesse induziert, die einer Verstärkung des vorangegangenen Verhaltens entsprechen (vgl. Abschnitt 4.3.3 über Lernen und Gedächtnis). Roslin und Kurian (2001) berichteten die Ergebnisse eines Tierexperiments mit Hunden, bei denen beide Vagusnerven im Abdominalbereich (d.h. Typ-C-Fasern) mit entsprechend hohen Strömen gereizt wurden: Hunde, deren Vagi chronisch (und nicht nur während der Mahlzeiten) intermittierend gereizt wurden, zeigten eine zeitliche Verlängerung der Nahrungsaufnahme, eine Reduktion der aufgenommenen Nahrungsmenge und eine Gewichtsreduktion (Median: 30-40%).

Eine Pilotstudie zur abdominalen Vagusstimulation bei (nichtepileptischen) Patienten, die unter Fettsucht leiden, wurde im Sommer 2001 begonnen. Ergebnisse liegen bisher nicht vor. Abzuwarten bleibt, ob eine effektive Aktivierung der afferenten Typ-C-Fasern mit hohen Stimulationsstärken nicht immer auch mit schmerzhaften Empfindungen bzw. Übelkeit einhergeht.

3.5.4 Neurorehabilitation

Bisher unveröffentlichte Studien aus der Arbeitsgruppe um Jensen und Smith (Southern Illinois University) scheinen darauf hinzudeuten, dass Ratten sich nach experimentellen Hirnläsionen (z.B. intrazerebrale Injektion von Flüssigkeit) wesentlich schneller erholen, wenn sie mit VNS therapiert werden: Statt nach 3 Wochen erlangten die Tiere bereits nach 2 Tagen ihre normalen motorischen Fähigkeiten (Bericht auf den offiziellen Internetseiten der Southern Illinois University: www.siu.edu/~perspect/01_fall/vagus.html; gefunden 20.6.2003). Aus diesen Pilotstudien könnten sich in Zukunft neue Behandlungsoptionen in der klinisch-neuropsychologischen Rehabilitation ergeben.

4 Wirkmechanismen der Vagusnerv-Stimulation

Das Verständnis für die Wirkmechanismen einer bestimmten Therapie wird als wichtige Voraussetzung für ihren gezielten Einsatz sowie für die Entwicklung neuer Indikationen angesehen. Die Untersuchung von Wirkmechanismen neurologischer oder psychiatrischer Therapien impliziert zwei Fragen: Zum einen ist der Nachweis zu führen, dass die Intervention mit zentralen physiologischen Veränderungen spezifisch assoziiert ist. Zum anderen muss der spezifische und ursächliche Zusammenhang interventionsassoziiierter hirnhysiologischer Veränderungen mit dem erzielten Therapieergebnis nachgewiesen werden (Placebokontrolle, Dosis-Effekt-Zusammenhang o.ä.); erst in diesem Falle könnte man bzgl. des beobachteten hirnhysiologischen Effekts von einem "Wirkmechanismus" des entsprechenden Therapieansatzes sprechen.

Dieses aufwändige, doppelte Forschungsprogramm ist für die VNS-Therapie in den vergangenen Jahren fast ausschließlich im Zusammenhang mit Epilepsie durchgeführt worden (Abschnitt 4.2; zum aktuellen Stand: Henry, 2002, und Vonck et al., 2001). Henry (2002) stellt fest: "No single mechanism has been shown to mediate the antiseizure effects of VNS" (p. S12); diese unbefriedigende Situation ist ein wesentlicher Grund für die nach wie vor bestehende Skepsis gegenüber der VNS (Hachinski, 1998; McLachlan, 1998). Durch die hohen methodischen Anforderungen können oft nur wenige Patienten in den hirnhysiologischen Teil entsprechender Studien eingeschlossen werden; hierdurch reduziert sich dann aber die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von Korrelationen mit dem Behandlungsergebnis. Der direkte Nachweis, dass bestimmte hirnhysiologische Veränderungen ursächlich für das Therapieergebnis sind, kann ohnehin nur in tierexperimentellen Studien durch cerebrale Stimulation oder Läsion geführt werden (4.3). Die Wirkmechanismen möglicher psychologischer VNS-Therapieeffekte sind bislang nicht direkt untersucht worden, vermutlich auch, weil der definitive Nachweis eines klinisch relevanten psychotropen Potentials der VNS bisher fehlt (4.4). Im ersten Abschnitt des folgenden Kapitels wird die grundlegende Frage geklärt, welche Fasersysteme des Vagus überhaupt in die klinische VNS involviert sind und die antikonvulsiven Effekte vermitteln könnten (4.1); hier konnte in den letzten Jahren eine Klärung herbeigeführt werden, die zu einem insgesamt konsistenteren Bild der Wirkweise der VNS beigetragen hat.

4.1 Welche Fasern vermitteln den antikonvulsiven Effekt?

4.1.1 Patientenstudien

Aus den anatomischen Bedingungen bei linkscervikaler Applikation der Stimulationsströme ergibt sich mechanistisch, welche Nervenäste von dem Stimulationsstrom überhaupt erfasst werden (vgl. 1.4.2). Die genaue Beobachtung klinischer VNS-Effekte erlaubt darüber hinaus zumindest eine grobe Einschätzung, welche Fasersubsysteme der betroffenen Vaguszweige in die Stimulation involviert sind (1.4.1); gleichzeitig erklärt sich über diese Analyse das Nebenwirkungsprofil.

Die wichtigste experimentelle Patientenstudie zur Frage der in die VNS involvierten Fasertypen stammt von Binks et al. (2001), mit der sie eine frühere Studie (Banzett et al., 1999) replizierten und erweiterten: In einem ersten Schritt wurde bei vier Patienten die Schwelle für die Aktivierung der Typ-A-Faser-Komponente bestimmt. Da eine Aktivierung der im linken N. laryngealis recurrens ziehenden spezifisch-viszeralefferenzen (Typ-A-Fasern) zu einer linksseitigen tonischen Stimmbandlähmung bzw. zu einer Kontraktion der linken Larynx-Wand führt (Kersing, Dejonckere, van der Aa & Buschman, 2002; Lundy et al., 1993; Vaughn et al., 2001; Zumsteg, Jenny & Wieser, 2000), kann Typ-A γ -Faser-Aktivierung anhand von Stimmveränderungen (Heiserkeit) zuverlässig beobachtet werden. Die Autoren näherten sich den interindividuell stark variierenden Schwellenwerten dabei durch schrittweise Erhöhung der Stromstärke (Schwellenwerte: 0.25, 0.5, 0.75 und 1.5 mA), wobei Pulsfrequenz (30 Hz) und Pulsweite (1000 μ s) konstant gehalten wurden. Bei Typ-A δ -Faseraktivierung (afferent) - deren Schwelle nur minimal über der Schwelle für die bei Heiserkeit nachweislich erfolgte Aktivierung der laryngealen motorischen Typ-A γ -Fasern liegt - sind nach Binks et al. (2001) folgende respiratorische Effekte in Abhängigkeit vom Atemzyklus zu erwarten: verkürztes Einatmen, verlängertes Ausatmen, verstärkte Rekrutierung der Ausatemmuskulatur, Seufzer oder Husten (vgl. 1.3.2). Die Autoren beobachteten bei unverändertem Atemrhythmus (Dauer des Ein- und Ausatmens) eine mit der Stromstärke positiv korrelierte Zunahme des endexpiratorischen Volumens - also eine Abnahme des Ausatemvolumens -, die sich am ehesten durch eine Aktivierung rasch adaptierender Dehnungsrezeptoren in der Lunge erklären lässt. Die beobachteten respiratorischen Effekte schienen auch von der VNS-Pulsfrequenz abzuhängen. Das Ausbleiben der übrigen erwarteten Effekte erklären die Autoren durch die möglicherweise starke zentrale Kontrolle der Atmung bei wachen Versuchspersonen (vgl.

dagegen Studien an schlafenden Patienten, z.B. Malow, Edwards, Marzec, Sagher & Fromes, 2000). Auch Lötvall et al. (1994) fanden bei ihren Patienten unter klinischen Bedingungen keine respiratorischen Effekte (forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde, FEV1, unverändert nach 3 Monaten VNS).

Binks et al. (2001) näherten sich nun schrittweise dem noch erträglichen Stimulationsmaximum; die Prozedur wurde bei unerträglichen Nebenwirkungen abgebrochen. Die vergleichsweise hohen Stimulationsstärken (bis zu 3.75 mA) konnten nur erreicht werden, wenn die Pulsweite zwischenzeitlich von 1000 auf 500 μ s halbiert wurde, wodurch wieder weniger Faserkomponenten aktiviert werden. Die maximal erträglichen Stimulationsintensitäten (hier als elektrische Ladung: Stromstärke x Pulsweite) lagen bei den Patienten lediglich um einen Faktor 1.75 - 5.5 höher als bei ihrer individuellen Schwelle für Typ-A-Faser-Aktivierung.¹⁴ Die Untersuchungen von Erlanger und Gasser (1937) sowie von Woodbury und Woodbury (1990) zeigten jedoch, dass die Schwelle für Typ-C-Faser-Aktivierung etwa um den Faktor 10 höher liegt als für Typ-A-Faser-Aktivierung (vgl. auch Koo et al., 2001); mithin lag die maximal tolerable Stimulationsintensität bei allen Patienten deutlich unter der für Typ-C-Faser-Aktivierung erforderlichen Schwelle. Entsprechend wurden auch nicht die bei Typ-C-Faser-Aktivierung zu erwartenden kardiorespiratorischen Effekte - Bradykardie, kurzes und flaches Atmen, Inspirationsapnoe oder aversive Empfindungen wie Erstickungsgefühl, "Lufthunger" oder "Brennen" in der Lunge - oder gar subdiaphragmatische parasympathische Effekte beobachtet. Vielmehr führten schmerzhaft somatosensorische Empfindungen im Nackenbereich, die auf einer Aktivierung extravagaler Rezeptoren und Nervenfasern in der Umgebung der VNS-Elektroden beruhen, bzw. Schmerzempfindungen vom Kehlkopf (GSA-Komponente des Vagus) zum Abbruch. Bei der visuellen Auswertung der Elektrokardiogramme ergaben sich darüber hinaus keine Hinweise auf kardiale Effekte, sodass fraglich erscheint, ob die Typ-B-Faser-Komponente selbst bei maximal erträglicher Stimulation überhaupt aktiviert wurde.

Akzeptiert man diesen Befund von Binks et al. (2001), so reduziert sich die Komplexität der in die VNS einbezogenen peripheren und zentralen Vaguskomponenten ganz entscheidend: VNS aktiviert dann nur noch deutlich weniger als 20% aller Vagusnervfasern überhaupt, denn 80% der Fasern sind marklose Typ-C-Fasern (Rafael, 1984; vgl. 1.2.1). Typ-A β - und A δ -Fasern in den involvierten Vagusästen senden rasche allgemein-

¹⁴ Die Autoren berücksichtigen bei ihrer Berechnung nicht, dass auch die Pulsweite für die Faseraktivierung relevant ist und teilen daher Faktoren mit, die allein auf der Stromstärke beruhen (Faktor 1.7 - 8).

viszerosensible Signale insbesondere aus den kardiorespiratorischen Organen des Brustraums zum NTS, möglicherweise aber auch direkt zum Ncl. dorsalis motorius n. vagi (vagovagale Reflexe), zur Area postrema und zum Ncl. cuneatus. Ferner werden allgemein-somatosensible Signale aus der Larynx ebenfalls über Typ-A β - und A δ -Fasern zum Tractus und Ncl. des N. trigeminus gesendet. Schließlich werden ausschließlich spezifisch-viszerale Efferenzen via Typ-A α - und A γ -Fasern vom Ncl. ambiguus zu den ipsilateralen Larynxmuskeln gesendet; parasymphatische Efferenzen (Typ-B-Fasern) werden dagegen kaum oder gar nicht aktiviert.

Der Binks-Befund wird von Studien anderer Arbeitsgruppen gestützt: Auch Tougas et al. (1992) hatten bei 8 Patienten Übertragungsgeschwindigkeiten ausschließlich aus dem Bereich der Typ-A-Faser-Aktivierung gemessen, wodurch sie sich auch das Fehlen Typ-C-Faser-vermittelter viszeral-parasymphatischer Effekte der VNS erklärten. Koo et al. (2001) konnten intraoperativ durch Messungen am freipräparierten Vagus bei 21 Patienten verschiedener Altersstufen Alterseffekte der vagalen Leitungsgeschwindigkeit und der Erregungsschwellen beobachten, die darauf hinweisen, dass der Vagus erst im Jugend- und Erwachsenenalter voll myelinisiert ist. Das 3 cm distal der Stimulationselektroden abgeleitete biphasische CAP bestätigt nach Ansicht der Autoren die Auffassung, dass mit den üblichen Stimulationsparametern Typ-A- und allenfalls Typ-B-Fasern, nicht jedoch Typ-C-Fasern stimuliert werden konnten (vgl. 1.4.1). Die Autoren schlagen altersabhängige Anpassungen der Stimulationsparameter vor: Während sich eine Pulsweite von 250 μ s bei Jugendlichen und Erwachsenen als optimal erwies, könnte bei Kindern (Alter <12 Jahre) eine Pulsweite von 500 μ s sinnvoll sein, um die Erregungsschwelle sicher zu überschreiten.

4.1.2 Neue tierexperimentelle Befunde

Der klassische tierexperimentelle Befund von Woodbury und Woodbury (1990), der die antikonvulsive Wirkung der VNS den Typ-C-Fasern zuschrieb, ist mit den im vorigen Abschnitt referierten Beobachtungen von Binks et al. (2001) nicht vereinbar. Die bei Patienten beobachteten antikonvulsiven Effekte müssen - wenn sie überhaupt VNS-spezifisch sind - über Typ-A-, allenfalls Typ-B-Faser-Aktivierung erreicht worden sein. Zwar hatte die Arbeitsgruppe von Krahl auch gezeigt, dass vagale Typ-C-Fasern die antikonvulsiven Effekte systemisch applizierten Noradrenalins vermitteln (Krahl et al., 2000; vgl. 1.4.3). In einer weiteren experimentellen Tierläsionsstudie zeigte dieselbe

Arbeitsgruppe jedoch kürzlich, dass elektrische VNS auch ohne Typ-C-Faser-Aktivierung antikonvulsive Effekte erzielen kann (Krahl, Senanayake & Handforth, 2001): Sie zerstörten bei Ratten mit Hilfe mehrerer Capsaicin-Injektionen selektiv alle marklosen Typ-C-Fasern im Vagusnerven und fanden unverminderte antikonvulsive, offensichtlich über die verbleibenden afferenten Typ-A-Fasern afferent vermittelte Effekte der VNS. Aufgrund des Designs der Studie muss diesem Befund größeres Gewicht beigemessen werden als der früheren Stimulationsstudie von Woodbury und Woodbury (1990). Eine Untersuchung von Walker, Easton und Gale (1999), die die zentrale Rolle des NTS hervorhebt, legt nahe, dass der antikonvulsive VNS-Effekt eher durch die allgemein-viszeralen Vagusafferenzen (GVA-Komponente) der Typ-A-Faser-Komponente, die primär nach NTS projizieren, vermittelt werden als durch die allgemein-somatosensiblen Afferenzen (GSA-Komponente), die primär auf den Tractus und Ncl. n. trigemini projizieren. Die neuen tierexperimentellen Daten sind gut vereinbar mit den Ergebnissen der Patientenstudie von Binks et al. (2001) und stützen eine Sicht, in der die antikonvulsiven Wirkungen gemeinsam mit dem milden Nebenwirkungsprofil als spezifische VNS-Effekte gedeutet werden können.

4.2 Stimulationsstudien

Die bisher durchgeführten Patientenstudien zu hirnelektrophysiologischen Effekten der klinischen VNS folgten einem korrelativen Ansatz, d.h. klinisch beobachtete Prä-Post-Veränderungen oder experimentell gemessene akute OFF-ON-Effekte bestimmter physiologischer Parameter werden mit Veränderungen in der Anfallssituation korreliert. Mit diesen Untersuchungen können allenfalls Ansatzpunkte für die Suche nach Mechanismen der VNS entdeckt werden; außerdem kann hierdurch die Plausibilität der Annahme spezifischer Therapieeffekte der VNS bei hirnelektrophysiologischen Erkrankungen belegt werden.

4.2.1 Cerebrale Elektrophysiologie

Oberflächen-EEG

Es lag nahe, im Anschluss an die vorausgegangenen Tierexperimente (vgl. 1.4.3) und im Hinblick auf die elektrophysiologischen Vorgänge bei einer Epilepsie zunächst nach EEG-Korrelaten antikonvulsiv wirksamer VNS zu suchen. Doch selbst bei VNS-Patienten mit deutlich verbesserter Anfallskontrolle konnten zunächst praktisch keine akuten VNS-assoziierten Veränderungen im Oberflächen-EEG beobachtet werden (Bongartz, 1993;

Hammond, Uthman, Reid & Wilder, 1992a; Hammond, Uthman, Reid, Wilder & Ramsay, 1990; Penry & Dean, 1990; Salinsky & Burchiel, 1993). Wie im Tierversuch erschien es demnach auch bei Patienten unter klinischen Stimulationsbedingungen - d.h. ohne Typ-C-Faser-Aktivierung (Binks et al., 2001; 4.1.1) - unmöglich, eine Veränderung des allgemeinen Oberflächen-EEG zu erzielen.

In mehreren neueren Studien wurden jedoch komplexe VNS-assoziierte EEG-Veränderungen beobachtet: Koo (2001) beschreibt Langzeit-EEG-Veränderungen im Sinne einer Clusterung von epileptiformen Entladungen (besonders während VNS-ON) mit anschließend zunehmend verlängerten unauffälligen Intervallen ($n = 5$) bzw. im Sinne einer langfristigen Reduktion von Spike-Aktivität ($n = 16$) (1, 3, 6, 12 Monate Follow-up). Der unmittelbare VNS-ON-Effekt einer Clusterung von Spike-Aktivität ist kompatibel mit dem Ergebnismuster zahlreicher elektrophysiologischer Tierstudien, bei denen niedrig-amplitudige VNS eine Synchronisierung des Oberflächen-EEG bewirkte (vgl. 1.4.3). Koo führt die Effekte auf langsame synaptische Funktionsveränderungen zurück. Es fand sich kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Spike-Reduktion und Anfallsoutcome, jedoch waren die Ergebnisse in der Gruppe von Patienten mit VNS-induzierter Clusterung epileptiformer Entladungen durchweg günstiger. Kuba et al. (2002) fanden bei VNS-Patienten ($N = 15$) im Behandlungsverlauf eine signifikante Reduktion der Anzahl interiktaler epileptiformer Entladungen im Oberflächen-EEG gegenüber den Baseline-Werten, die im Unterschied zur Untersuchung von Koo (2001) während der akuten VNS-ON-Phasen noch ausgeprägter war; dieser Effekt korrelierte mit dem Anfallsoutcome der Patienten; allgemeine Veränderungen des Oberflächen-EEG (Powerspektrum o.ä.) werden in dieser Studie - konform mit früheren Befunden - nicht berichtet.

Hippocampale Tiefenelektroden

Olejniczak et al. (2001) berichteten VNS-assoziierte elektrophysiologische Effekte im Hippocampus eines erfolglos mit VNS behandelten Patienten, dem im Rahmen einer nachfolgenden prächirurgischen Epilepsiediagnostik hippocampale Tiefenelektroden implantiert worden waren: VNS (Pulsfrequenz 30 Hz) bewirkte bei diesem Patienten eine Reduktion epilepsietypischer Sharp-wave-Komponenten, während jedoch die Spike-Frequenz unverändert blieb. Die Studie zeigt, dass VNS durchaus elektrophysiologische

Effekte in epilepsie- (und gedächtnis-) assoziierten limbischen Hirnregionen zeigen kann, auch ohne dass Typ-C-Faseraktivierung erreicht wird.¹⁵

Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP)

Hammond, Uthman, Reid und Wilder (1992b) fanden in einer EKP-Studie hoch-amplitudige, weit ausgedehnte VNS-evozierte cerebrale Potentiale, die eindeutig auf eine VNS-assoziierte Stimulation der Larynx via *N. laryngealis recurrens* bzw. entsprechende allgemein-somatosensorische Signale aus der Larynx (vagale GSA-Komponente) zurückgeführt werden konnten.¹⁶ Es ist zwar nicht auszuschließen, dass über einen somatosensorischen Weg antikonvulsive Effekte erzielt werden¹⁷; dennoch ist es unwahrscheinlich, dass VNS-assoziierte antikonvulsive Effekte somatosensorisch vermittelt sind, dass also das oben beschriebene VNS-assoziierte sensorische EKP im Zusammenhang mit dem antikonvulsiven Wirkmechanismus steht: Die Läsionsexperimente von Walker et al. (1999) zeigen, dass die antikonvulsiven VNS-Effekte über NTS als dem primären Projektionsareal allgemein-viszerosensibler Signale vermittelt werden; allgemein-somatosensible Vagussignale projizieren dagegen auf den Tractus und Ncl. n. trigemini (vgl. 4.3.1).

4.2.2 Neurochemie

Das Kernprotein *fos* wird bei starker neuronaler Aktivität verstärkt exprimiert. Naritoku, Terry und Helfert (1995) fanden mittels *fos*-Immunfärbung bei der Ratte eine VNS-assoziierte neuronale Aktivierung in folgenden Strukturen: Kerngebiete des Vagus, noradrenerge Kerngebiete (LC, A5) und Ncl. cochlearis auf Hirnstammebene; Vorderhirnstrukturen wie die posteriore Amygdala, Cingulum, retrosplenialer Cortex und

¹⁵ Unpublizierte Daten aus der Bonner Klinik für Epileptologie an 4 VNS-Patienten mit Tiefenelektroden bestätigen diesen Befund (persönliche Mitteilung von Dr. Guido Widman/Bonn, Dezember 2002).

¹⁶ Naritoku, Morales, Pencek und Winkler (1992) beobachteten in einer prospektiven SSEP-Studie nach der Aktivierung des Stimulators eine erhöhte Latenz zwischen cervicomedullärem und thalamocortikalem Potential (N13-N20) bei somatosensibler Stimulation, während evozierte Potentiale anderer Sinnesmodalitäten nicht beeinflusst wurden. Brazdil et al. (2001) berichteten erhöhte N2/P3-Peak-to-Peak-Amplituden in den visuell (nicht jedoch auditorisch) evozierten Potentialen im Anschluss an eine akute VNS-Phase insbesondere in frontalen Elektroden; die Autoren bringen diesen Befund mit möglichen kognitiven Effekten der VNS, nicht jedoch mit der antikonvulsiven Wirkung in Zusammenhang.

¹⁷ Bereits in der Antike hatte Pelops von Smyrna (129-210 n.Chr.), der Lehrer des Claudius Galenus, auf die Möglichkeit hingewiesen, die Generalisierung fokal-epileptischer Anfälle durch periphere sensorische Stimulation, nämlich durch das Anlegen von Wickeln an denjenigen Extremitäten, an denen der Anfall üblicherweise beginnt, zu verhindern (Amar et al., 1998). Neuere Studien konnten diesen Befund teilweise bestätigen (Rutecki, 1990; Engel, 1989, p. 456), aber meistens geht eine antikonvulsiv wirksame afferente, somatosensorische Stimulation mit Schmerzempfindungen einher (Typ-C-Faser-Aktivierung) und ist daher therapeutisch kaum einsetzbar (vgl. dagegen die guten Ergebnisse bei akustischer, d.h. spezifisch-somatischer Stimulation: Rajna & Lona, 1989).

Hypothalamuskern (Ncl. ventromedialis, Ncl. arcuatus); und die dem Epithalamus zugehörigen Ncl. habenulares. Die Autoren betonen, dass VNS demnach epilepsieassoziierte limbische Areale spezifisch aktivieren kann.

Untersuchungen der Cerebrospinalflüssigkeit in kontrollierten Designs erbrachten folgende Befunde: Hammond et al. (1992c) fanden signifikante Erhöhungen von Homovanillinsäure (ein Dopamin-Metabolit) und 5-Hydroxyindolessigsäure (ein Serotonin-Metabolit) bei 3 von 6 Patienten und signifikante Konzentrationsabnahmen von Aspartat in 5 von 6 Patienten; diese Veränderungen waren mit der antikonvulsiven Wirkung korreliert. Ben-Menachem et al. (1995) beobachtete nach 3 Monaten VNS bei 4 Respondern eine Erhöhung, bei 6 Non-Respondern dagegen eine Abnahme des Phosphoethanolamins (PEA). Die Konzentration des freien GABA stieg in beiden Gruppen, aber ausgeprägter bei den Non-Respondern. Nach 9 Monaten fand sich eine mit der antikonvulsiven Wirkung korrelierte Erhöhung der Konzentrationen von Asparagin, Phenylalanin, PEA, Alanin und Tryptophan. In HIGH-Patienten war Ethanolamin (EA) signifikant erhöht, während in den LOW-Patienten Glutamin signifikant reduziert war. Bei allen Patienten zeigte sich unabhängig von Outcome und Stimulationsstärke eine Erhöhung der Konzentrationen von freiem und Gesamt-GABA. Der erkennbare Trend einer Aspartat-reduktion (vgl. Hammond et al., 1992c) war nicht signifikant. Die Autoren spekulieren, ob die Erhöhung von EA mit Veränderungen an den neuronalen Membranen zusammenhängen könnte; dann würde dieser Befund zeigen, dass VNS den neuronalen Membranaufbau langfristig beeinflussen kann. Ein solcher Mechanismus könnte die oben beschriebene, im Vergleich zu Pharmakotherapien ungewöhnliche Wirksamkeitsdynamik langzeitlicher VNS erklären (vgl. 2.2.4). Zusammengefasst zeigen diese Studien, dass VNS in den Hirnstoffwechsel eingreift und über einen Zugriff auf eine Reihe von Aminosäure-Pools des Gehirns sowie auf verschiedene, epilepsieassoziierte Hirnareale verfügt.

4.2.3 Funktionelle Bildgebung

Eine dritte Strategie zur Evaluation zentraler, möglicherweise antikonvulsiver Effekte der VNS wird durch die modernen funktionell-bildgebenden Verfahren eröffnet. Übereinstimmend erfassen die verschiedenen Verfahren metabolische Parameter, z.B. den regionalen cerebralen Blutfluss oder die Gewebekonzentration des deoxygenierten Hämoglobins, als indirekte Indikatoren neuronaler Aktivität (neurometabolic coupling). Die meisten Studien verwendeten dabei aufgrund der unproblematischen technischen Randbedingungen sowie der guten räumlichen Auflösung [¹⁵O]H₂O-Positronen-Emissions-

Tomographie (PET). Dabei werden jeweils mehrere Scans bei aktiviertem bzw. deaktiviertem Stimulator durchgeführt; die VNS-assozierte cerebrale De-/Aktivierung im Sinne einer Veränderung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) errechnet sich dann als Differenz der unter beiden Bedingungen gemessenen Aktivitätsverteilungen. Die räumliche Auflösung sämtlicher verfügbarer bildgebenden Verfahren erlaubt bisher nicht die Darstellung kleiner Hirnstammkernegebiete wie des LC; eine direkte Prüfung der LC-Hypothese nach Krahl et al. ist mit diesen Verfahren daher nicht möglich.

Nur eine PET-Studie hat bisher die hirnmetabolischen VNS-Effekte unmittelbar nach der Implantation (<24 Stunden) gemessen (Henry et al., 1998): Jeweils 5 Patienten wurden einer LOW- (untere Wahrnehmungsschwelle, cervikale Empfindungen) und einer HIGH-Bedingung (obere Toleranzschwelle) zugeordnet; die mit PET gemessenen Aktivierungen wurden innerhalb jeder Gruppe gemittelt. Nur kontralateral wurde der G. postcentralis inferior aktiviert (GSA-Komponente von der linken Larynx via Tractus und Ncl. n. trigemini und VPM des kontralateralen Thalamus, vgl. 1.2.2; Henry, 2001); die meisten anderen Strukturen wurden entsprechend der bilateralen Projektionen der anderen Vaguskomponenten zum ipsi- und kontralateralen NTS bilateral verstärkt aktiviert: inferiores Cerebellum, Vermis, Thalamus, Hypothalamus, insuläre und frontale Cortexareale. Bilaterale Aktivitätsreduktionen fanden sich dagegen in der Amygdala, dem posterioren Hippocampus und dem G. cinguli. King, Menon, Hachinski und Cechetto (1999) fanden in einer fMRI-Studie bei viszeraler, insbesondere kardiopulmonaler Stimulation (nicht VNS!) ähnliche Aktivierungen des insulären Cortex, des posterioren Thalamus und des medialen präfrontalen Cortex; VNS ähnelt demnach viszeraler Stimulation und aktiviert ebenso den primären viszeralen Cortex (Inselrinde) sowie andere mit viszeralen Funktionen assoziierte Hirnareale.

Im Laufe der Behandlung scheint das Ausmaß der VNS-assozierten Blutfluss-Veränderungen durch Adaptationsvorgänge deutlich abzunehmen. Die Ergebnisse "chronischer Studien" (Behandlungsdauer >1 Monat) erscheinen in der Folge unterschiedlicher Messstrategien heterogen: Garnett, Nahmias, Scheffel, Firnau und Upton (1992) beobachteten VNS-assozierte rCBF-Zunahmen im linken Thalamus und im linken anterioren G. cingulus ($N = 5$ Patienten); allerdings hatten 2 Patienten während der Scans komplex-partielle Anfälle, die den regionalen Blutfluss erheblich beeinflusst haben dürften. Ko et al. (1996) fanden bei drei Patienten Aktivierungen im rechten Thalamus, im rechten posterioren Temporalcortex, im linken Putamen und im linken inferioren Cerebellum; hier waren jedoch zwei der drei Patienten bereits epilepsiechirurgisch behandelt

worden (2/3-en-bloc-Resektion des anterioren Temporallappens, frontale Läsionektomie), sodass auch diese Ergebnisse möglicherweise nicht generalisierbar sind. Henry et al. (1998) fanden bei einer Reevaluation ihrer 10 "akuten" Patienten 3 Monate nach Behandlungsbeginn ein unverändertes Muster hinsichtlich der VNS-assoziierten Aktivierungen (rechter G. postcentralis, bilateral Thalamus, Hypothalamus, inferiores Cerebellum und inferiore parietale Lobuli), jedoch entfielen nun die akut beobachteten Deaktivierungen (Amygdala, Hippocampus, Cingulum, insulärer Cortex). Möglicherweise tragen diejenigen synaptischen Adaptationsprozesse, die im längeren Verlauf einer Behandlung zum Wegfall kortikaler bzw. "höherer" cerebraler VNS-Effekte führen, auch zu den antikonvulsiven (und anderen zentralen) Effekten bei. Um die für die antikonvulsive Wirkung relevanten Orte mit De-/Aktivierungen zu identifizieren, führte dieselbe Arbeitsgruppe eine weitere Studie durch, bei der rCBF-Veränderungen (akut versus 3 Monate nach Implantation) mit dem Anfallsoutcome korreliert wurden (Henry et al., 1999): Nur die rCBF-Veränderungen beider Thalami waren signifikant positiv mit der Anfallsreduktion korreliert. Patienten, die bereits akut höhere VNS-assoziierte Thalamusaktivierungen zeigten, wurden später Anfallsresponder; (frühe) VNS-assoziierte Thalamusaktivierung erscheint mithin auch als geeignetes prognostisches Kriterium. Die Stimulationsstärke war ausschließlich mit der (somatosensiblen, vermutlich extravagal vermittelten) Aktivierung des G. postcentralis inferior, nicht jedoch mit dem Anfallsoutcome positiv korreliert. Vertraut man diesen Daten, so lässt sich - nach NTS und LC auf Hirnstammebene - auf der nächsthöheren Ebene eine Einengung des Suchraums für mögliche antikonvulsive Wirkmechanismen auf den Thalamus begründen.

Auch mehrere Studien mit Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) wurden publiziert. Die räumliche Auflösung dieses Verfahrens ist jedoch noch geringer als bei PET. Vonck et al. (2000) fanden in einem Split-dose-Design ($N = 12$ Patienten), in dem der metabolische Zustand vor der ersten Stimulation (VNS-ON) mit dem Zustand unmittelbar danach verglichen wurde, ipsilateral eine signifikante Abnahme der Thalamusperfusion, die mit dem späteren Outcome jedoch nicht korreliert war.¹⁸ In einer neuen Studie fand dieselbe Arbeitsgruppe Hemmungen der Amygdala- und Hippocampus-Perfusionen, die mit dem Anfallsoutcome korreliert waren (Van Laere, Vonck, Boon, Versijpt & Dierckx, 2002). Ring et al. (2000) fanden bei 7 Patienten (Behandlungsdauer ≥ 6 Monate) unter Rapid-Cycle-Bedingungen eine bilaterale VNS-assoziierte Ab-

¹⁸ Offensichtlich dieselbe Studie wurde nochmals von van Laere et al. (2000) publiziert.

nahme der Perfusion medialer Thalamuskern. Der Widerspruch zu den PET-Studien, die eine Aktivierung des Thalamus fanden, bleibt jedoch unlösbar. Zuletzt berichteten Barnes et al. (2003; $N = 6$) VNS-assoziierte Minderperfusions ipsilateral in Hirnstamm, Cingulum, Hippocampus und Amygdala und kontralateral in Thalamus und Cingulum.

Hinsichtlich einiger technischer Probleme, die zunächst Untersuchungen cerebraler VNS-Effekte mit hochauflösender non-invasiver funktioneller Kernspintomographie unmöglich erschienen ließen (Kabelerwärmung durch Induktionsströme, Deaktivierung des Pulsgenerators durch Magnetfeld, fehlende Synchronisation von fMRI und VNSS) wurden in letzter Zeit Lösungen vorgeschlagen, die nun auch Beobachtungen mit diesem wesentlich flexiblerem Verfahren erlauben (Bohning et al., 2001; Maniker, Liu, Marks, Moser & Kalnin, 2000; Sucholeiki et al., 2002). Bohning et al. (2001) berichteten aus einer ersten fMRI-Studie mit 9 Patienten VNS-assoziierte BOLD¹⁹-Effekte bilateral für den orbitofrontalen sowie den parieto-occipitalen Cortex und ipsilateral (links) für den Temporalappen, den Hypothalamus und die Amygdala. Liu, Mosier, Kalnin und Marks (2003) gelang kürzlich mittels VNS-getriggelter fMRI der Nachweis, dass Thalamusaktivierungen mit verbesserter Anfallskontrolle assoziiert zu sein scheinen (vgl. Henry et al., 1999). Auch die fMRI-Studie von Narayanan et al. (2002) zeigt neben anderen kortikalen Regionen VNS-spezifische Aktivierungen von Thalamus und Inselrinde. Lomarev et al. (2002) berichten die Ergebnisse einer VNS-getriggerten fMRI-Untersuchung ($N = 6$ Patienten mit Depressionen): Hier zeigt sich, dass eine Erhöhung der Pulsfrequenz von 5 auf 20 Hz eine deutliche Erhöhung der VNS-assoziierten Aktivierungen in den bei Bohning et al. (2001) identifizierten Bereichen bewirkt; außerdem moduliert VNS frequenzabhängig die cerebralen Aktivierungen beim Hören eines Tones. Die mit fMRI nachvollzogene funktionelle Neuroanatomie der VNS passt allerdings weniger gut zu den tatsächlichen strukturellen Verhältnissen als die PET-Befunde.

¹⁹ BOLD = blood oxygenation level dependent. Im fMRI wird das paramagnetische Deoxy-Hämoglobin als noninvasiver Tracer benutzt; die gemessenen Effekte sind daher immer vom Oxygenierungsgrad abhängig und werden daher als BOLD-Effekt bezeichnet.

4.3 Läsionsstudien

4.3.1 Befunde

Walker et al. (1999) konnten im Tierexperiment durch Mikroinjektionen verschiedener Agonisten und Antagonisten zeigen, dass erhöhte GABA- oder reduzierte Glutamat-Transmission im mediocaudalen NTS die Entstehung motorischer limbischer Anfälle (Bicucullin- und PTZ-Epilepsiemodell) wirksam hemmen kann. Der NTS als primäres Projektionsareal afferenter, allgemein-viszeraler Vagusfasern scheint daher an der Vermittlung des antikonvulsiven Effekts beteiligt zu sein; entsprechend wären dann nur Vagusfasern für den antikonvulsiven Effekt relevant, die auf NTS projizieren (GVA-, möglicherweise SVA-Komponente, vgl. 4.1.1).

In einer Läsionsstudie an der Ratte konnten Krahl, Clark, Smith und Browning (1998; als Abstract bereits 1992) zeigen, dass VNS-assozierte antikonvulsive Effekte über den Locus coeruleus (LC) vermittelt werden und entfallen, wenn dieses Kerngebiet in seiner Funktion gestört wird (Lidocain-Injektion: akute Hemmung; 6-Hydroxydopamin-Injektion: chronische Hemmung der NA-Sekretion). Wie oben erwähnt, erhält LC disynaptisch allgemein-viszerale Signale von NTS (1.2.2). Dieser Befund ist kompatibel mit einer Reihe früherer Tierexperimente zu den inhibitorischen Effekten einer elektrischen LC-Stimulation während der experimentellen Epilepsieinduktion (Amygdala-Kindling, Penicillin- und Pentylenetetrazol-Modell: Ferraro et al., 1994; Jimenez-Rivera, Voltura & Weiss, 1987; Libet, Gleason, Wright & Feinstein, 1977; Neumann, 1986; Weiss, Lewis, Jimenez-Rivera, Vigil & Corcoran, 1990). Bei zwei Patienten erbrachte eine Pilotstudie Hinweise auf die antikonvulsive Wirksamkeit einer elektrischen LC-Stimulation; das Konzept ist aber offensichtlich später nicht weiterverfolgt worden (Faber & Vladyka, 1983; Feinstein, Gleason & Libet, 1989).

Zagon und Kemeny (2000) fanden im Tierversuch bei niedrigen, nicht jedoch bei höheren Stimulationsintensitäten (Typ-A-Faser-Aktivierung) VNS-assozierte Hyperpolarisationen in parietalen Pyramidenzellen; diese Hyperpolarisationen könnten die Rekrutierbarkeit kortikaler Neurone während eines epileptischen Ereignisses herabsetzen und so die Anfallspropagation hemmen.

4.3.2 Zusammenfassendes Modell

Es ergibt sich zusammenfassend folgendes Modell für den spezifischen antikonvulsiven VNS-Mechanismus, das auch mit den klinischen Beobachtungen sowie den bei Patienten

gemessenen VNS-assozierten hirnhysiologischen Veränderungen kompatibel wäre: VNS stimuliert die GVA-Komponente der afferenten Typ-A-Fasern, die via NTS zum LC projiziert und das zentrale NA-System beeinflusst, vermutlich stimuliert (so auch Schmidt, 2001). In der Folge kommt es zu antikonvulsiv wirksamen Veränderungen im Thalamus sowie in epilepsieassoziierten, vor allem limbischen Regionen, die unter dem Einfluss von NA stehen; die Rekrutierbarkeit kortikaler Neurone vermindert sich. Der Typ-C-Faser-abhängige Mechanismus, der antikonvulsive Effekte des *systemisch applizierten* Noradrenalins vermittelt (Krahl et al., 2000), scheint also nicht identisch zu sein mit dem bei elektrischer Stimulation des Vagus ausgelösten, Typ-A-Faser vermittelten antikonvulsiven Mechanismus. Der gemeinsame Nenner ist, dass bei beiden Interventionen NA als antikonvulsives Agens zentral aktiviert wird; der Unterschied ist, dass der Typ-A-Faser-vermittelte Mechanismus auch bei klinisch erreichbaren niedrigeren Stimulationsintensitäten greift.

In den experimentellen Studien zur antikonvulsiven Wirkung der VNS wird nicht berichtet, dass der Vagus distal des Stimulationsortes blockiert wurde, um periphere (z.B. kardial vermittelte) Effekte der efferenten Stimulationskomponente auszuschließen (vgl. 1.4.3). Sunderam et al. (2001) konnten kürzlich in einem streng kontrollierten Tierexperiment zeigen, dass die von ihnen beobachteten antikonvulsiven Effekte hochamplitudiger VNS im wesentlichen auf periphere, hämodynamische und kardiale Veränderungen infolge der efferenten Stimulation (bei Typ-B- und Typ-C-Faseraktivierung) beruhten. Möglicherweise beruhten auch die von Woodbury und Woodbury (1990) beobachteten akuten antikonvulsiven Effekte auf peripheren, insbesondere kardialen Wirkungen, die in der Tat Typ-B- und Typ-C-Faseraktivierung voraussetzen und bei höherer Stimulation stärker ausgeprägt sein dürften.

4.4 Mögliche Mechanismen psychologischer Effekte

Im Abschnitt 1.3.3 wurde die allgemeine psychophysiologische Funktion des Vagusnerven charakterisiert: Der efferente Vagus der Säugetiere ermöglicht aufgrund einer Annäherung von medullären Kerngebieten für die GVE- und die SVE-Komponente beim Nucleus ambiguus eine optimierte metabolische Steuerung und eine Kopplung von Metabolismus und (emotionalem) Verhalten (z.B. Gesichtsausdruck, Sprechen); der kardiale vagale Tonus gilt als Maß für Homöostase und körperliche sowie psychische Gesundheit (polyva-

gale Theorie; Porges, 1995). Der afferente Vagus, der auch die efferente Vagusaktivität an das ZNS rückkoppelt, erhält über seine Projektionen zum LC/NA-System Einfluss auf die Steuerung von Wachheit (alertness) und emotionaler Befindlichkeit sowie der entsprechenden Reaktionen (Zagon, 2001). Es scheint daher plausibel, dass eine elektrische Manipulation des Vagus spezifische psychologische Effekte zeigen könnte.

Tatsächlich findet sich jedoch eine deutliche Diskrepanz zwischen positiven Erfahrungsberichten aus offenen klinischen Langzeitstudien einschließlich der Cyberonics Patient Registry einerseits und den eher ernüchternden Ergebnissen kontrollierter Studien, in denen psychometrisch valide Maße eingesetzt wurden, andererseits (vgl. Kapitel 3). Da zudem bisher keine Studien zu VNS-assoziierten physiologischen Markern psychotroper VNS-Therapieeffekte bekannt sind, ist es unvermeidbar, dass die folgende Darstellung assoziativ und recht spekulativ erscheint; möglicherweise lassen sich jedoch Anhaltspunkte für sinnvolle zukünftige psychophysiologische Studien zur VNS und ihren Wirkmechanismen finden.

4.4.1 Tierexperimentelle Befunde

Die bereits oben erwähnten, bisher wichtigsten Experimente zu kognitiv-mnestischen Effekten der VNS wurden im Labor der Psychologen Robert A. Jensen und Douglas C. Smith an der Southern Illinois University (Illinois/USA) durch den Doktoranden Kevin B. Clark durchgeführt. Die Arbeitsgruppe untersucht die Frage, warum emotionale Inhalte besser im Gedächtnis gespeichert werden können. Ein wichtiger Aspekt könnte dabei das Gesamterregungsniveau des Organismus (sogenanntes *arousal*, im folgenden als Terminus technicus: Arousal) sein, das in einem umgekehrt U-förmigen Zusammenhang zur kognitiv-mnestischen Leistungsfähigkeit steht (Yerkes & Dodson, 1908; später: Hebb, 1955). Das periphere Erregungsniveau bzw. die Ausschüttung peripherer, stress-assoziiierter Neurohormone könnte dabei als "Markierung" für die Wichtigkeit von zu lernenden Inhalten dienen und die Gedächtnisbildung entsprechend fördern (Cahill, 2000). Verschiedene Substanzen, die u.a. auch bei erhöhtem (emotionalem) Arousal ausgeschüttet werden, die die Blut-Hirn-Schranke aber nicht überschreiten und somit nicht direkt auf das ZNS einwirken können, verbessern - bei Applikation in mittlerer Dosierung während eines Behaltensintervalls - die Lern- und Gedächtnisleistung der Versuchstiere (z.B. Cholecystokinin, Leu-Enkephalin, Substanz P, L-Glucose; Arnedo, Gallo, Agüero & Molina, 1993; Bernstein & Goehler, 1983; Flood, Smith & Morley, 1987; Nogueira, Tomaz & Williams, 1994; Oomura, Sasaki & Li, 1993; Talley, Clayborn, Jewel, McCarty & Gold, 2002;

Tomaz & Nogueira, 1997; Williams & Jensen, 1991, 1993; Review: Jensen, 1996). In einigen der genannten Studien konnte durch Vagotomie oder transiente Blockade des NTS, also dem primären Projektionsort afferenter Vagusfasern, bewiesen werden, dass die entsprechenden Substanzen nur durch vagale Signalweiterleitung im ZNS wirksam werden können. Clark et al. vermuten, dass die elektrische Stimulation des Vagus bei moderater "Dosierung" genau diesen peripheren Mechanismus simuliert und so die lern- und gedächtnisfördernden Effekte peripherer Neuromodulatoren im ZNS auslöst. Die Autoren verweisen darauf, dass bei den gedächtnisfördernden geringen Stimulationsstromstärken nur markhaltige Fasersysteme involviert sind (Typ-A-Fasern), die physiologische Signale der Mechanorezeptoren von Herz und Lunge und damit Informationen über das Niveau des Gesamtstoffwechsels bzw. die derzeitigen metabolischen Anforderungen weiterleiten. Die Assoziation von Vagus, Arousal und Gedächtnis erscheint demnach plausibel.

Der wichtigste Kandidat für den zentralen, gedächtnisfördernden Mechanismus infolge eines durch VNS scheinbar optimierten Arousals ist nach Ansicht der Arbeitsgruppe die afferent durch Typ-A-Faser-Aktivierung vermittelte Stimulation des LC/NA-Systems, d.h. derselbe Mechanismus, der auch die antikonvulsive Wirkung der VNS vermittelt (Krahl et al., 1998, 2001).²⁰ Die naheliegende Tierläsionsstudie mit einer Wiederholung des Lernexperiments an Ratten, deren LC nun transient mit Lidocain blockiert wird, wurde bisher leider nicht durchgeführt, sodass nur indirekte Belege für diese Hypothese vorgelegt werden können. Die gedächtnisfördernde Wirkung von NA ist bereits gut untersucht (Berridge & Waterhouse, 2003). Die direkte elektrische Stimulation des LC kann ebenfalls lernfördernde Wirkungen entfalten, wobei der entscheidende Wirkmechanismus in einer Optimierung der peripheren Stressreaktion angesichts neuer Situationen oder Stimuli zu bestehen scheint (Volley et al., 1991). Wichtige höhere, gedächtnisassoziierte Strukturen, wie z.B. die Stria terminalis, werden mit NA-vermittelten Gedächtniseffekten in Verbindung gebracht (Liang & McGaugh, 1983; Torras-Garcia, Costa-Miserachs, Portell-Cortes & Morgado-Bernal, 1998).²¹

²⁰ Auf der Internetseite der Arbeitsgruppe wird auch noch über unpublizierte Daten berichtet, nach denen im Tierexperiment Veränderungen der Hippocampus-Aktivität unter VNS nachgewiesen werden konnten.

²¹ VNS kann umgekehrt auch Signale an lern- und gedächtnisrelevante Strukturen des ZNS senden kann, die mit sympathikoton vermittelten peripheren Aktivitätserhöhungen (emotionalen Reaktionen) inkompatibel sind. Insofern z.B. während einer aversiven Konditionierungsaufgabe die sympathikotonen physiologischen Effekte als Marker benutzt werden, kann die Lernleistung durch VNS nachhaltig reduziert werden (Corwin & Slaughter, 1979).

4.4.2 Leistungsveränderungen bei Patienten

Bis heute existiert bezüglich der physiologischen Grundlagen möglicher kognitiver Effekte der VNS bei Patienten noch kein klares Bild: Experimentelle PET- und SPECT-Studien zeigen VNS-assoziierte bilaterale metabolische Veränderungen des Thalamus, der in nahezu alle kognitiv-mnestischen Leistungen eingebunden ist. VNS-assoziierte Hippocampusaktivierungen oder -deaktivierungen könnten an Gedächtniseffekten beteiligt sein (Barnes et al., 2003; Henry et al., 1998; van Laere et al., 2001); Olejniczak et al. (2001) hatten zudem VNS-assoziierte EEG-Veränderungen im Hippocampus nachweisen können. In den bisher vorliegenden fMRI-Studien wurden - neben anderen bilateralen kortikalen sowie bi- und ipsilateralen subkortikalen Aktivierungen - VNS-assoziierte Aktivierungen im linken Temporallappen und in der linken Amygdala gemessen, die möglicherweise mit verbalen Gedächtniseffekten assoziiert sein könnten (Bohning et al., 2001; Lomarev et al., 2002); Ko et al. (1999) fanden in einer kleinen SPECT-Studie VNS-spezifische Aktivierungen des rechten posterioren Temporallappens.

Tierexperimente und experimentelle Patientenstudien der Clark-Arbeitsgruppe zeigten, dass VNS (ON-Phasen) ausschließlich bei vergleichsweise niedriger Intensität (0.4 bzw. 0.5 mA) die Lernleistung verbessert. Die VNS-Patientenstudie replizierte dabei unter Verwendung desselben Designs auch die Ergebnisse vorangegangener Probandenstudien, bei denen - statt VNS - Muskelanspannung zur Induktion von Arousal eingesetzt wurde (Pressen eines Kraftmessers über 30 Sekunden bei 50-70% der individuellen maximalen Kraft) und bei denen - im Falle einer hinreichend starken motorischen Aktivierung während des Behaltensintervalls - ein adrenerg (sympathikoton) vermittelter positiver Gedächtniseffekt beobachtet wurde (Nielson & Jensen, 1994; Nielson, Radtke & Jensen, 1998). Die kognitiven (zentralen) Effekte niedrigamplitudiger VNS, die Fasern involviert, welche den metabolischen Zustand des Organismus bzw. des kardiopulmonalen Systems an das Gehirn zurückmelden (Typ-A-Fasern), erscheinen daher vergleichbar mit denen einer peripher-physiologischen, muskulär ausgelösten Aktivitätssteigerung. Die theoretische Verankerung der Ergebnisse der VNS-Studie im Umfeld des Konzepts "Arousal" wie sie von Clark et al. (1999) vorgeschlagen wurde, erscheint demnach plausibel: Niedrigamplitudige akute VNS (ON-Phase) kann dem ZNS ein erhöhtes Gesamterregungsniveau bzw. einen erhöhten Energiebedarf signalisieren und dadurch im Gehirn arousalbezogene, lernfördernde Mechanismen aktivieren (z.B. Aktivierung des LC/NA-Systems).

Beim höheren, derzeit klinisch üblichen Stromstärken stellen sich die Verhältnisse anders dar: In Langzeitstudien (Prä-Post-Design) ergaben sich keine Hinweise auf signifikante kognitive, attentionale oder mnestiche Leistungsveränderungen (vgl. 3.3.1). Helmstaedter et al. (2001) fanden in einer experimentellen Studie bei Stromstärken ≥ 1.00 mA reversible VNS-ON-assoziierte figurale Lernleistungseinbußen im Sinne einer Zunahme von Fehlalarmen (d.h. erhöhte Ja-Sage-Tendenz), während die verbalen Lernleistungen unter akuter VNS unverändert erschienen (vgl. 3.4.2). Demnach könne der von Clark et al. (1999) beobachtete "memory boost"-Effekt der VNS (so *Nature Neuroscience* im Januar 1999) unter bestimmten Bedingungen in einen Suppressions- oder Distractionseffekt umgekehrt werden. Dieser materialspezifische Befund ist zunächst nicht durch unspezifische Arousaleffekte erklärbar. Er könnte darauf verweisen, dass VNS lokalisierte oder lateralisierte Funktionsveränderungen in Hirnarealen bewirkt, die mit der Verarbeitung figürlicher Informationen assoziiert sind (z.B. rechter Temporallappen). So projiziert die GSA-Komponente der linkscervikalen VNS "von der linken Larynx" via ipsilateralem Tractus und Ncl. n. trigemini zum kontralateralen Thalamus und schließlich zur rechten Hemisphäre (vgl. 1.2); demnach könnten VNS-bedingte Missempfindungen aus dem laryngealen Bereich, die rechtshemisphärisch verarbeitet werden, leistungsmindernd gewirkt haben (EKP: Hammond et al., 1992b; SPECT: Ko et al., 1996). Nicht hinreichend diskutiert wurde von den Autoren die Tatsache, dass der figurale Ja-/Nein-Rekognitionstest deutlich schwerer war als der verbale Test (vgl. Helmstaedter et al., 2001, Fig. 1: Mittelwert [Hits - False Alarms] in den OFF-Durchgängen = 0; Zufallsniveau bei gegebenem Item-/Distraktorverhältnis = -5). Der Faktor "Material" war demnach mit dem Faktor "Aufgabenschwierigkeit" konfundiert; möglicherweise liegt eine alternative Erklärung für den spezifischen Störeffekt in der größeren Aufgabenschwierigkeit (statt im Materialtyp). Man könnte - ausgehend von der Arousal-Theorie (Clark et al., 1999) - spekulieren, dass die deutlich schwerere Aufgabe kombiniert mit VNS-ON Hyperarousal hervorgerufen und so die figurale Lernleistung gestört hat.

Sind die Befunde und Hypothesen von Clark et al. mit der polyvagalen Theorie von Porges (1995) vereinbar? Wie in Abschnitt 1.3.2 bereits angedeutet, kann man den peripheren Vagotonus nicht als direkte Ursache der mit ihm korrelierten zentralen (kognitiven) Effekte interpretieren; vielmehr wird ein afferenter (vagaler?) Mechanismus benötigt, der Informationen über den peripheren Zustand an das ZNS sendet; hier könnte

VNS unmittelbar ansetzen.²² Hinsichtlich attentionaler und mnestischer Leistungen legt die Porges-Theorie nahe, dass der tonische Vagotonus (d.h. höhere Herzraten-Variabilität bzw. wirksamere "vagale Bremse") mit der generellen Aufmerksamkeitskapazität korreliert ist (DiPietro & Porges, 1991; Linnemeyer & Porges, 1986; Porges, 1992; Richards, 1985). In der Tendenz fanden klinische Prä-Post-Studien zu kardialen Funktionen bei VNS-Patienten leichte Erhöhungen des Vagotonus im Verlaufe der Therapie (vgl. 2.3.4). Die von den Patienten berichtete, aus methodologischer Sicht jedoch anfechtbare subjektive Einschätzung verbesserter Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen (3.1) wäre unter der Annahme der Porges-Theorie mit diesen Beobachtungen vereinbar. Bezüglich konkreter Aufgabensituationen fordert die Porges-Theorie - scheinbar paradox - jedoch eine phasische Reduktion des Vagotonus, d.h. eine Lockerung der vagalen Bremse (Porges, 1992); hierdurch werden gezielt metabolische Reserven für motorische oder kognitive Funktionen - unter genereller vagaler Hemmung irrelevanter (motorischer) Prozesse - freigesetzt. Die psychotropen Arousal-Signale niedrigamplitudiger akuter VNS nach Clark et al. lassen sich problemlos mit einer phasischen Reduktion des Vagotonus verknüpfen - in beiden Fällen kommt es "in den Augen des ZNS" zu einem Anstieg des Erregungsniveaus des Organismus. Unterschiede zwischen beiden Konzepten bestehen nur auf der efferenten Ebene; denn Arousal würde man sich eher als Erhöhung der Herzrate, der Atemfrequenz usw. infolge eines erhöhten Sympathikotonus vorstellen, während eine Steigerung des Stoffwechsels durch Reduktion des Vagotonus nur die Herzratenvariabilität, nicht aber unbedingt die Herzrate betreffen müsste. Hinsichtlich der Afferenzen gibt es keinen Widerspruch zwischen Arousal und Vagotonusmodulation. Möglicherweise erklärt sich die klassische invertierte U-Kurve des Zusammenhangs von Leistung und Arousal (Yerkes & Dodson, 1908), auf die auch Clark et al. (1999) anspielen, dadurch, dass - aufgrund der Verschaltung zentraler Projektionsziele des N. vagus - nur ein vagal vermittelter Erregungsanstieg, der noch aerob realisiert werden kann, leistungsfördernde Effekte hat, während ein weiterer, dann sympathikoton vermittelter und schließlich anaerober Erregungsanstieg im Sinne eines Hyperarousal keine positiven Effekte mehr hervorruft und schließlich die Leistungsfähigkeit sogar hemmt.

²² Alternativ könnten die Zustände der motorischen Steuerungseinheiten des Vagus direkt auch Einflüsse auf kognitive Vorgänge ausüben, sodass der Vagotonus nur ein korrelierendes peripheres Epiphänomen der relevanten zentralen Abläufe wäre.

4.4.3 Befindensveränderungen bei Patienten

Die Hypothesen zu den physiologischen Grundlagen möglicher Befindlichkeitsverbesserungen unter VNS knüpfen bisher nur assoziativ und spekulativ an die bekannte Anatomie und Physiologie des Vagus an (zusammenfassend: George et al., 2000; Goodnick et al., 2001). Die Autoren beziehen sich recht allgemein auf die meist von Epilepsiepatienten gewonnenen Bildgebungsdaten sowie die allgemeinen neuroanatomischen Verhältnisse, die einen Einfluss des Vagus auf die Aktivität in limbischen, d.h. für die emotionale Steuerung relevanten Hirnstrukturen wahrscheinlich erscheinen lassen. Da das primäre Zielgebiet der allgemein-viszeralen Vagusafferenzen, der NTS, auch mono- und disynaptische Projektionen zu den Kerngebieten des noradrenergen (LC) und serotonergen (Ncl. Raphe dorsales) Systems aufweist, erscheint auch ein neurochemisch vermittelter Einfluss auf die Befindlichkeit vorstellbar: Sowohl Serotonin (5-HT) wie auch NA sind in die Steuerung des emotionalen Befindens involviert, und verschiedene Antidepressiva greifen gezielt in diese Systeme ein. Desweiteren wird darauf verwiesen, dass Therapien, die auf das noradrenerge und/oder das serotonerge System einwirken, häufig gleichermaßen antikonvulsive und antidepressive Wirkungen entfalten (Harden, 2002).²³ Vermutlich teilen Epilepsien und Depressionen bestimmte Pathomechanismen (Helmstaedter et al., 2000; Jobe, Dailey & Wernicke, 1999), sodass manche Therapien durch Einwirkung auf diese Mechanismen beide Erkrankungen positiv beeinflussen. Dies könnte aufgrund der Projektionen zu den Ncl. Raphe dorsales sowie zum LC auch für die VNS gelten; die Funktion des LC bzw. des NA bei der Vermittlung der antikonvulsiven Wirkung wurde bereits nachgewiesen (Krahl et al., 1998).

Interessant erscheinen die Daten von Konsman et al. (2000): Das Verhalten während einer Infektion (Rückzug, Lustlosigkeit usw.) erinnert deutlich an das Verhalten während einer Depression. Konsman et al. (2000) konnten in einem Läsionsexperiment am Tier zeigen, dass der intakte Vagus die "depressive" behaviorale Reaktion auf eine Infektion vermittelt, nicht jedoch das Fieber selbst (vgl. auch Szekely et al., 2000). Dieses Beispiel belegt noch einmal die Existenz einer "vagalen Bremse", die durch Hemmung von Verhalten und Stoffwechsel die Energiereserven des Organismus schützt (Porges, 1995).

²³ Eine Studie von Santarelli et al. (2003) zeigt, dass Antidepressiva ihre Effekte nur bei intakter hippocampaler Neurogenese erzielen können. Ein langsamerer Neurogenese-vermittelter Prozess wäre mit den Langzeiteffekten der VNS vereinbar. Clark et al. fanden in einer nichtpublizierten Studie Hippocampusaktivierung bei niedrigen VNS-Intensitäten (Website der Arbeitsgruppe, Southern Illinois University, www.siu.edu).

Die theoretischen Überlegungen von Porges (vgl. Abschnitt 1.3.3, 4.4.2) wurden bisher nicht im Zusammenhang mit den stimmungsaufhellenden Effekten der VNS diskutiert, sind aber möglicherweise wegweisend: Unter der Annahme, dass eine gedrückte Stimmungslage und depressives Verhalten als Ausdruck einer Anergie zu interpretieren sind, ist ein antidepressiver Effekt möglicherweise dadurch erreichbar, dass dem ZNS über den Vagus ein höheres peripheres Aktivitätsniveau "vorgegaukelt" wird. VNS müsste demnach Signale senden, die erhöhten Energiebedarf bzw. ein höheres peripheres Erregungsniveau signalisieren und so zu einer Lockerung der vagalen Bremse beitragen.²⁴ Die VNS-Experimente von Clark et al. im Umfeld der psychophysiologischen Arousal-Forschung zeigen, dass niedrigamplitudige VNS genau diesen Effekt erzielt: VNS mit 0.4 bzw. 0.5 mA täuscht dem ZNS eine periphere Aktivitätssteigerung vor, die einer noch aeroben Anstrengung der Hand- und Armmuskulatur bei 30-50% der maximalen Kraft entspricht; mit höheren Stimulationsströmen wird dieser Effekt nicht erzielt. Schwierig einzuschätzen ist die Frage, inwiefern sich künstliche phasische Manipulationen des vagal signalisierten Arousal dauerhaft auf den Vagotonus bzw. das tonische Arousal und dann auf die Befindlichkeit sowie die kognitive Leistungsfähigkeit insgesamt auswirken.

In Bezug auf die vermutete anxiolytische Wirkung der VNS ist ein anderes Rationale denkbar: Hier könnte eine tonische Verstärkung der vagalen Bremse (efferenter Anteil der VNS) die peripher-physiologischen Äußerungen der Furcht reduzieren. VNS müsste dann dahingehend optimiert werden, dass es pathologisch erhöhte periphere Stresssignale an das ZNS (efferent orthodrom oder afferent antidrom) hemmt; möglicherweise müssten hierfür die Elektrodenpositionen vertauscht werden, um einen anodalen Block zu vermeiden.

4.5 Ausblick

Der klinische Einsatz der VNS wird bis heute von der Maxime geleitet, dass die Stromstärke der entscheidende Behandlungsfaktor sei und dass nur höhere Ströme ≥ 0.75 mA überhaupt eine therapeutische Wirkung erzielen können (so auch bei Clark et al., 1999). Man erkennt unschwer den Einfluss der klassischen tierexperimentellen Studien von Woodbury und Woodbury (1990), die aufgrund elektrophysiologischer Daten davon ausgingen, dass für einen substanziellen antikonvulsiven Effekt eine Typ-C-Faser-

²⁴ In mehreren Studien wurde der antidepressive Effekt eines leichten Lauftrainings im Stoffwechselgrenzbereich "aerob-anaerob" beschrieben, durch das letztlich die Vagusfunktionalität - d.h. Koordination von

Aktivierung erforderlich sei. Aber es zeigt sich hier auch ein offensichtlich weit verbreitetes Missverständnis in Bezug auf die HIGH-Bedingung bei den kontrollierten Studien; denn hier wurde ja gerade nicht die Stromstärke variiert, sondern Pulsfrequenz, Stimulationsdauer und Stimulationshäufigkeit (ON-/OFF-Zeiten).

Tatsächlich zeigen experimentelle Patientenstudien, dass Typ-C-Faser-Aktivierung auch mit den höchsten noch tolerablen Stromstärken bei Patienten unerreichbar ist (Binks et al., 2001). Die klinischen Beobachtungen und Therapieergebnisse sind kompatibel mit neueren tierexperimentellen Arbeiten aus der Arbeitsgruppe von Krahl, nach denen der antikonvulsive Effekt auch Typ-A-Faser-vermittelt auftreten kann und vermutlich auf einer Aktivierung primär des NTS und sekundär des LC sowie des mit ihm verbundenen noradrenergen Systems beruht (vgl. 4.3.2); genau dieses sekundäre Zielgebiet afferenter Vagusprojektionen wurde in einem früheren anatomischen Übersichtsartikel zur VNS jedoch nicht erwähnt (Rutecki, 1990).

Die Hypothese eines durch das LC/NA-System zentral vermittelten antikonvulsiven VNS-Effekts bietet auch einen Anknüpfungspunkt für die Erklärung möglicher psychotroper Effekte: VNS täuscht dem ZNS den Zustand eines optimal erhöhten peripheren Arousal (Clark et al., 1999) bzw. eines erhöhten Stoffwechselbedarfs zur Lockerung der vagalen Bremse (Porges, 1995) vor und könnte so die mit einem optimierten Vagotonus assoziierten günstigen somatischen und psychischen Wirkungen hervorrufen. Die im Abschnitt 4.3.3 vorgestellten Studien von Clark et al. zeigten - bei Mensch und Tier -, dass eine maximale Wirkung der VNS auf die Gedächtnisleistung nur bei vergleichsweise niedrigen Stromstärken erreicht werden kann (0.5 mA). Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass der LC gerade durch niedrigamplitudige VNS optimal aktiviert werden kann; diese werden bisher aber während des klinischen Ramp-up rasch durchlaufen und letztlich kaum eingesetzt.

Trotz fehlender definitiver Wirksamkeitsnachweise aus psychologischen Studien mit Epilepsiepatienten wurden bereits klinische VNS-Studien im Bereich Depression und M. Alzheimer mit den üblichen Stimulationsparametern durchgeführt; dies könnte sich als verfrüht erweisen. Denn die Beobachtungen von Clark et al. legen folgende Hypothese nahe: Zu hohe Stromstärken (≥ 0.75 mA) verhindern möglicherweise bisher eine optimale Wirkung der VNS auf das ZNS; eine Absenkung auf niedrigere Stromstärken (0.5 mA), bei denen eine Aktivierung des LC/NA-Systems wahrscheinlich ist, könnte die Effektivität

Stoffwechsel, Atmung und Herzrate - optimiert wird (z.B. Dimeo, 2001).

der VNS in Bezug auf die Anfallssituation, die kognitiv-mnestische Leistungsfähigkeit und die emotionale Befindlichkeit möglicherweise erhöhen. Für eine Überprüfung dieser Hypothese sprechen die bisher nicht optimalen Therapieergebnisse, die geringeren Nebenwirkungen bei geringeren Stromstärken (z.B. Heiserkeit) sowie niedrigere Kosten (weniger Wiedervorstellungstermine im Ramp-up, längere Batterielaufzeiten des Puls-generators). Eine Studie zur niedrigamplitudigen VNS befindet sich an der Klinik für Epileptologie Bonn derzeit in Vorbereitung.

5 Fragestellungen

Die kognitiven Effekte der akuten VNS werden in der hier vorgelegten Arbeit in den Funktionsbereichen Aufmerksamkeit und Gedächtnis untersucht. Diese Auswahl erfolgte paradigmatisch²⁵: Attentionale VNS-Effekte sollten untersucht sein, um mögliche VNS-Effekte in anderen "höheren" kognitiven Funktionen überhaupt in ihrer Spezifität beurteilen zu können. Die Untersuchung mnestischer Effekte knüpft an die früheren experimentellen Patientenstudien zur akuten VNS an (vgl. 3.4; Clark et al., 1999; Helmstaedter et al., 2001). Aufgaben und Material sollen für beide Funktionsbereiche so gewählt werden, dass im Falle des Nachweises von Effekten differenziertere Aussagen über die cerebrale Lokalisation bzw. Lateralisation der von der VNS beeinflussten Hirnareale möglich sind. Die Grundfrage lautet:

- *Beeinflusst die akute elektrische Stimulation des cervikalen Stamms des linken N. vagus kognitiv-mnestische Leistungen?(Grundfrage)*

Wie oben ausgeführt, verfügen die afferenten Vagusfasern über sekundäre und tertiäre Projektionen in kortikale und subkortikale Regionen, die an kognitiv-mnestischen Leistungen beteiligt sind (vgl. 1.2; 4.2). Durch den experimentell-neuropsychologischen Nachweis stimulationsassoziiierter akuter kognitiver Effekte ließe sich der spezifische Einfluss des Inputs aus dem vegetativen Nervensystem auf die sogenannte "höhere" Signalverarbeitung und mithin die Integrität des gesamten Nervensystems aufzeigen.

Die Grundfrage wird am Beispiel von Aufmerksamkeitsleistungen und Gedächtnisleistungen in zwei Studien näher untersucht.

5.1 Vagusnerv-Stimulation und Aufmerksamkeit (Studie 1)

- *Beeinflusst akute VNS die Reaktionsgeschwindigkeit und -qualität? (F1.0)*

Unter Reaktionsgeschwindigkeit ist hier die Dauer des gesamten Informationsverarbeitungsprozesses zu verstehen, von der Wahrnehmung des Reizes über die Verarbeitung und Reaktionsauswahl bis zur erfolgten motorischen Reaktion mit der Hand. Bildgebende Studien stimmen darin überein, dass VNS die metabolische Aktivität des

²⁵ Es wäre sicher sehr interessant, in Forsetzungsstudien auch andere Funktionsbereiche zu untersuchen und so nach und nach zu einem funktionell-neuropsychologischen cerebralem Mapping akuter VNS-Effekte zu gelangen.

Thalamus - meist bilateral - verändert (vgl. 4.2.3); einzelne spezifische Kerngebiete des Thalamus sind sowohl an der sensorischen wie auch motorischen Reizverarbeitung beteiligt. Die GSA-Komponente des Vagus, die von der Larynx her projiziert und durch VNS aktiviert wird, ruft rechtshemisphärisch ein somatisch-evoziertes Potential hervor (4.2.1). Der Nachweis einer Veränderung von Reaktionslatenz oder Reaktionsqualität (Fehlerquote) unter VNS könnte daher als Hinweis auf eine veränderte thalamische oder kortikale Signalverarbeitung gedeutet werden.

- *Ist der Einfluss akuter VNS auf die Reaktionen abhängig von bestimmten Parametern der elektrischen Stimulation (Stromstärke, Pulsweite, Pulsfrequenz)? (F1.1)*

Aufgrund der komplexen Voraussetzungen für die Erregung peripherer Nerven und für die Weiterleitung des Signals über synaptische Kontakte wird eine spezifische Veränderung der cerebralen Signalverarbeitung möglicherweise nur unter ganz bestimmten elektrischen Stimulationsbedingungen erzielt (vgl. 1.4; 3.4.1). Auch die Effektrichtung (Faszilitation vs. Inhibition der Reaktionen) könnte von den jeweiligen Stimulationsbedingungen abhängen. Denkbar wäre im Sinne der Hypothese einer Simulation mittlerer Arousal-Zustände durch niedrig-dosierte VNS nach Clark et al. (1999) (vgl. 4.4), dass Effekte eher bei relativ geringen Stromstärken (ca. 0.5 mA) auftreten.

- *Ist der Einfluss akuter VNS auf die Reaktionen abhängig von der Reiz-/ Reaktionsrichtung? (F1.2)*

Ausgehend von einem die tatsächliche funktionelle Neuroanatomie grob vereinfachenden neuropsychologischen Modell der vollständig gekreuzten Verarbeitung lateralisiert dargebotener visueller Reize einerseits und der vollständig gekreuzten Steuerung handmotorischer Reaktionen andererseits (Abb. 15), soll eine Wahlreaktionsaufgabe so gestaltet werden, dass die möglichen Effekte der VNS getrennt für die linke (Darbietung im rechten Gesichtsfeld, Reaktion rechte Hand) und rechte Hirnhemisphäre (Darbietung im linken Gesichtsfeld, Reaktion linke Hand) erfasst werden können. Da die GSA-Komponenten des VNS-Signals ipsilateral auf den Tractus und Ncl. n. trigemini und dann zum kontralateralen Thalamus projiziert (vgl. 1.2.2) - im Unterschied zur GVA-Komponente, die gleich bilateral zum NTS projiziert -, ist vorstellbar, dass attentionale VNS-Effekte lateralisiert, d.h. nur in einer bestimmten Reiz-/Reaktionsrichtung beobachtet werden können.

- *Wird der Einfluss akuter VNS auf die Reaktionen durch Persönlichkeitsmerkmale moduliert? (F1.3)*

Es ist vorstellbar, dass soziodemographische, klinische oder (neuro-)psychologische Persönlichkeitsvariablen wie Geschlecht, Testalter, Erkrankungsdauer, VNS-Behandlungsdauer, Händigkeit, allgemeines neuropsychologisches Leistungsniveau usw. die Interaktion zwischen akuter VNS und Reaktionsfähigkeit beeinflussen.

Möglicherweise bestehen komplexe Interaktionen zwischen den genannten Einflussfaktoren (F1.1-1.3).

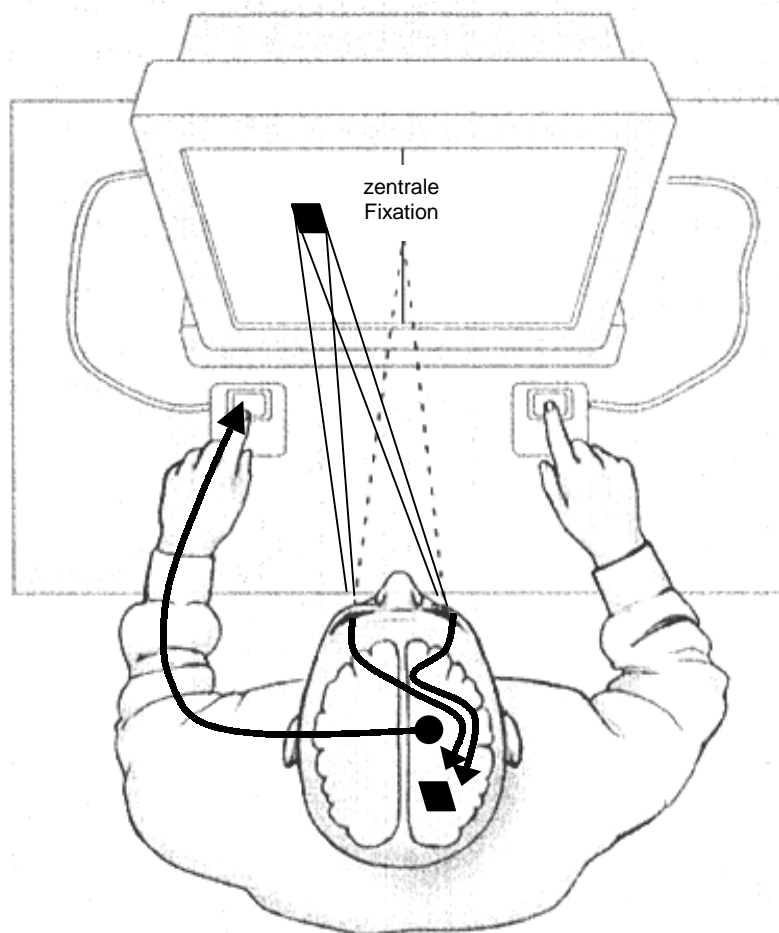


Abbildung 15. Lateralisierte Messung der Reaktionslatenzen beider Hemisphären.

5.2 Vagusnerv-Stimulation und Lernen/Gedächtnis (Studie 2)

- *Beeinflusst akute VNS die Lern- und Gedächtnisfunktionen? (F2.0)*

Hier sollen in erster Linie primäre Lern- und Gedächtnisfunktionen wie Erwerb, freier Abruf nach Verzögerung sowie Wiedererkennen im Vordergrund stehen. In verschiedenen gedächtnisassoziierten Hirnstrukturen (z.B. der Schläfenlappen) konnten VNS-spezifische hirnpfysiologische Effekte nachgewiesen werden (vgl. 4.2.3; 4.4).

Der Nachweis eines spezifischen Einflusses der VNS könnte sich in einem Dosis-Effekt-Zusammenhang oder auch in differentiellen Auswirkungen des Zeitpunktes einer akuten VNS-ON-Phase während des Ablaufs einer Lern- und Gedächtnisaufgabe manifestieren:

- *Beeinflusst der Zeitpunkt, zu dem während einer Lern- und Gedächtnisaufgabe eine akute VNS-ON-Phase appliziert wird, in differentieller Weise die Lern- und Gedächtnisleistung? (F2.1)*

Eine Homogenisierung der bisher widersprüchlichen experimentellen Befunde wäre möglich, wenn akute VNS während eines Behaltensintervalls die Lern- und Gedächtnisleistung erhöht (Clark et al.), VNS während der Darbietung des Lernmaterials jedoch die Leistungen nicht verbessert oder sogar stört (Helmstaedter et al.). Diese Frage steht in Zusammenhang mit Studie 1, denn leistungsbeeinträchtigende attentionalen Effekte könnten sich bereits bei der Reizverarbeitung auswirken.

- *Besteht ein Zusammenhang zwischen Stimulationsparametern, insbesondere der Stromstärke, und VNS-assoziierten Lern- und Gedächtniseffekten? (F2.2)*

Auch diese Frage zielt auf eine mögliche Homogenisierung der bisher widersprüchlichen Befunde von Clark et al. (1999), die leistungsfördernde Effekte nur bei niedrigen Stromstärken (0.5 mA) beobachteten, und Helmstaedter et al. (2001), die bei klinisch üblichen Stromstärken (≥ 1.00 mA) Hinweise auf VNS-assoziierte Gedächtnisstörungen fanden. Auch die Rolle anderer Stimulationsparameter soll untersucht werden.

- *Existieren materialspezifische Effekte der akuten VNS auf die Lern- und Gedächtnisleistung? (F2.3)*

Clark et al. (1999) fanden Verbesserungen der verbalen Rekognitionsleistung, während Helmstaedter et al. (2001) eine Beeinträchtigung des figuralen Wiedererkennens berichteten. Da diese beiden Materialtypen im Gehirn deutlich lateralisiert verarbeitet werden (zumeist verbal/linke, figural/rechte Hemisphäre) und einzelne Komponenten der linkscervikalen VNS (GSA-Komponente von linker Larynx via ipsilateralem Tractus und Ncl. n. trigemini und kontralateralem Thalamus) lateralisiert in die rechte Hemisphäre projizieren (vgl. 4.2.1), könnte akute VNS lateralisierte Effekte induzieren, die sich auf verschiedene Materialtypen differentiell auswirken. Alternativ sollten jedoch auch mögliche Effekte unterschiedlicher Aufgabenschwierigkeiten berücksichtigt werden, da figurale Lerntests häufig schwerer sind als verbale (so auch bei Helmstaedter et al., 2001).

- *Wirkt sich die Behandlungsdauer auf VNS-assoziierte Gedächtniseffekte aus? (F2.4)*

Clark et al. (1999) fanden Verbesserungen der verbalen Rekognitionsleistung bei Patienten in der Ramp-up-Phase, während Helmstaedter et al. (2001) Patienten untersuchten, die seit Monaten an die VNS gewöhnt waren. Die Behandlungsdauer könnte zur Aufklärung der bisher widersprüchlichen Befunde beitragen.

Möglicherweise bestehen bezüglich VNS-assoziiertes Lern- und Gedächtniseffekte komplexe Interaktionen mit dem Applikationszeitpunkt, den VNS-Stimulationsparametern, dem Materialtyp und der Aufgabenschwierigkeit sowie der Behandlungsdauer (F2.1-4).

6 Methoden

Neben der invasiven kortikalen Elektrostimulation und der transkraniellen Magnetstimulation bietet die VNS als zugelassenes Therapieverfahren die einzigartige Gelegenheit zu einer ethisch unbedenklichen, kontrollierten Beeinflussung des menschlichen Nervensystems. Die hier vorgelegten Untersuchungen sind damit im engen Sinne "experimentell-neuropsychologisch", da hier neuronale Funktionen (als unabhängige Variable, UV) gezielt elektrophysiologisch manipuliert und psychologische Effekte dieser Manipulation (als abhängige Variable, AV) geprüft werden können.²⁶ Frühe Tierexperimente zur elektrischen Stimulation des Vagusnerven können nun erstmals am Menschen nachvollzogen und dabei auch auf typisch menschliche Funktionen (z.B. verbales Gedächtnis) ausgedehnt werden.

Eine methodische Herausforderung besteht darin, die Kontrolle über den Aktivitätszustand des VNSS mit möglichst geringem technischem Aufwand und zudem so zu gestalten, dass der Proband darüber nicht informiert ist. Die hier erstmals beschriebene methodische Grundidee für beide durchgeführten Studien besteht darin, das VNSS über die jeweiligen Startzeiten (d.h. ohne Hardware-Kopplung) mit dem Stimulationsrechner zu synchronisieren, sodass die Steuerung des Versuchsablaufs bzw. die Reaktionserfassung in Abhängigkeit von dem jeweiligen Aktivitätszustand des VNSS (ON vs. OFF) erfolgen kann. Die technische Voraussetzung für diese virtuelle Kopplung ist gegeben, da die zeitlichen Verhältnisse der Pulserzeugung exakt bekannt sind (vgl. 2.1.3). Im folgenden Kapitel werden zunächst das Design (6.1) sowie die in beiden Studien eingesetzten Messverfahren und Maße (6.2) beschrieben. Nach einer Beschreibung der in die beiden Studien eingeschlossenen Patientenstichprobe (6.3) wird die genaue Vorgehensweise zur experimentellen Kontrolle des VNSS-Zustandes erläutert (6.4). Abschließend werden die Verfahren für die statistische Analyse der erhobenen Daten erläutert (6.5).

²⁶ In der klinischen Neuropsychologie haben Experimente üblicherweise nur quasi-experimentellen Status, da die Zuweisung zu Patienten- und Kontrollgruppe nicht kontrolliert werden kann. Mit Hilfe von EKP- und Bildgebungsstudien können dagegen zwar korrelative Zusammenhänge zwischen kognitiver Stimulation und physiologischer Erregung in bestimmten Arealen, nicht jedoch kausale Zusammenhänge nachgewiesen werden, d.h. es bleibt unklar, ob die erhöhte physiologische Aktivierung letztlich nicht nur ein Epiphänomen der eigentlich zugrundeliegenden Vorgänge darstellt. Dies lässt sich nur prüfen, wenn man experimentelle Kontrolle über die kritischen physiologischen Vorgänge gewinnt (Stimulation, Läsion).

6.1 Studiendesign

Für die Bearbeitung der verschiedenen Fragestellungen wäre ein Messwiederholungsdesign wünschenswert, bei dem eine hinreichend große Anzahl von VNS-Patienten entsprechend des klinischen Behandlungsplans verschiedene Stimulationsstärken durchlaufen und auf jeder Stufe erneut getestet werden (vgl. Clark et al., 1999; hier allerdings nur kleine Stichprobe, $N = 10$).

Ein solches Design ließ sich jedoch unter den tatsächlichen Bedingungen in der Klinik und Poliklinik für Epileptologie der Universität Bonn aus verschiedenen Gründen nicht realisieren: Zum einen verläuft die Behandlung mit VNS keinesfalls so systematisch, dass ein schrittweises Vorgehen bei einer ausreichenden Anzahl von Patienten sichergestellt werden könnte; denn tatsächlich kommt es während des Ramp-up z.B. aufgrund von Ineffizienz oder Nebenwirkungen zu Sprüngen in den Stimulationsparametern (Stimulationsstärke, ON-/OFF-Zeiten). Da zudem die Wiedervorstellungsintervalle der Patienten nach der Ramp-up-Phase immer länger werden und immer wieder einmal einzelne Testungen zum erforderlichen Zeitpunkt aus organisatorischen Gründen nicht durchführbar sind, hätte die Rekrutierung der Stichprobe bei einem messwiederholten Design insgesamt zuviel Zeit in Anspruch genommen. Daher wurde ein Design gewählt, in dem a. Patienten unter StCyc und AmCyc eingeschlossen werden können, b. jeder Patient in einem einzelnen Test in beiden neuropsychologischen Funktionsbereichen getestet wird und c. bei dem durch den Versuchsleiter keine Veränderungen an dem VNSS vorgenommen werden müssen. Auch unter diesen Vorgaben dauerte die Datenerhebung noch insgesamt 1,5 Jahre.

Da aufgrund unterschiedlicher Stimulationszyklen bestimmte Anpassungen im Testablauf erforderlich wurden (vgl. unten), werden die Daten aus den beiden verschiedenen Stimulationszyklusgruppen (StCyc vs. AmCyc) zunächst jeweils getrennt ausgewertet. Dennoch werden beide Teilgruppen so weitgehend parallel geführt wie möglich, um eine Aggregation zumindest einiger Daten und damit eine Erhöhung der Power der statistischen Tests zu ermöglichen.

6.1.1 Aufmerksamkeit (Studie 1)

Für die Prüfung von VNS-Effekten auf die Aufmerksamkeitsleistungen wurde ein zweifaktorielles varianzanalytisches Design mit zwei messwiederholten Faktoren realisiert. "Akuter Zustand des VNSS" (ON vs. OFF) entspricht dem jeweils aktuellen Stimulationsstatus des VNSS zum Zeitpunkt einer Reaktion; die experimentelle Variation beruht hier

auf der periodischen Arbeitsweise des Gerätes, bei der sich Stimulationsphasen und -pausen abwechseln. Der zweite Faktor "Reaktionsrichtung" (links versus rechts) ergibt sich aus der vorgegebenen Reaktionsaufgabe und bezeichnet die Richtung einer erfolgten Reaktion (linke bzw. rechte Reaktionstaste bei links- bzw. rechtsseitiger Reizdarbietung).

6.1.2 Gedächtnis (Studie 2)

Neben den oben genannten klinisch-praktischen Problemen stellt sich einem "optimalen" messwiederholten Design im Bereich der Gedächtnisleistungen zusätzlich das Problem der Reihenfolge-Effekte entgegen: Zu jedem Lern-Test-Durchgang können immer nur einmal und nur unter einer bestimmten VNS-Bedingung die Leistungsmaße erhoben werden. Bei wiederholter Testung unter verschiedenen VNS-Bedingungen müsste die Testreihenfolge als zusätzlicher Gruppenfaktor berücksichtigt und vollständig ausbalanciert werden. Dies ist aufgrund der geringen Patientenzahlen jedoch prinzipiell nicht möglich.

Daher wurde für die Überprüfung des Einflusses der akuten VNS auf die Lern- und Gedächtnisleistungen ein zweifaktorielles varianzanalytisches Design mit einem Gruppenfaktor und einem messwiederholten Faktor gewählt. Der messwiederholte Faktor ist das Lernmaterial mit den beiden Stufen "verbal" (Wortlistenlernen) und "figural" (Musterlistenlernen). Der Gruppenfaktor "Taktung VNS" umfasst zwei Stufen: Entsprechend der Fragestellung soll die Lernleistung bei akuter VNS während der Darbietung des Lernmaterials verglichen werden mit der Lernleistung bei akuter VNS während des Behaltensintervalls im Anschluss an die Darbietung. Um Effekte zufälliger Gruppenunterschiede in der globalen (materialunabhängigen) Gedächtnisleistung zwischen beiden Patientengruppen zu minimieren, werden die Patienten zwei Bedingungen in einem gekreuzten Design randomisiert zugeordnet: Unter der Bedingung "vBfD" werden die Patienten im Verbalteil des Tests (v) während des Behaltensintervalls (B) und im Figuralteil (f) während der Darbietung des Materials (D) stimuliert. Unter der Bedingung "vDfB" werden die Patienten umgekehrt im Verbalteil (v) während der Darbietung der Wörter (D) und im Figuralteil (f) während des Behaltensintervalls (B) nach der Darbietung der Muster stimuliert. Diese Vorgehensweise ermöglicht eine Prüfung von VNS-Effekten auf Informationsaufnahme (Darbietung) und Behalten im Sinne eines Interaktionseffektes zwischen Gruppenfaktor "Taktung" und Messwiederholungsfaktor "Material".

6.1.3 Kontrollgruppe?

Während die Patienten in der Aufmerksamkeitsstudie, bei der der experimentelle Faktor VNS ON vs. OFF innerhalb des Subjekts variiert wird, ihre eigenen Kontrollen sind, realisiert in der Gedächtnisstudie jeder Patient nur eine Versuchsbedingung. Wie kann hier die Spezifität eines eventuellen VNS-Effektes nachgewiesen werden?

Es wurde bereits bei der Darstellung der antikonvulsiven Effekte der VNS darauf hingewiesen, dass die Konstruktion einer geeigneten Kontrollbedingung, die ja auf die Sicherung der Spezifität beobachteter Effekte abzielt, äußerst problematisch ist, da sehr viele Faktoren relevant sind: Außer dem Alter, dem Geschlecht und der Anfalls- bzw. Erkrankungssituation müsste das neuropsychologische Leistungsniveau und möglicherweise auch die Tatsache eines implantierten Gerätes selbst berücksichtigt werden. Ferner müsste man sich entscheiden, ob man VNS gegen die Bedingung "keine Stimulation" oder gegen eine andersartige, ähnliche Stimulation (z.B. Applikation eines schwachen elektrischen Reizes auf der Haut im linken Halsbereich statt auf den Vagusnerv) vergleichen will. Verwendet man eine andersartige Stimulation, müsste man wiederum die subjektive Intensität der stimulationsassoziierten Empfindungen berücksichtigen.

Die Überlegungen führen zu folgender Schlussfolgerung: Gegen jede mögliche Kontrollgruppe könnten Einwände erhoben werden, die erneut die Spezifität der Effekte in Frage stellen würden, da nicht alle potentiell relevanten Faktoren gematcht werden können. Dies gilt insbesondere für kleine Stichproben in quasi-experimentellen Designs ohne Randomisierung. Es wird hier daher auf eine Kontrollgruppe verzichtet. In beiden Studien wird stattdessen durch teilweise gekreuzte Gruppenfaktoren (Gedächtnis: Taktung der VNS, Material) oder intraindividuelle Variation (Aufmerksamkeit: ON vs. OFF) die Möglichkeit eines Spezifitätsnachweises eröffnet. Greifen diese Faktoren jedoch nicht, könnte ein möglicher unspezifischer VNS-Effekt nur in weniger überzeugender Weise durch eine Dosis-Effekt-Korrelation aufgezeigt werden.

6.2 Messverfahren und Maße

Im Rahmen einer kurzen Anamnese wurden zunächst das Bildungsniveau (Ausbildungsjahre im Anschluss an die Schulpflichtjahren) sowie die subjektiv erlebten Wirkungen der VNS auf die Anfallssituation und die persönliche emotionale Befindlichkeit (4-stufige Skala: verschlechtert, unverändert, verbessert, stark verbessert) erfragt. Vor der eigentli-

chen computergestützten Untersuchung wurde bei allen Patienten das Niveau der Aufmerksamkeitsleistungen mit dem d2-Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (d2; Brickenkamp, 1981) bestimmt (Maße: Rohwert Gesamtzahl, Rohwert Fehler, altersnormierter Standardwert für fehlerkorrigierte Gesamtzahl). Im Anschluss an die Computertesting wurde mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Form B (MWT-B; Lehrl, 1989) ein Schätzmaß für die verbale Intelligenz erhoben (Maße: Rohwert, Intelligenzquotient).

Der eigentliche computergestützte Test wurde vom Verfasser dieser Arbeit in Turbo-Pascal programmiert (Turbo Pascal 7.0, ca. 3.500 Programmzeilen; Betriebssystem: MS-DOS Bereich von MS-Windows 95 [4.00.1111], Windows nicht aktiviert; PC: Pentium MMX, 200MHz, 32 MByte RAM). Bei der Untersuchung saß der Patient zentriert vor einem 15"-Computermonitor (Monitorauflösung: 640 x 480 Pixel; Abstand: ca. 0,75 m). Die Lichtverhältnisse wurden durch leichte Abdunkelung mittels Jalousien weitgehend konstant gehalten.

Die Gesamttestlänge inklusive der genannten Kurzanamnese und Vortests betrug ca. 1 Stunde (StCyc) bzw. 45 Minuten (AmCyc) und lag damit am oberen Limit des den ambulanten Patienten und der Poliklinik organisatorisch zumutbaren Zeitaufwands.

6.2.1 Aufmerksamkeit (Studie 1)

Der Patient wurde aufgefordert, die Zeigefinger an die linke bzw. die rechte Pfeiltaste im Pfeiltastenfeld der PC-Tastatur zu legen; diese Tasten waren zusätzlich markiert und lagen zentriert vor Proband und Monitor. Die Aufgabe bestand darin, einen kleinen rotierenden rotgelben Kreis in der Bildmitte zu fixieren und immer dann, wenn ein weißes Quadrat einige Zentimeter links davon aufblinkte, die linke Pfeiltaste zu drücken, bzw. umgekehrt, wenn es rechts davon aufblinkte, die rechte Pfeiltaste zu drücken (seitengleiche Reaktion). Die Reaktion sollte dabei so schnell wie möglich erfolgen. Der Fixationskreis stoppte seine Rotation bei Reizdarbietung und rotierte erst wieder nach erfolgter Reaktion. Die Aufgabe wurde während der Instruktion zweimal demonstriert.

Eine Kontrolle der zentralen Fixierung oder gar eine mittels EOG fixationsgetriggerte Darbietung der Target-Items konnte nicht durchgeführt werden; jedoch erkannten die Patienten in der Regel selbst, dass eine zentrale Fixierung die Aufgabe insgesamt erleichterte, weil die Reizdarbietung zufällig links oder rechts erfolgte und eine Blickbewegung zum Reiz hin nicht erforderlich war. Der Fixationskreis lenkte außerdem durch die Rotation den Blick auf sich.

Die Taktung des gesamten Testablaufs erfolgte abhängig vom Zustand des VNSS und wurde in erster Linie an die Bedingungen bei Patienten unter AmCyc mit 1 ON-Periode (6.83 s) und 5 OFF-Perioden (34.1 s) angepasst (vgl. 6.4.1). Nach einem Übungstrial wurden insgesamt 4 Testblöcke mit jeweils 5 Trials dargeboten. Jedes Trial dauerte 4 Perioden (27.31 s) gefolgt von 1 Periode (6.83 s) Pause (Trialgesamtlänge: 5 Perioden, i.U. zu einem AmCyc von 6 Perioden). Jedem Block folgte eine Pause in der Länge eines American Cylce (40.96 s). Während der Pausen wurde auf dem Monitor ein ruhig bewegter visueller Reiz dargeboten. Die Probanden wurden aufgefordert sich zu entspannen. Die Fortsetzung der Testung wurde rechtzeitig angekündigt.

Innerhalb der Trials erfolgte die Reizdarbietung reaktionsabhängig, wobei das Interstimulus-Intervall [Reaktion - neues Item] zufällig zwischen 700 und 1500 ms schwankte; frühzeitige Tastendrucke vor Erscheinen des Target-Items führten zu einem Neustart dieses Intervalls. Die absolute Anzahl von Reaktionen (auch in den verschiedenen Bedingungen) konnte demnach von Patient zu Patient je nach Reaktionsgeschwindigkeit und Anzahl verfrühter Reaktionen verschieden sein und lag pro Testblock bei etwa 100 Reaktionen. Eine Reaktion musste innerhalb von 2000 ms nach Reizdarbietung erfolgen; danach wurde die Reaktion als fehlerhaft gewertet (Missing).

Auch wenn sich die Taktung des Tests am raschen AmCyc orientierte, wurden alle Reaktionen parallel auch für den StCyc als VNS-ON- oder VNS-OFF-Reaktionen kodiert, sodass auch für Patienten unter dieser Stimulationsbedingung eine Auswertung möglich war. Aufgrund der umfangreicheren Gedächtnistestung in der Gruppe der StCyc-Patienten (vgl. Abschnitt 6.2.2) sowie der begrenzten Untersuchungszeit wurde bei diesen Patienten die Anzahl der eigentlichen Testblöcke jedoch von 4 auf 2 reduziert.

Bei einer graphischen Auflösung des Monitors von 640 x 480 Pixeln hatte das Target-Item folgende Eigenschaften: weißes Quadrat, 20 x 20 Pixel, vertikal zentriert, horizontal um 160 Pixel nach links bzw. rechts aus der Mitte verschoben entsprechend 7,75 cm (bei einem Monitorabstand von 0,75 m: $\text{Schwinkel} = 5.9^\circ$), Darbietungsdauer 30 ms (jeweils auf die Startposition des Kathodenstrahls geeicht²⁷). Der im Interstimulusintervall rotierende rotgelbe Fixationskreis in der Bildmitte hatte einen Durchmesser von 15 Pixel.

Alle Reaktionen wurden online bewertet und mit Bewertung und Reaktionszeit protokolliert. Als "korrekt" wurden nur zum Target-Stimulus seitengleiche Reaktionen, die zwischen 100 ms und 2000 ms nach Darbietung des Reizes erfolgten, gewertet (Ausschluss

von zufällig schnellen sowie verzögerten Reaktionen). Die ersten 5 Reaktionen des ersten Trials wurden als Testlauf ebenfalls von der Auswertung ausgeschlossen. Protokolliert wurde ferner die Reaktionsrichtung sowie der jeweilige Zustand des VNSS bei der erfolgten Reaktion (vgl. Abschnitt 6.4). Nach der Testdurchführung berechnete das Programm - für jeden Trial und für den Gesamttest sowie getrennt für die beiden Messwiederholungsfaktoren "akute VNS" (ON vs. OFF) und "Reaktionsrichtung" (links vs. rechts) - die Anzahl falscher und verzögerter Reaktionen sowie die Mediane der Reaktionszeiten korrekter Reaktionen (reaction time, RT); aufgrund der üblicherweise schiefen Verteilung sowie hinsichtlich des fraglichen Umgangs mit Extremwerten (Ausreißern) bieten sich bei Reaktionszeiten Mediane als Maße der zentralen Tendenz an. Die Gesamtmediane und die Gesamtfehlerhäufigkeiten gingen in die varianzanalytische Auswertung ein.

6.2.2 Gedächtnis (Studie 2)

Die computergestützte Testung der Gedächtnisleistungen umfasste in der auf StCyc-Patienten zugeschnittenen Vollversion verbales und figurales Listenlernen in jeweils drei Durchgängen sowie einen Gedächtnistest mit freiem Abruf und Ja-/Nein-Rekognition nach einem Verzögerungsintervall. Im Aufbau folgte das Verfahren damit prinzipiell gängigen Lern- und Gedächtnistests wie z.B. dem Auditory Verbal Learning Test (Rey, 1964) oder dessen deutschsprachiger Version, dem Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT, Helmstaedter, Lendt & Lux, 2001). In Tabelle 3 wird der Ablauf im einzelnen beschrieben. Abweichend zu gängigen Lern- und Gedächtnistests wurde entsprechend der Fragestellung während der Lernphase zwischen Darbietung und Abruf ein 30-sekündiges Behaltensintervall eingefügt. Auf einen Distraktionslerndurchgang mit einer Störliste wurde verzichtet. Die gegenüber der Lernphase veränderte Reihenfolge "figural-verbal" beim verzögerten Wiedererkennenstest verfolgt die Absicht, für den Verbalteil ein maximal langes Verzögerungsintervall zu erzeugen, da sich Verzögerung erfahrungsgemäß wesentlich stärker im Abruf verbaler Inhalte auswirkt als beim figürlichen Lernen. Das Verzögerungsintervall für den verbalen verzögerten Abruf betrug hierdurch ca. 25 Minuten.

²⁷ In TurboPascal lässt sich der Darbietungszeitpunkt mit folgender Anweisung auf die obere linke Position des Kathodenstrahls eichen: `repeat until (port[$3da] and $8) <>0.`

Tabelle 3. Ablauf der Gedächtnistestung bei StCyc-Patienten.

Verbalteil (~11 min)	Instruktion, dann 3 Durchgänge jeweils: akustische Darbietung (15 Wörter/34 s) Behaltensintervall (34 s) freier Abruf (~1 min)
Figuralteil (~11 min)	Instruktion, dann 3 Durchgänge jeweils: optische Darbietung (7 Figuren/34 s) Behaltensintervall (34 s) freier Abruf (~1 min)
Verzögerungsintervall (~8 min)	Aufmerksamkeitsaufgabe (2 statt 4 Testblöcke; vgl. 6.2)
Verzögerter Test (~10 min)	Figural: freier verzögerter Abruf Ja-/Nein-Rekognition (14 Distraktoren) Verbal: freier verzögerter Abruf Ja-/Nein-Rekognition (30 Distraktoren)
Gesamtdauer Computertest: ~40 min	

Verbalteil

In diesem Testteil diente der Stimulationsrechner ausschließlich dem Versuchsleiter bei der Testdurchführung: Randomisierte Wortlisten werden zusammengestellt und in einem vorgegebenen Rhythmus gezeigt, die verbalen Reaktionen des Probanden werden per Mausclick dokumentiert und der gesamte Testablauf wird abhängig vom errechneten Zustand des VNSS getaktet (z.B. Beginn eines Lerndurchgangs, Dauer der einzelnen Testphasen). Das Wortmaterial wurde durch den Versuchsleiter vom Monitor abgelesen (Lernphase: ca. 2 Sekunden pro Wort, Rekognitionstest: reaktionsabhängig), der Proband konnte dabei nicht auf den Monitor sehen (auditorische Darbietung). Alle Reaktionen des Probanden im Verbalteil - freier Abruf von Wörtern, Ja-/Nein-Antworten während des Rekognitionstests - erfolgten verbal.

Das verbale Lernmaterial bestand aus 15 Wörtern (Items), die bei jedem Test zufällig aus einer Liste von 367 Substantiven gezogen wurden. Es handelte sich bei diesen Begriffen ausschließlich um artifizielle, leicht imaginierbare Dinge ("Sachen", z.B. Knopf). Natürliche Dinge (z.B. Baum) sowie Komposita (z.B. Kugelschreiber), Orts- oder Berufsbezeichnungen und Namen, Homologe (z.B. Steuer: Lohnsteuer versus Lenkrad), Lehnwörter bzw. Fremdwörter sowie stark emotionale und Tabu-Wörter (z.B. Latrine, Galgen) wurden ausgeschlossen. Außer den 15 Items wurden 30 Distraktoren ausgewählt (Verhältnis 1:2; vgl. VLMT). Beim freien Abruf konnte der Testleiter die vom Probanden

genannten Wörter mit Hilfe der Computermaus aus einer alphabetisch sortierten Liste der Items auswählen. Falsche Nennungen wurden als "Falsches Wort" protokolliert, ohne diese im einzelnen zu dokumentieren. Mehrfache Nennungen von Wörtern innerhalb eines Durchgangs wurden als Perseverationen gewertet. Beim Ja-/Nein-Rekognitionstest wurde das verbale Material in der Weise pseudorandomisiert, dass auf eine Gruppe von jeweils insgesamt 9 Wörtern 3 Items fielen, die zudem nie direkt hintereinander dargeboten wurden. Auch die gewichteten Ja-/Nein-Antworten wurden vom Testleiter per Mausclick dokumentiert.

Figuralteil

Für den figuralen Teil wird der Monitor dem Probanden zugedreht, da das Lernmaterial selbstverständlich visuell dargeboten wird. Das computergestützte Protokollverfahren für den *freien* Abruf von figuralem Material - der ja bei einem Computertest ungewöhnlich ist - wird weiter unten erläutert; die Eingabe erfolgte jedoch auch hier letztlich durch den Testleiter. Nach der vollständigen Durchführung des Figuralteils wurde der Monitor zum abschließenden verbalen verzögerten Test wieder vom Probanden weg dem Testleiter zugedreht (vgl. Tab. 3).

Die Auswahl bzw. Konstruktion des figuralen Materials bedeutete eine besondere Herausforderung; jedoch war aufgrund der Fragestellung ein dem verbalen Test weitgehend analoger figuraler Gedächtnistest unbedingt wünschenswert. Es lagen für Epilepsiepatienten bereits Erfahrungen mit einem computerisierten figuralen Gedächtnistest vor, bei dem jedoch kein freier Abruf, sondern nur unmittelbare und verzögerte Ja-/Nein-Rekognitionstests durchgeführt werden (Helmstaedter, Elger & Lendt, 1994; Helmstaedter et al., 2001; Jünemann, Helmstaedter & Elger, 1992). Das Material des in diesen Untersuchungen verwendeten Tests war aus einem klassischen Test von Warrington und James (1967) abgeleitet worden: In einem Raster von $4 \times 4 = 16$ Quadraten werden zur Erzeugung der Muster zufällig 5 Quadrate farblich hervorgehoben. Jedoch zeigte sich bei der Untersuchung mit VNS-Patienten, dass die fehlerkorrigierten figuralen Gedächtnisleistungen (Anzahl korrekter minus Anzahl falscher Ja-Antworten) gegen 0 tendieren (Helmstaedter et al., 2001; Zufallsniveau bei der gewählten Verteilung von Items und Distraktoren: -5); trotz längerer Darbietungszeiten scheint der figurale Test demnach schwerer zu sein als der verbale Test.

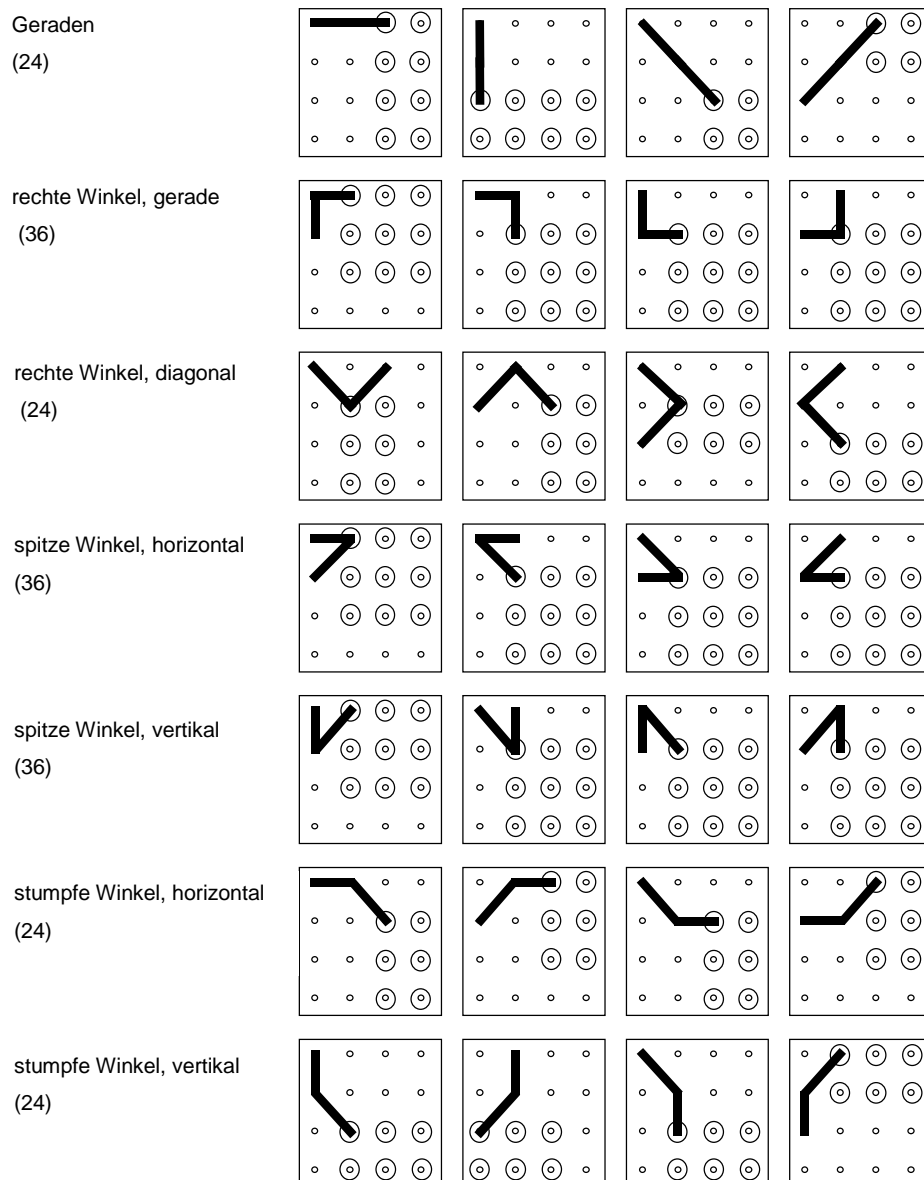


Abbildung 16. Basismuster für den figuralen Gedächtnistest.

Die möglichen positionellen Verschiebungen werden durch die Kreise angezeigt. Die 7 Basisvarianten können jeweils in vierfacher Weise gespiegelt werden. Insgesamt lassen sich 204 Varianten erzeugen.

Die Variation für die hier durchzuführende Untersuchung verfolgte daher das Ziel einer Vereinfachung des Figuralteils durch a. Erhöhung der Gestalthaftigkeit der Muster, b. Reduktion der Informationsmenge und c. weitere Verlängerung der Darbietungsdauer. Die Gestalthaftigkeit wurde dadurch erhöht, dass statt einer farblichen Hervorhebung der Fläche nun die Mittelpunkte der zufällig ausgewählten Quadrate durch Linien verbunden werden (Abb. 16). Die Informationsmenge wurde von 5 auf zunächst 4 und - nach

negativen Erfahrungen in Vortests - schließlich auf 3 Quadrate bzw. Rasterpunkte (d.h. 2 Verbindungslinien) in einem 4 x 4 Punkteraster reduziert. Ferner wurde die Auswahl der Rasterpunkte so eingeschränkt, dass nur unmittelbar (horizontal, vertikal oder diagonal) benachbarte Punkte verbunden werden konnten. Unter diesen Einschränkungen entstehen 7 Basismuster (Winkel) mit jeweils 4 horizontalen und/oder vertikalen Spiegelungsvarianten: durchgehende Linien (180°), rechte Winkel (90°, gerade oder diagonal ausgerichtet), spitze Winkel (45°, Diagonale und vertikale oder horizontale Gerade) und stumpfe Winkel (135°, Diagonale und vertikale oder horizontale Gerade). Diese 28 Grundmuster können je nach Ausdehnung auf 6-9 andere Positionen in dem 4 x 4 Punkte-Raster verschoben werden, sodass insgesamt 204 verschiedene Muster verfügbar sind (im Unterschied zu "5 aus 16" = $16!/(11!*5!) = 4.368$ Mustern beim ursprünglichen Computertest; Jünemann et al., 1992).

Es werden 7 Items in der Weise ausgewählt, dass von jedem der 7 Basismuster genau eine Variante (variiert hinsichtlich Spiegelung und Position) vorkommt. 7 Distraktoren werden aus zufälligen horizontalen und/oder vertikalen Verschiebungen dieser Items generiert, weitere 7 Distraktoren werden aus anderen Spiegelungsvarianten der Basismuster erzeugt. Wie beim Verbaltest ist das Item-Distraktorverhältnis demnach 1:2. In die Wiedererkennensliste wird pro Figurengruppe à 3 Muster ein Item eingefügt. Die Darbietung der Items während der drei Lerndurchgänge erfolgt jeweils in der Dauer einer StCyc ON-Phase (34.4 s), d.h. für jedes Item stehen ca. 4 s zur Verfügung, womit auch die gewünschte Verlängerung der Itemdarbietung in der Lernphase erreicht wird.

Der freie figurale Abruf nach dem Behaltensintervall bzw. nach dem Verzögerungsintervall erfolgte in folgender Weise: Auf dem Monitor sieht der Proband das Punkteraster (4 x 4 Punkte). Er zeigt jeweils auf diejenigen drei benachbarten Rasterpunkte, die der Testleiter durch Mausklick mit zwei Linien zu dem gewünschten Muster verbinden soll; es bestehen jederzeit Korrekturmöglichkeiten. Dieser Vorgang wird vor dem Test während der Instruktion zum Figuralteil an zwei Beispielen geübt; er erwies sich in Vortests als gut durchführbar. Eine computergestützte Dokumentation des freien figuralen Abrufs bietet folgende Vorteile: automatische Auswertung der Antworten; die nachträgliche, oft wenig objektive Auswertung von Zeichnungen sowie die fehlerträchtige nachträgliche Eingabe von Messwerten entfällt; die visuokonstruktiven Anforderungen sind stark reduziert; der Abruf erfolgt - anders als bei gängigen figuralen Lerntests - im Sinne eines *transfer appropriate processing* in hohem Maße kompatibel zu den Reizbedingungen der Lernpha-

se. Auch die gewichteten Ja-/Nein-Antworten im Rekognitionstest wurden vom Testleiter per Mausklick protokolliert.

Verzögerungs- und Behaltensintervall

Während der Lernphase werden die halbminütigen Behaltensintervalle zwischen Darbietung und Abruf mit zwei sehr einfachen Reaktionsaufgaben gefüllt, um experimentelle Kontrolle über die kognitiven Aktivitäten in dieser Phase zu behalten: Im Verbalteil handelt es sich um eine auditorische Aufgabe (der Proband sieht ja nicht auf den Monitor), bei der immer dann die Leertaste gedrückt werden muss, wenn ein hoher und ein tiefer Ton nicht abwechselnd, sondern wiederholt hintereinander dargeboten werden. Im Figuralteil muss bei einer visuellen Aufgabe immer dann reagiert werden, wenn ein weißes Kästchen nicht abwechselnd oben und unten, sondern zweimal hintereinander oben oder unten aufleuchtet. Diese einander ähnlichen Aufgaben sprechen somit jeweils das bei der jeweiligen Lernaufgabe involvierte Sinnessystem an.

Das längere Verzögerungsintervall vor dem verzögerten letzten Gedächtnistest wird mit der Aufmerksamkeitsaufgabe aus Studie 1 gefüllt (vgl. 6.2.1; gekürzt von 4 auf 2 Testblöcke plus Übungstrial; Dauer inkl. Instruktion: 8 min).

Maße der Lern- und Gedächtnisleistung

Folgende Variablen wurden sowohl im Verbal- wie im Figuralteil erhoben: Anzahl korrekter Nennungen (R), Perseverationen (P, Wiederholung korrekter Nennungen im selben Durchgang) und Falschnennungen (F) bei jedem der drei Lerndurchgänge sowie beim verzögerten freien Abruf. Als abgeleitete Maße werden die Summe von R, F und P über die drei Lerndurchgänge (Gesamtlernleistung) sowie der Verlust vom dritten Lerndurchgang zum verzögerten Abruf errechnet (Vergessen). Beim Ja-/Nein-Wiedererkennen werden wie üblich die Häufigkeiten folgender Antworttypen erhoben: korrekt bejahte Items (Hits), korrekt zurückgewiesene Distraktoren, fälschlich bejahte Distraktoren (False Alarms) und fälschlich zurückgewiesene Items. Im Unterschied zu gängigen Lern- und Gedächtnistests kann der Proband beim Wiedererkennen das Ausmaß seiner Sicherheit 2-stufig gewichten (eher ja/sicher ja bzw. eher nein/sicher nein). Die Wiedererkennensparameter werden daher zusätzlich noch mit der Reaktionssicherheit des Probanden (Faktor 1 "eher" oder 2 "sicher") gewichtet. Schließlich wurde für jeden Patienten auf der Basis der Hit- und False Alarm-Rate das aus der Signalentdeckungstheorie hergeleitete, integrative Maß der Rekognitionsgenauigkeit (accuracy, A') bestimmt (Luce, 1963; Donaldson, 1993):

Der Proband wird hier als "Test" interpretiert, der der Entdeckung eines bestimmten Signals (Item) vor dem Hintergrund eines Rauschens (Distraktoren) dient und diese Aufgabe mit einer gewissen Genauigkeit realisiert. Die Eigenschaften dieses "Tests" - also die Rekognitionsgenauigkeit des Probanden - lassen sich auf der Basis der Hit-Rate (Ordinate) und der False Alarm-Rate (Abszisse) graphisch als *receiver operating characteristic* (ROC)-Kurve abtragen. Die "Test"-Genauigkeit, d.h. die Rekognitionsgenauigkeit des Probanden, kann dann – Trefferleistung, Fehlerhäufigkeit und Item/Distraktor-Verhältnis integrativ berücksichtigend – getrennt für Verbal- und Figuralteil als Fläche unter der ROC-Kurve berechnet werden (1 = perfekter Test; 0.5 = Testergebnis und wahrer Zustand stochastisch unabhängig, d.h. keinerlei Rekognitionsleistung; 0 = Test ergibt perfekt das falsche Ergebnis). Dieses Vorgehen erlaubt auch einen direkten Vergleich der verbalen und figuralen Rekognitionsleistungen (Fragestellung F2.3).

Anpassung an AmCyc-Patienten

Tabelle 4 zeigt den modifizierten Ablauf der gesamten Computertestung für Patienten unter AmCyc.

Tabelle 4. Ablauf der Gedächtnistestung bei AmCyc-Patienten.

Verbalteil (~3 min)	Instruktion, dann 3 Durchgänge jeweils: akustische Darbietung (15 Wörter/34 s) ohne Test
Figuralteil (~3 min)	Instruktion, dann 3 Durchgänge jeweils: optische Darbietung (7 Figuren/34 s) ohne Test
Verzögerungsintervall (~14 min)	Aufmerksamkeitsaufgabe (vgl. 6.2.1; 4 Testblöcke)
Verzögerter Test (~5 min)	Figural: Ja-/Nein-Rekognition (14 Distraktoren) Verbal: Ja-/Nein-Rekognition (30 Distraktoren)
Gesamtdauer Computertest: ~25 min	

Um die VNS-Bedingungen in der Lernphase kontrollieren und eine Stimulationsphase entweder auf die Darbietung oder auf das Behaltensintervall beschränken zu können, wurde auf den freien Abruf verzichtet. Vielmehr wurde das Material in entsprechender Taktung (vgl. 6.4) drei Mal hintereinander *ohne anschließenden Test* dargeboten. Nach der

zwischengeschalteten (längeren) Aufmerksamkeitsaufgabe wird die Gedächtnisleistung der AmCyc-Patienten ausschließlich über einen gewichteten Ja-/Nein-Rekognitionstest erfasst.

Selbstverständlich können die in diesem verkürzten Test erhobenen Rekognitionsleistungsmaße nicht ohne weiteres mit den in der Vollversion nach mehrmaligem freiem Abruf erhobenen Wiedererkennensdaten aggregiert werden. Dennoch stimmt das modifizierte Design mit der Vollversion darin überein, dass die Stimulation entweder während der Darbietung (mittlere Items der Liste) oder anschließend im Behaltensintervall erfolgt, sodass im Hinblick auf die Fragestellung weitere Informationen zu erwarten sind.

6.3 Patienten

Alle rekrutierten Studienpatienten litten unter therapierefraktären, meist inoperablen Epilepsien und wurden aufgrund klinischer Indikationen mit einem VNSS (NCP-System, Cyberonics Inc.) versorgt. Die Stimulationsparameter wurden ebenfalls ausschließlich aufgrund klinischer Überlegungen definiert, die hier darzustellenden experimental-psychologischen Studien erforderten keinerlei Veränderungen an den Einstellungen des VNSS. Medizinisch indizierte Veränderungen der Stimulationsparameter wurden ggf. im Anschluss an die Testung durchgeführt, sodass alle Patienten meist seit mehreren Wochen an ihre aktuellen VNS-Einstellungen gewöhnt waren.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten unter StCyc und AmCyc, die seit mehr als 2 Monaten mit VNS behandelt wurden und kognitiv und motorisch zur Teilnahme an der Testung in der Lage waren. Beim Abschluss der Datenerhebung waren in Bonn insgesamt 138 erwachsene Patienten seit mindestens 2 Monaten implantiert. Insgesamt konnten durch die betreuende Ambulanzoberärztin 61 Patienten für die Studienteilnahme rekrutiert werden (44%). Der Aufmerksamkeitsbelastbarkeitstests, der vor der Computertestung durchgeführt wurde, ergab bei weiteren 8 Patienten Hinweise auf deutliche Einschränkungen des Instruktionsverständnisses und der kognitiven Leistungsfähigkeit, sodass eine Studienteilnahme nicht in Frage kam. Die Stichprobencharakteristika der eingeschlossenen 53 Patienten sind in Tabelle 5 aufgeführt. Alle Patienten nahmen freiwillig an der Untersuchung teil und gaben hierzu ihre informierte, schriftliche Einwilligung.

Tabelle 5. Allgemeine Stichprobencharakteristika.

<i>N</i>	53
Geschlecht: m / w	32 / 21
Testalter (in Jahren)	38.5 (8.8)
Alter bei Implantation des VNSS (in Jahren)	36.8 (8.8)
VNS-Behandlungsdauer bei Testung (in Monaten)	20.6 (12.9)
Bildungsgruppen:	
ohne Ausbildung	16 (30%)
einfache Ausbildungen (1-3 Jahre)	24 (45%)
höhere Ausbildungen (>3 Jahre)	13 (25%)
<hr/>	
Hemiparese: keine / Reaktion mit beiden Händen möglich / unmöglich	47 / 2 / 4
Händigkeit: rechts- / links- / mischhändig	42 / 7 / 4
Mittleres Intelligenzniveau (MWT-B IQ) ^a	101 (13)
Mittlere Aufmerksamkeitsleistung (d2 SW) ^b	98 (11)
<hr/>	
Ätiologie der Epilepsie:	
symptomatisch	32 (60%)
kryptogen	17 (32%)
Z.n. epilepsiechirurgischem Eingriff	4 (8%)
Epilepsiefokus:	
multifokal	26 (49%)
fokal	22 (42%)
generalisiert	2 (4%)
unklar	3 (6%)
Epilepsiesyndrome:	
Temporallappenepilepsie	27 (51%)
Frontallappenepilepsie	7 (13%)
posttraumatische Epilepsie	3 (6%)
Parietallappenepilepsie	2 (4%)
Lennox-Gastaut-Syndrom	2 (4%)
unklar	12 (23%)
ZNS-Läsionen (MRT-diagnostisch gesichert):	35 (66%)
links / rechts / bilateral	18 / 10 / 7
<hr/>	
VNS-Zyklus: StCyc (300:30) / AmCyc (30:7)	19 / 34
VNS-Stromstärken (mA): ≤0.50 / 0.75 / 1.00 / ≥1.25	9 / 18 / 14 / 12
<hr/>	
Anfallsoutcome unter VNS:	
Mittlere Reduktion der Anfallshäufigkeit (Median)	20%
Responderrate >50%	21 (40%)
Responderrate >75%	9 (17%)
Befindensverbesserung unter VNS:	
Responderrate "subjektiv verbessert"	17 (32%)
Responderrate "subjektiv deutlich verbessert"	6 (11%)

^a $M = 100$, $SD = 15$ ^b fehlerkorrigierter altersbezogener Standardwert ($M = 100$, $SD = 10$).

Die Therapieergebnisse entsprachen sowohl hinsichtlich der Anfallskontrolle (Anfalls-Responderrate: 40%) wie auch der Befindensverbesserungen (Befindens-Responderrate: 30%; "verbessert") dem in publizierten offenen klinischen Beobachtungen berichteten Outcome. Nach unveröffentlichten Bonner Daten überschätzt der MWT-B (Stichprobenmittelwert: IQ 101) das Intelligenzniveau gegenüber einer vollständigen Messung z.B. mit dem HAWIE-R um ca. 10 IQ-Punkte, sodass von einem mittleren Intelligenzniveau im unteren Durchschnittsbereich ausgegangen werden muss. Der Bildungsgrad der Patienten liegt deutlich unter dem Bevölkerungsdurchschnitt.

Die praktischen Schwierigkeiten der Patientenrekrutierung sollen am Beispiel der Erfahrungen im zweiten Halbjahr 2002 erläutert werden: Für diesen Zeitraum waren zunächst 37 unter kognitiven und motorischen Gesichtspunkten geeignet erscheinende Patienten für die Studie prospektiv eingeplant worden. 15 dieser Patienten konnten am Untersuchungstag aus Zeitgründen nicht an der Studie teilnehmen (z.B. lange Anreise/Rückreise), einige von ihnen waren erst gar nicht zu dem vereinbarten Ambulanztermin erschienen. Bei weiteren 6 Patienten ergab der Paper-Pencil-Vortest (d2), dass der Computertest zu schwer sein würde. Nur 1 Patient lehnte die Teilnahme dezidiert ab. Am Ende konnten nur 15 der zunächst eingeplanten 37 Patienten untersucht werden (41%). Unter diesen organisatorischen und klinischen Bedingungen erschien die Durchführung einer aufwändigeren, längsschnittlichen Studie mit Testwiederholungen unmöglich.

6.3.1 Aufmerksamkeit (Studie 1)

Bei diesem Experiment wurde der messwiederholte Faktor "VNS Bedingung" (ON vs. OFF) unter beiden Zyklusbedingungen intraindividuell variiert. Patienten mit Einschränkungen der Handmotorik wurden von der Analyse ausgeschlossen. Tabelle 6 zeigt die stochastisch unabhängige Verteilung der Händigkeit über die beiden VNS-Zyklusbedingungen.

Tabelle 6. VNS-Zyklus und Händigkeit: Häufigkeitsverteilung.

	VNS-Zyklus		Gesamt
	StCyc	AmCyc	
Händigkeit			
Rechtshändig	13	24	37
Linkshändig	2	2	4
Mischhändig	-	3	3
Gesamt	15	29	44

$\chi^2 = 0.36; p > .05.$

6.3.2 Gedächtnis (Studie 2)

Da die Gedächtnisstudie erst in einer späteren Phase der Datenerhebung in eingeschränkter Form auch für die Patienten unter AmCyc angepasst wurde, fehlen bei insgesamt 14 der 53 Patienten Daten zu den Gedächtnisleistungen unter VNS. Die untersuchten 39 Patienten verteilen sich wie in Tabelle 7 dargestellt auf die verschiedenen Bedingungen.

Tabelle 7. Studienbedingung, VNS-Zyklus und Stromstärke: Häufigkeitsverteilung.

	Studienbedingung		Gesamt
	vBfD	vDfB	
StCyc	9	7	16
0.25-0.50 mA	2	-	2
0.75 mA	3	2	5
1.00 mA	3	3	6
≥ 1.25 mA	1	2	3
AmCyc	13	10	23
0.25-0.50 mA	3	1	4
0.75 mA	4	4	8
1.00 mA	3	2	5
≥ 1.25 mA	3	3	6
Gesamt	22	17	39

vBfD: VNS-ON im Verbalteil während des Behaltensintervalls, im Figuralteil während der Darbietung; vDfB: VNS-ON im Verbalteil während der Darbietung, im Figuralteil während des Behaltensintervalls.

Im Hinblick auf mögliche Unterschiede in den Gedächtnisleistungen zwischen den beiden Studienbedingungen ist es wichtig, wie sich der Faktor "Lateralität" einer möglichen Hirnläsion bei Patienten mit fokalen Epilepsien über die beiden Studienbedingungen (zufällig) verteilte. Tabelle 8 zeigt, dass per Zufall sämtliche rechtsseitig geschädigten

Patienten der Studienbedingung "vBfD" zugewiesen wurden ($\chi^2 = 8.49; p < .05$). In einer Subgruppe von 26 Patienten mit auffälligem kernspintomographischem Befund zeigt sich demnach eine signifikante Konfundierung der Faktoren "Studienbedingung" und "Läsionsseite", die bei der Interpretation möglicher Effekte berücksichtigt werden müsste.

Tabelle 8. Studienbedingung und Lateralisation von Hirnläsionen: Häufigkeitsverteilung.

	Studienbedingung		Gesamt
	vBfD	vDfB	
Läsionsseite:			
links	5	8	13
rechts	8	-	8
bilateral	2	3	5
Gesamt	15	11	26 (von 39)

$\chi^2 = 8.49; p < .05$. Versuchsbedingungen: vBfD: VNS-ON im Verbalteil während des Behaltensintervalls, im Figuralteil während der Darbietung; vDfB: VNS-ON im Verbalteil während der Darbietung, im Figuralteil während des Behaltensintervalls.

6.4 Vagusnerv-Stimulation

In den bisherigen ON-OFF-Studien zu den Effekten akuter VNS-Stimulationsphasen wurde der Zustand des VNSS entweder direkt durch An-/Ausschalten experimentell variiert (Clark et al., 1999; Helmstaedter et al., 2001) oder die klinisch voreingestellte Stimulationsperiodik wurde beibehalten und der Zustand des Gerätes wurde über Hautelektroden, die im Halsbereich unmittelbar in Elektrodennähe angebracht wurden, gemessen (z.B. Binks et al., 2001). Eine direkte experimentelle Manipulation erfolgt der Einfachheit halber am ehesten mit einem Handmagneten ("VNS on demand"; vgl. Clark et al., 1999): Hierbei wird das Gerät in seiner Grundfunktion deaktiviert, jedoch werden die Magnet-Stimulationsparameter aktiviert. Führt man nun den Handmagneten über das Gerät, so wird eine Stimulationsphase entsprechend der Magnet-Stimulationsparameter ausgelöst (vgl. 2.1.1). Um die Testbedingungen gegenüber dem Probanden zu verheimlichen, kann eine Kontrollbedingung eingeführt werden, bei der ein nichtmagnetischer "Scheinmagnet" über das Gerät geführt und folglich tatsächlich keine Stimulation ausgelöst wird (Clark et al., 1999). Ein Problem dieser Vorgehensweise besteht darin, dass die Patienten hierdurch im Prinzip um die Relevanz des akuten VNSS-Status wissen. Außerdem ist zu vermuten, dass sie in der Regel - insbesondere während der klinischen Ramp-up-Phase spüren -, ob das Gerät tatsächlich aktiv ist oder nicht (Heiserkeit, Kribbelpa-

rästhesie). Die alternative Ableitung eines VNS-spezifischen elektrischen Artefakts von der Haut im Halsbereich vermeidet Reaktanz beim Probanden, erfordert aber einen ungleich höheren technischen Aufwand; denn neben der physiologischen Messung ist insbesondere eine Hardware-Kopplung und eine Online-Analyse des Hautpotentials erforderlich, um z.B. einen Stimulationsrechner mit dem VNSS zu synchronisieren und die Testung mit den aktuellen Zuständen des VNSS zu takten.

In der vorliegenden Untersuchung wurde erstmals ein Weg beschritten, der die mit den beiden zuvor geschilderten Vorgehensweisen verbundenen Probleme umgeht. Hierbei wurde die Tatsache ausgenutzt, dass die Periodik von Aktivierung und Deaktivierung des VNSS nach einem exakten Zeitplan und innerhalb einer für die psychologische Testung hinreichenden zeitlichen Genauigkeit abläuft. Daher ist es möglich, den VNSS und den Stimulationsrechner letztlich über die Uhrzeit selbst zu synchronisieren. Das Vorgehen im einzelnen: Die betreuende Ärztin fragt das Gerät mit Hilfe der VNSS-Programmereinheit ab (vgl. Abb. 10). Ohne Veränderungen vorzunehmen, bestätigt sie die aktuellen Einstellungen auf dem Programmierlaptop. Die Daten werden innerhalb weniger Sekunden über den Programmiersender transkutan zum Pulsgenerator gesendet; das Ende dieses Transfers wird auf dem Laptop-Monitor optisch sowie akustisch signalisiert. Die sekundengenaue Uhrzeit bei Transfer-Ende wird protokolliert. Mit diesem Zeitpunkt beginnt die 2-sekündige Aktivierungsphase zu einer neuen ON-Phase (nur bei Stromstärken >0.25 mA; vgl. 2.1.3) entsprechend der aktuellen Stimulationsparameter. Der Patient kann nun noch an weiteren ambulanten klinischen Untersuchungen oder auch direkt an der Testung teilnehmen (Regelfall). Vor Beginn der Computertestung wird in den Stimulationsrechner sowohl die protokollierte Uhrzeit bei VNSS-Transfer-Ende (bzw. Stimulationsneubeginn) als auch die *von derselben Uhr* abgelesene aktuelle Uhrzeit bei Testbeginn eingegeben. Unter Berücksichtigung der 2-sekündigen Aktivierungsphase zu Beginn sowie der genauen ON- und OFF-Dauern (Periodenanzahl * 6.8267s) lässt sich die zeitliche Differenz zwischen Testbeginn und Stimulationsbeginn und dadurch der jeweils aktuelle Zustand des VNSS berechnen und direkt für die Taktung des Stimulationsrechners bzw. für eine klassifizierte Protokollierung von Reaktionen nutzen. Der große Vorteil dieser Methode besteht zum einen in dem geringen technischen und zeitlichen Aufwand sowie darin, dass sich der Patient der Relevanz des akuten VNSS-Status nicht bewusst wird. Die Uhrzeit-Methode der virtuellen Kopplung von VNSS und Stimulationsrechner lässt sich prinzipiell auf alle Fragestellungen im Zusammenhang mit den Effekten akuter VNS - oder zukünftiger Neurostimulationstechniken - anwenden.

6.4.1 Aufmerksamkeit (Studie 1)

Die Testung der Aufmerksamkeitseffekte wurde im Hinblick auf die Patienten mit AmCyc optimiert, da hier eine rasche Variation des messwiederholten Faktors "aktueller VNSS-Zustand" (ON / 7 s versus OFF / 30 s) ausgenutzt werden kann; aber auch StCyc-Patienten konnten mit einer nur leicht modifizierten und gekürzten Testvariante untersucht werden. Die Testung wurde mit dem AmCyc des VNSS in der Weise getaktet, dass die einzelnen in die Trials eingebetteten ON-Phasen (1 Periode) systematisch ihre Position von Trial zu Trial wechselten (in jedem Block à 5 Trials: ON-Phase sequentiell bei 1., 2., 3., 4. Periode des Trials, 5. Trial jeweils reines OFF-Trial). Dies wurde dadurch erreicht, dass die Trial-Gesamtlänge mit 5 Perioden kürzer war als die Zyklusgesamtlänge des AmCyc (6 Perioden). Durch diese Taktung wird ausgeschlossen, dass nur Effekte der akuten VNS an einer bestimmten Position der jeweils ca. 30-sekündigen Aufmerksamkeitsaufgabe erfasst werden. Die folgende Abbildung 17 verdeutlicht die Taktung des Tests. Ebenfalls dargestellt ist die VNS-Taktung für Patienten unter StCyc, die aus den o.g. Gründen nur 2 Testblöcke im Verzögerungsintervall durchlaufen. Bei ihnen begleitet VNS den ersten Trial des ersten Blocks (nach dem Übungsblock) und den letzten Trial im zweiten Block.

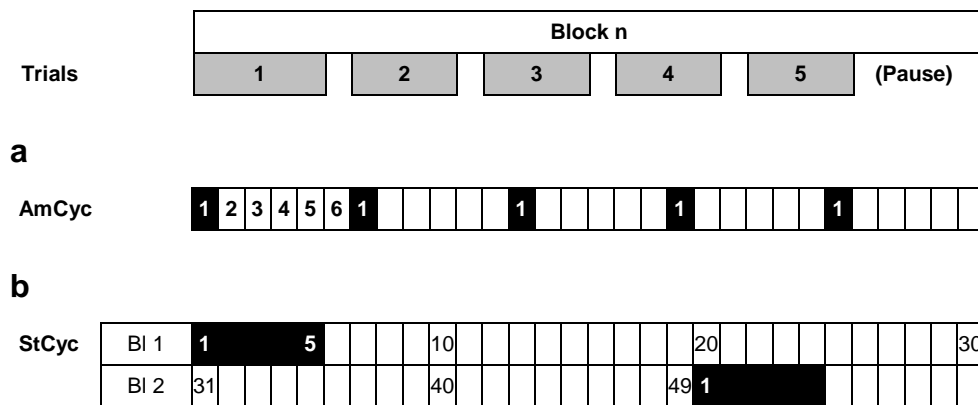


Abbildung 17. VNS-abhängige Taktung der Aufmerksamkeitstestung.

Kleine Kästchen entsprechen 1 VNS-Periode, ON-Phasen sind schwarz hinterlegt. a. AmCyc, b. StCyc. Unter StCyc werden nur in Trial 1 (Block 1) und 5 (Block 2) ON-Reaktionen erfasst, während unter AmCyc-Bedingungen pro Block jeweils eine VNS-ON-Phase in die Trials 1-5 fällt.

- Korrelationen (z.B. zwischen Aufmerksamkeitsbelastbarkeit/d2 und Reaktionszeiten) werden mit dem Pearsonschen Korrelationskoeffizienten r quantifiziert und mit einem zweiseitigen t-Test auf Signifikanz geprüft.
- In Einzelfällen werden die Daten klassifiziert (z.B. Reaktionszeitveränderungen unter OFF vs. ON). Die Häufigkeitsverteilungen werden mit χ^2 -Tests bzw. bei kleineren Stichproben mit dem exakten Fisher-Test auf Zusammenhänge geprüft,.

Wie bereits erläutert, konnte die Stichprobengröße nicht aufgrund statistischer Überlegungen, sondern nur unter Berücksichtigung der organisatorischen Gegebenheiten gewählt werden; A-priori-Power-Analysen hätten wesentlich größere Stichproben gefordert. Für alle Tests wird $\alpha = .05$ als Signifikanzniveau festgelegt. Um angesichts der kleinen Stichprobenzahlen jedoch mögliche Zusammenhänge für zukünftige Studien nicht zu übersehen, werden auch nichtsignifikante Trends ($p < .10$) mitgeteilt. Alle statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe der Software SPSS für Windows (Release 11.0.1 vom 15.11.2001, SPSS Inc.) auf IBM-kompatiblen PC unter dem Betriebssystem Windows 98 (Microsoft Corp.) durchgeführt.

7 Ergebnisse

7.1 Aufmerksamkeit (Studie 1)

Die VNS-Zyklusgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Maße der allgemeinen Leistungsfähigkeit (Tab. 9).

Tabelle 9. Mittlere Intelligenz- und Aufmerksamkeitsleistungen (Studie 1).

	VNS-Zyklus		Gesamt	<i>p</i> ^a
	StCyc	AmCyc		
Intelligenz: MWT-B IQ	98 (±11)	103 (±14)	101 (±13)	.13
	<i>n</i> = 18	<i>n</i> = 33	<i>N</i> = 51	
Aufmerksamkeit: d2 SW(GZ-F)	98 (±10)	98 (±12)	98 (±11)	.95
	<i>n</i> = 17	<i>n</i> = 33	<i>N</i> = 50	

^a T-Tests.

Maße: IQ aus dem Mehrfachwahlwortschatztest Form B (Lehrl, 1989), Standardwert für die fehlerkorrigierte Gesamtzahl aus dem d2-Aufmerksamkeits-Belastbarkeits-Test (Brickenkamp, 1981).

7.1.1 Reaktionszeiten

Die Tabellen 10 und 11 zeigen die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeitmediane korrekter Reaktionen für die verschiedenen Stimulationszyklus- und Stromstärkebedingungen sowie getrennt nach Reiz-/Reaktionsrichtung und akuter VNS-Bedingung.

Tabelle 12 zeigt das Ergebnis einer univariaten Varianzanalyse mit zwei Gruppenfaktoren (Zyklus, Stromstärke) und zwei messwiederholten Faktoren (Seite, VNS). Es findet sich kein genereller Effekt der akuten VNS (Haupteffekt "VNS" nicht signifikant). Jedoch werden unter bestimmten Kombinationen von Zyklusbedingung (StCyc vs. AmCyc) und Stromstärke (0.25-0.50, 0.75, 1.00, ≥1.25 mA) die Reaktionszeiten durch akute VNS signifikant differentiell beeinflusst (Interaktion 2. Ordnung "VNS" x "Zyklus" x "Stromstärke", $p < .05$). Dieses Ergebnis verändert sich nicht, wenn man Pulsfrequenz und Pulsweite der Stimulation als Kovariaten in das Modell einbezieht (keine signifikante Kovariation), möglicherweise weil die Zyklusbedingung mit diesen beiden Parametern hoch korreliert ist (StCyc: 30 Hz, 500 μ s; AmCyc: 20 Hz, 250 μ s). Dieses Ergebnis bestätigt, dass akute VNS unter bestimmten Reizbedingungen i.S. von Zyklus und

Stromstärke die Reaktionszeiten differentiell beeinflussen kann. Diese Effekte scheinen jedoch nur zu einem geringen Maße lateralisiert aufzutreten: Die Interaktion 3. Ordnung "VNS" x "Seite" x "Zyklus" x "Stromstärke" nähert sich der Signifikanz ($p < .10$).

Das Modell und alle Haupt- und Interaktionseffekte sind nicht signifikant, wenn man statt der realen VNS-Zustände, die parallel miterfassten virtuellen VNS-Zustände für den jeweils anderen, tatsächlich nicht eingestellten Zyklus – mithin also eine Zufallsklassifizierung der Reaktionen - verwendet. Dies verweist darauf, dass der beobachtete Effekt unter den entsprechenden Stimulationsbedingungen VNS-spezifisch zu sein scheint.

Tabelle 10. Reaktionszeitmediane (ms): arithmetische Mittelwerte (\pm SD).

	N	Links		Rechts	
		ON	OFF	ON	OFF
<i>StCyc</i>					
0.25-0.50 mA	2	249 (\pm 13)	279 (\pm 21)	243 (\pm 25)	248 (\pm 20)
0.75 mA	5	320 (\pm 33)	321 (\pm 47)	306 (\pm 26)	310 (\pm 34)
1.00 mA	5	332 (\pm 87)	307 (\pm 48)	321 (\pm 53)	321 (\pm 46)
\geq 1.25 mA	3	370 (\pm 114)	375 (\pm 105)	372 (\pm 120)	351 (\pm 97)
<i>Gesamt</i>	15	325 (\pm 75)	321 (\pm 62)	316 (\pm 68)	314 (\pm 57)
<i>AmCyc</i>					
0.25-0.50 mA	6	341 (\pm 44)	343 (\pm 34)	345 (\pm 61)	329 (\pm 47)
0.75 mA	9	363 (\pm 91)	347 (\pm 77)	373 (\pm 103)	352 (\pm 93)
1.00 mA	7	343 (\pm 141)	357 (\pm 131)	348 (\pm 118)	362 (\pm 134)
\geq 1.25 mA	7	334 (\pm 45)	314 (\pm 37)	313 (\pm 34)	317 (\pm 32)
<i>Gesamt</i>	29	347 (\pm 87)	341 (\pm 78)	347 (\pm 86)	341 (\pm 85)
<i>Gesamtstichprobe</i>					
0.25-0.50 mA	8	318 (\pm 57)	327 (\pm 42)	320 (\pm 70)	309 (\pm 55)
0.75 mA	14	347 (\pm 77)	338 (\pm 67)	349 (\pm 88)	337 (\pm 78)
1.00 mA	12	339 (\pm 117)	336 (\pm 104)	337 (\pm 94)	345 (\pm 105)
\geq 1.25 mA	10	345 (\pm 67)	332 (\pm 65)	331 (\pm 69)	327 (\pm 55)
<i>Gesamt</i>	44	339 (\pm 83)	334 (\pm 73)	336 (\pm 81)	332 (\pm 77)

Tabelle 11. Aggregierte Reaktionszeitmediane (ms): arithmetische Mittelwerte (\pm SD).

	<i>N</i>	Links	Rechts	ON	OFF	Gesamt
<i>StCyc</i>						
0.25-0.50 mA	2	273 (\pm 15)	247 (\pm 21)	246 (\pm 19)	264 (\pm 1)	261 (\pm 2)
0.75 mA	5	321 (\pm 43)	309 (\pm 31)	314 (\pm 28)	316 (\pm 40)	315 (\pm 37)
1.00 mA	5	311 (\pm 53)	321 (\pm 45)	328 (\pm 69)	314 (\pm 44)	316 (\pm 46)
\geq 1.25 mA	3	374 (\pm 107)	355 (\pm 101)	371 (\pm 117)	362 (\pm 100)	364 (\pm 103)
<i>Gesamt</i>	15	322 (\pm 63)	314 (\pm 56)	321 (\pm 70)	318 (\pm 57)	318 (\pm 59)
<i>AmCyc</i>						
0.25-0.50 mA	6	342 (\pm 35)	332 (\pm 47)	344 (\pm 48)	335 (\pm 40)	337 (\pm 41)
0.75 mA	9	350 (\pm 79)	356 (\pm 95)	369 (\pm 97)	349 (\pm 84)	353 (\pm 86)
1.00 mA	7	354 (\pm 132)	360 (\pm 131)	345 (\pm 129)	360 (\pm 132)	357 (\pm 131)
\geq 1.25 mA	7	317 (\pm 37)	316 (\pm 31)	322 (\pm 35)	315 (\pm 33)	316 (\pm 33)
<i>Gesamt</i>	29	341 (\pm 79)	342 (\pm 85)	347 (\pm 85)	341 (\pm 81)	342 (\pm 81)
<i>Gesamtstichprobe</i>						
0.25-0.50 mA	8	325 (\pm 44)	310 (\pm 57)	319 (\pm 61)	317 (\pm 47)	318 (\pm 49)
0.75 mA	14	340 (\pm 68)	339 (\pm 80)	349 (\pm 82)	337 (\pm 71)	339 (\pm 73)
1.00 mA	12	336 (\pm 105)	344 (\pm 102)	338 (\pm 104)	341 (\pm 104)	340 (\pm 103)
\geq 1.25 mA	10	334 (\pm 65)	328 (\pm 57)	337 (\pm 67)	329 (\pm 59)	331 (\pm 60)
<i>Gesamt</i>	44	335 (\pm 74)	333 (\pm 77)	338 (\pm 80)	333 (\pm 74)	334 (\pm 74)

Tabelle 12. Reaktionszeiten: multifaktorielle ANOVA.

	<i>Wilks λ</i>	<i>F</i>	<i>df_{Hypothese}</i>	<i>df_{Fehler}</i>	<i>P</i>
<i>Haupteffekte</i>					
VNS: ON vs. OFF	0.98	0.61	1	36	.44
Seite: Links vs. Rechts	0.96	1.49	1	36	.23
Zyklus ^a		1.16	1		.29
Stromstärke ^b		0.48	3		.70
<i>Interaktionen 1. Ordnung</i>					
VNS x Seite	0.99	0.25	1	36	.62
VNS x Zyklus	0.99	0.51	1	36	.48
VNS x Stromstärke	0.93	0.51	1	36	.44
Seite x Zyklus	0.97	1.30	1	36	.26
Seite x Stromstärke	0.95	0.69	3	36	.57
Zyklus x Stromstärke		0.95	3		.43
<i>Interaktionen 2. Ordnung</i>					
VNS x Seite x Zyklus	0.99	0.29	1	36	.59
VNS x Seite x Stromstärke	0.88	1.65	3	36	.19
VNS x Zyklus x Stromstärke	0.77	3.68	3	36	.02 *
Seite x Zyklus x Stromstärke	0.98	0.31	3	36	.82
<i>Interaktionen 3. Ordnung</i>					
VNS x Seite x Zyklus x Stromstärke	0.84	2.36	3	36	.09 ⁺

* $p < .05$. ⁺ $p < .10$.^a Zyklus: StCyc vs. AmCyc. ^b Stromstärke: 0.25-0.50, 0.75, 1.00, ≥ 1.25 mA.

Reduziert man das Modell mit den "echten" VNS-Zyklen durch Entfernung des Faktors "Seite" sowie Reduktion der Faktorstufen des Faktors "Stromstärke" auf die Ausprägungen (0.75 vs. 1.00 mA) entsprechend der Abbildung 20, so lässt sich der VNS-Reaktionszeiten-Effekt post hoc weiter eingrenzen. Eine entsprechende multifaktorielle ANOVA ergibt einen signifikanten Interaktionseffekt 2. Ordnung "VNS" x "Zyklus" x "Stromstärke" ($F = 8.662$, $p < .01$). Rechnet man das Modell schließlich getrennt in beiden Zyklusgruppen, resultiert kein signifikanter Interaktionseffekt in der Teilgruppe der Patienten unter StCyc ($F = 0.692$, $p = .43$), während in der Gruppe der Patienten unter AmCyc ein signifikanter Interaktionseffekt "VNS" x "Stromstärke" nachgewiesen wird ($F = 26.3$, $p < .001$). Auch dieser Effekt entfällt bei Verwendung der virtuellen "falschen" VNS-Zyklen.

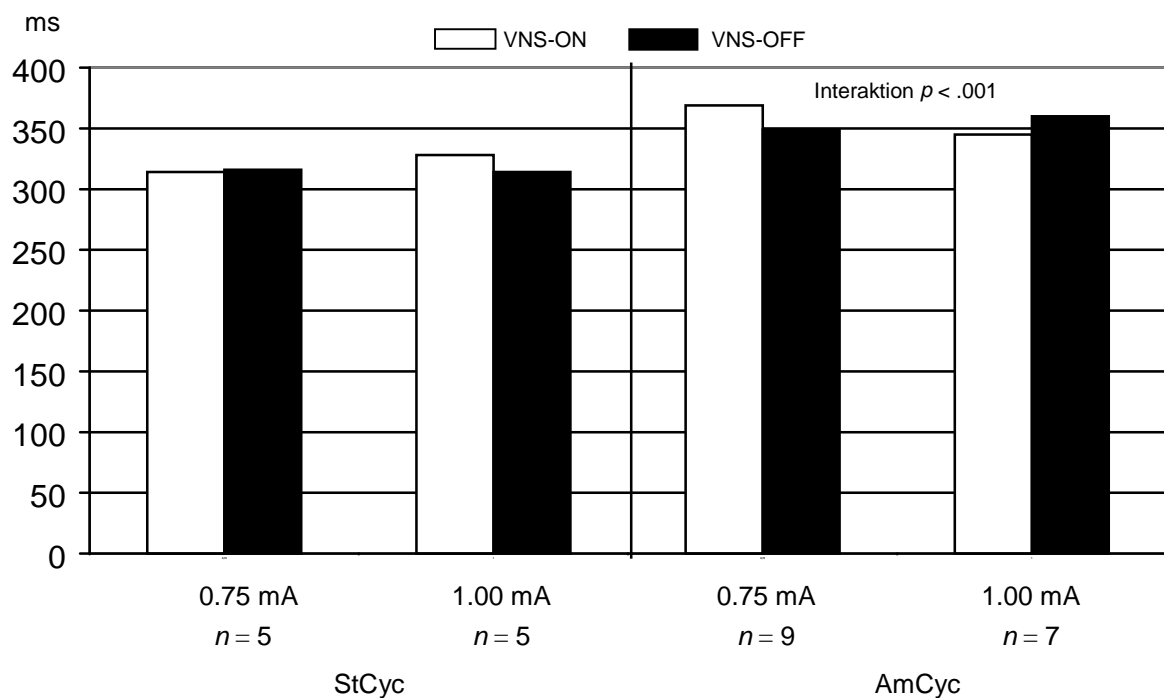


Abbildung 20. Mittelwerte der Reaktionszeitmediane (reduziertes Modell).

In der Gruppe der Patienten unter AmCyc ist der Befund vereinbar mit einem differentiellen Effekt akuter VNS auf die Reaktionsgeschwindigkeit: Während bei einer Stromstärke von 0.75 mA eine Verlangsamung beobachtet wird, kommt es bei einer Stromstärke von 1.00 mA zu einer Beschleunigung. Dieser Effekt erweist sich auch unter Einbeziehung der VNS-Anfallsoutcome-Klasse sowie der allgemeinen Aufmerksamkeitsleistung (d2) als robust, d.h. dass weder die allgemeine Wirkung der VNS-Therapie auf die Anfallssituation bei den einzelnen Patienten noch evtl. Unterschiede in den basalen Aufmerksamkeitsleistungen den beschriebenen Effekt erklären können. Der Befund in der Gruppe der StCyc-Patienten erscheint deskriptiv jedoch genau umgekehrt; allerdings muss daran erinnert werden, dass nicht nur die Anzahl der Patienten, sondern auch die Anzahl der Reaktionen unter VNS-ON, die in die Mediane eingehen, aufgrund des für diese Patientengruppe nicht optimalen Versuchsablaufs deutlich kleiner ist als bei den AmCyc-Patienten.

Klassifiziert man die Differenzen zwischen den ON- und OFF-Reaktionszeiten beider Hände (willkürlich) an einer Schwelle von ± 10 ms als Beschleunigung unter ON, unveränderte Reaktion bzw. Verlangsamung unter ON, so ergibt sich folgende Verteilung der ON-

Effekte (Tab. 13), die in einem nichtsignifikanten Trend Verteilungsverschiebungen aufweist ($\chi^2 = 8.64$; $df = 4$; $p = .07$).

Tabelle 13. Klassifizierte VNS-ON-Effekte auf die Reaktionszeiten.

	Rechte Hand			Summe
	Verlangsamung	Unverändert	Beschleunigung	
Linke Hand				
Verlangsamung	9 (6.6) (7 / 2) [5 / 4]	2 (5.4) (2 / 0) [2 / 0]	6 (5.0) (4 / 2) [1 / 5]	17 (13 / 4) [8 / 9]
Unverändert	7 (7.0) (7 / 0) [5 / 2]	6 (5.7) (5 / 1) [4 / 2]	5 (5.3) (4 / 1) [1 / 4]	18 (16 / 2) [10 / 8]
Beschleunigung	1 (3.5) (1 / 0) [1 / 0]	6 (2.9) (6 / 0) [2 / 4]	2 (2.7) (1 / 1) [1 / 1]	9 (8 / 1) [4 / 5]
Summe	17 (15 / 2) [11 / 6]	14 (13 / 1) [8 / 6]	13 (9 / 4) [3 / 10]	44 (37 / 7) [22 / 22]

$\chi^2 = 8.64$; $df = 4$; $p = .07$.

Beobachtete Häufigkeiten (in Klammern daneben: erwartete Häufigkeiten unter der Annahme der Unabhängigkeit der VNS-Effekte für die rechte und linke Hand); darunter in runden Klammern: Rechtshänder vs. atypische motorische Dominanz; darunter in eckigen Klammern: Stromstärkegruppen: ≤ 0.75 mA / ≥ 1.00 mA. Schwellenwert für die Klassifikation der Differenzen: ± 10 ms. Zellen mit deskriptiv erhöhten Abweichungen vom Erwartungswert wurden fett hervorgehoben; weitere Erläuterungen im Text.

Während die Effekte auf Reaktionen der rechten Hand gleichmäßig verteilt erscheinen, sind Beschleunigungen der linken Hand deskriptiv seltener als zu erwarten (nichtsignifikanter Trend; Test gegen Gleichverteilung: $\chi^2 = 3.32$; $p > .10$). Die Kombinationen "beidseitig verlangsamt" und "links beschleunigt/rechts unverändert" finden sich häufiger als unter der Annahme statistischer Unabhängigkeit zu erwarten wäre; entfernt man die Bedingung "Rechte Hand: Beschleunigung" aus der Analyse, werden diese Verteilungsverschiebungen signifikant ($\chi^2 = 7.89$; $df = 2$; $p < .05$; fett hervorgehobene Häufigkeiten). Demnach zeigt sich zum einen ein Trend zu eher bilateraler Verlangsamung und zum anderen treten die tendenziell eher seltenen Beschleunigungen der linken Hand eher unilateral auf, wenn die Reaktionen der rechten Hand unbeeinflusst bleiben.

Bei insgesamt nur 7 Personen mit atypischer motorischer Dominanz war keine Analyse des Einflusses der Händigkeit auf die VNS-Effekte möglich; jedoch findet sich auch in

der Teilstichprobe der Rechtshänder ebenfalls der beschriebene Trend ($\chi^2 = 7.98$; $df = 4$; $p < .10$).

Nachweisbar ist dagegen ein signifikanter Einfluss der Stromstärke: Nur in der Teilstichprobe der Patienten mit Stromstärken ≥ 1.00 mA ($n = 22$) erweisen sich die Verteilungsunterschiede als signifikant (exakter Fisher-Test: $X = 9.28$; $p < .05$); die Verteilungsverschiebungen entsprachen dabei im wesentlichen dem oben beschriebenen Muster. Demnach kann bei höheren Stromstärken die Annahme der Unabhängigkeit der VNS-ON-Effekte auf die Reaktionszeiten der linken Hand von den VNS-ON-Effekten auf die Reaktionszeiten der rechten Hand (im Sinne klassifizierter ON-OFF-Reaktionszeitdifferenzen) verworfen werden. Ein weiterer nichtsignifikanter Trend betrifft die Wahrscheinlichkeit von Verlangsamungen bzw. Beschleunigung der rechten Hand in Abhängigkeit von der Stromstärkegruppenzugehörigkeit: In der Gruppe mit niedrigen Stromstärken < 1.00 mA sind eher Verlangsamungen der rechten Hand zu beobachten (11:6), während in der Gruppe mit höheren Stromstärken > 0.75 mA eher Beschleunigungen unter VNS-ON zu beobachten waren (3:10) ($\chi^2 = 5.5$, $p = .06$; vgl. hierzu Abb. 20). Für Reaktionszeiten der linken Hand sind keine vergleichbaren Verteilungsverschiebungen zu beobachten.

Die *Reaktionszeiten* waren unter allen Bedingungen (VNS ON vs. OFF, Seite links vs. rechts) mit der Gesamtzahl bearbeiteter Items im d2 signifikant korreliert (z.B. Reaktionszeitmediane Gesamttest: $r = 0.70$, $p < .001$); es fanden sich jedoch keine Korrelationen zwischen experimentellen Reaktionszeiten einerseits und den Fehlerzahlen im d2 bzw. dem Intelligenzniveau (MWT-B) andererseits. Das Testalter war nur mit den Reaktionszeiten der linken Hand unter VNS-ON korreliert ($r = 0.33$; $p < .05$), nicht jedoch mit Reaktionszeiten unter anderen Bedingungen; die Höhe der Korrelationskoeffizienten unterschied sich jedoch deskriptiv nicht in besonderem Maße, sodass dieser Befund nicht weiter interpretiert werden sollte. Keine Zusammenhänge fanden sich zwischen Behandlungsdauer, Therapieergebnis (Anfallshäufigkeit, subjektives Befinden), Geschlecht, Händigkeit und diversen klinischen Variablen (MRT auffällig ja/nein, fokale Epilepsie ja/nein, u.ä.) einerseits und Reaktionszeiten andererseits.

Die *Reaktionszeitdifferenzen* [OFF-ON] waren weder mit der Stromstärke, dem VNS-Zyklus, der VNS-Behandlungsdauer, dem Therapieergebnis (hinsichtlich Anfallshäufigkeit und subjektiver Befindlichkeit) oder dem Geschlecht noch mit den neuropsychologischen Testparametern korreliert. Es ergab sich jedoch eine signifikante negative Korrelation

zwischen dem Testalter und der allgemeinen, seitenunabhängigen Reaktionszeitdifferenz [OFF-ON] ($r = -0.36$; $p < .05$), d.h. ältere Patienten wiesen stärkere Reaktionszeitverlangsamungen unter VNS-ON auf.

Dieser letztgenannte Befund wurde zum Ausgangspunkt einer Reevaluation des oben geprüften varianzanalytischen Modells, nun unter Einbeziehung des Testalters als Kovariate (Abb. 21/darstellungsbedingt in Gruppen nach Mediansplit; Tab. 14) und unter Ausschluss der Faktoren "Seite", "Zyklus" und "Stromstärke". Es ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors "VNS" zuungunsten der ON-Reaktionszeiten sowie ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen diesem Faktor und der Kovariate "Testalter" zuungunsten der ON-Reaktionszeiten in der Gruppe der älteren Probanden. Die Faktoren "Seite" und "Testalter" sowie deren Interaktion zeigten jeweils nahsignifikante Trends zuungunsten der Reaktionszeiten der linken Hand, insbesondere in der Gruppe der älteren Patienten. Die Interaktion zwischen den Faktoren "VNS" und "Seite" war jedoch nicht signifikant, d.h. der VNS-Effekt wirkt in diesem Modell nicht differentiell in Abhängigkeit von der Reaktionsrichtung.

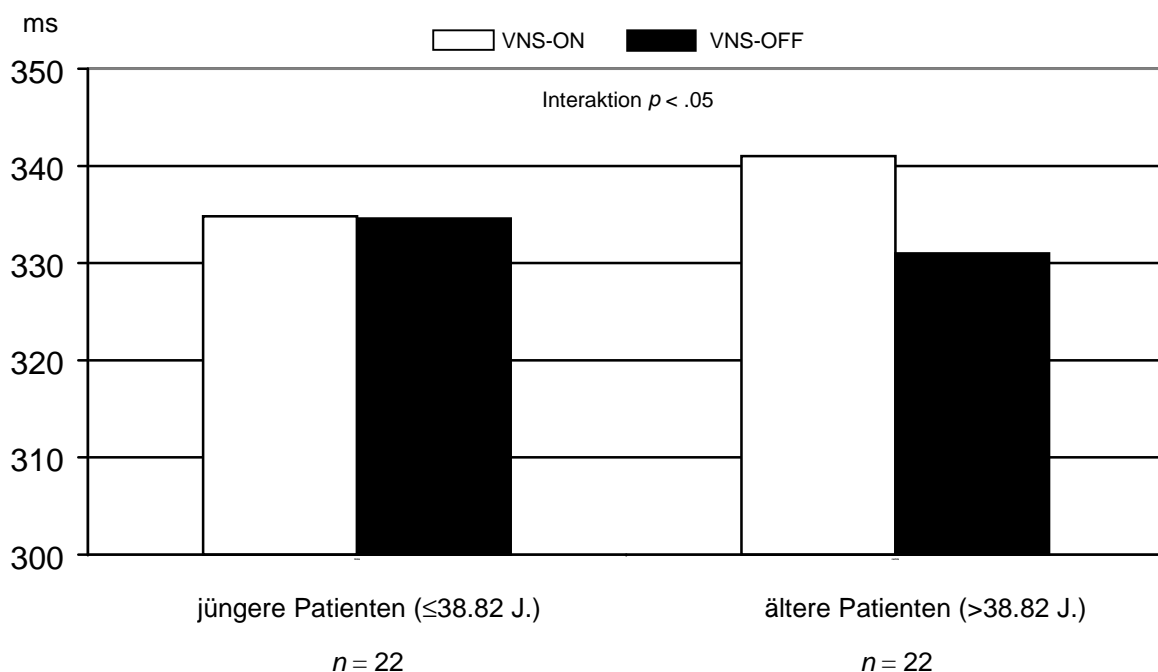


Abbildung 21. Mittelwerte der Reaktionszeitmediane in Abhängigkeit vom Alter.

Zur Verdeutlichung des signifikanten Effekts wurde nur der Bereich 300-350 ms dargestellt.

Tabelle 14. Reaktionszeiten: multifaktorielle ANCOVA (Kovariate: Testalter).

	<i>Wilks λ</i>	<i>F</i>	<i>df_{Hypothese}</i>	<i>df_{Fehler}</i>	<i>P</i>
<i>Haupteffekte</i>					
VNS: ON vs. OFF	0.91	4.14	1	42	.05 *
Seite: Links vs. Rechts	0.93	3.10	1	42	.09 +
Testalter (Kovariate)		3.03	1		.09 +
<i>Interaktionen 1. Ordnung</i>					
VNS x Seite	1.00	0.02	1	42	.88
VNS x Testalter	0.88	6.00	1	42	.02 *
Seite x Testalter	0.92	3.90	1	42	.06 +
<i>Interaktionen 2. Ordnung</i>					
VNS x Seite x Testalter	1.00	0.03	1	42	.85

* $p < .05$. + $p < .10$.

7.1.2 Reaktionsfehler

Die Fehlerzahlen für VNS-ON und VNS-OFF sind aufgrund der verschiedenen Designs für StCyc- und AmCyc-Patienten nur vergleichbar, wenn man sie im Sinne eines Fehlerquotienten an der Gesamtzahl der erfolgten Reaktionen relativiert (Fehlerzahl / Gesamtzahl der Reaktionen). Die folgende Analyse bezieht sich daher auf Fehlerquotienten (Tab. 15).

Die multifaktorielle messwiederholte Varianzanalyse mit zwei Gruppenfaktoren (Zyklus, Stromstärke) und zwei messwiederholten Faktoren (VNS: ON vs. OFF, Seite: links vs. rechts) (Modell analog zur Reaktionszeitanalyse; vgl. 7.1.1) erbrachte weder signifikante Haupt- noch Interaktionseffekte. Dasselbe gilt sowohl für die oben beschriebenen reduzierten Modelle (ohne Faktor "Seite", einzelne ausgewählte Stromstärkegruppen) als auch für die Verwendung der virtuell "falschen" VNS-Zyklen. Demnach fand sich kein Hinweis auf eine Beeinflussung der Reaktionsqualität im Sinne der Fehlerraten durch akute VNS.

Die Fehlerquotienten waren nur unter der Bedingung VNS-OFF mit der Fehlerzahl im d2 korreliert (linke Hand: $r = 0.31$, $p < .05$; rechte Hand: $r = 0.47$, $p < .01$; beide Hände: $r = 0.46$, $p < .01$), während für die entsprechenden Korrelationskoeffizienten unter der Bedingung VNS-ON galt: $r < 0.02$. Dieses Korrelationsmuster bleibt erhalten, auch wenn man die korrelativen Effekte der Stromstärke herauspartialisiert. Der Befund kann als schwacher Hinweis interpretiert werden, dass akute VNS differentielle, Stromstärke-unabhängige Effekte auf die Bearbeitungsqualität ausübt, d.h. individuelle Verbesserungen oder Verschlechterungen bewirkt, die sich im Gruppenmittelwert zwar gegeneinander

aufheben, jedoch zu einer Dissoziation der Bearbeitungsqualität im Computertest (unter VNS-ON) und im d2 führen.

Die über beide Reaktionsrichtungen aggregierten Fehlerquotienten für die Bedingungen VNS-ON vs. OFF waren darüber hinaus weder mit den Reaktionszeiten oder den Reaktionszeitdifferenzen noch mit Testalter, Behandlungsdauer, Händigkeit, Bildungsniveau oder Geschlecht korreliert.

Tabelle 15. Fehlerquotienten: arithmetische Mittelwerte (\pm SD).

	N	Links		Rechts	
		ON	OFF	ON	OFF
<i>StCyc</i>					
0.25-0.50 mA	2	0.05 (\pm 0.07)	0.05 (\pm 0.07)	0.05 (\pm 0.00)	0.02 (\pm 0.01)
0.75 mA	5	0.01 (\pm 0.03)	0.02 (\pm 0.01)	0.02 (\pm 0.03)	0.02 (\pm 0.02)
1.00 mA	5	0.03 (\pm 0.06)	0.02 (\pm 0.01)	0.04 (\pm 0.04)	0.02 (\pm 0.02)
\geq 1.25 mA	3	0.02 (\pm 0.03)	0.03 (\pm 0.01)	0.02 (\pm 0.04)	0.02 (\pm 0.02)
<i>Gesamt</i>	15	0.02 (\pm 0.04)	0.02 (\pm 0.03)	0.03 (\pm 0.03)	0.02 (\pm 0.02)
<i>AmCyc</i>					
0.25-0.50 mA	6	0.02 (\pm 0.04)	0.02 (\pm 0.02)	0.01 (\pm 0.02)	0.02 (\pm 0.02)
0.75 mA	9	0.04 (\pm 0.10)	0.03 (\pm 0.04)	0.02 (\pm 0.02)	0.02 (\pm 0.02)
1.00 mA	7	0.01 (\pm 0.02)	0.03 (\pm 0.02)	0.03 (\pm 0.05)	0.03 (\pm 0.02)
\geq 1.25 mA	7	0.06 (\pm 0.11)	0.04 (\pm 0.03)	0.03 (\pm 0.07)	0.02 (\pm 0.02)
<i>Gesamt</i>	29	0.03 (\pm 0.08)	0.03 (\pm 0.03)	0.02 (\pm 0.04)	0.02 (\pm 0.02)
<i>Gesamtstichprobe</i>					
0.25-0.50 mA	8	0.02 (\pm 0.05)	0.03 (\pm 0.03)	0.02 (\pm 0.03)	0.02 (\pm 0.02)
0.75 mA	14	0.03 (\pm 0.08)	0.03 (\pm 0.03)	0.02 (\pm 0.02)	0.02 (\pm 0.02)
1.00 mA	12	0.02 (\pm 0.04)	0.02 (\pm 0.02)	0.03 (\pm 0.04)	0.02 (\pm 0.02)
\geq 1.25 mA	10	0.05 (\pm 0.09)	0.04 (\pm 0.03)	0.03 (\pm 0.06)	0.02 (\pm 0.02)
<i>Gesamt</i>	44	0.03 (\pm 0.07)	0.03 (\pm 0.03)	0.02 (\pm 0.04)	0.02 (\pm 0.02)

Fehlerquotient: Fehler / [Fehler + Richtige].

7.1.3 Zusammenfassung

Die wichtigsten Ergebnisse lauten somit:

- Ein Haupteffekt des Faktors "VNS" (ON vs. OFF) auf die Reaktionszeiten zuungunsten der ON-Bedingung findet sich, wenn man das Testalter als Kovariate berücksichtigt. VNS scheint Reaktionslatenzen abhängig vom Testalter zu beeinflussen (ON- gegenüber OFF-Reaktionszeiten bei älteren Patienten verlangsamt). (*F1.0, 1.3*)

- Ohne die Kovariate "Testalter" lässt sich ein VNS-ON-Effekt auf die Reaktionszeiten in Abhängigkeit von bestimmten Zyklus- (AmCyc) und Stromstärkebedingungen (Verlangsamung bei 0.75 mA vs. Beschleunigung bei 1.00 mA) nachweisen. (*F1.1, F1.3*)
- Die Interaktion zwischen VNS-Effekt und Reaktionsrichtung ("Seite") konnte nicht generell, sondern nur für ganz bestimmte Zyklus- und Stimulationsstärkebedingungen gezeigt werden; dies änderte sich auch durch Berücksichtigung des Testalters nicht. (*F1.2, F1.1, F1.3*)
- Während die Reaktionszeitveränderungen der linken Hand unter VNS-ON von der Stromstärke unbeeinflusst erscheinen, zeichnet sich für die rechte Hand ein Trend der Gestalt ab, dass bei niedrigen Strömen (< 1.00 mA) eher Verlangsamungen und bei höheren Strömen (>0.75 mA) eher Beschleunigungen eintreten. (*F1.2, F1.3*)
- Insbesondere bei höheren Stromstärken (≥ 1.00 mA) besteht ein stochastischer Zusammenhang zwischen den Reaktionszeitänderungen der linken und der rechten Hand unter VNS-ON: Bilaterale Verlangsamungen sowie beschleunigte Reaktionen der linken Hand bei unveränderten Reaktionen der rechten Hand erscheinen überzufällig häufig. (*F1.1, F1.2, F1.3*)
- Die Reaktionszeiten korrelierten mit der Gesamtleistung im d2. (*F1.3*)
- Keiner der geprüften Faktoren (VNS, Seite, Zyklus, Stromstärke) konnte in signifikantem Ausmaße Varianz in den Fehlerquotienten aufklären. (*F1.0-3*)
- Unter VNS-ON waren die Fehlerquotienten des experimentellen Computertests nicht mit den Fehlerzahlen im d2 korreliert; unter VNS-OFF bestehen dagegen signifikante Korrelationen (*F1.3*).
- Abgesehen vom Testalter konnten die übrigen neben der Computertestung erhobenen soziodemographischen, behandlungsbezogenen, klinischen und neuropsychologischen Variablen nicht signifikant zur Varianzaufklärung bezüglich der Reaktionszeiten und Fehlerquotienten beitragen. (*F1.3*)

7.2 Gedächtnis (Studie 2)

Tabelle 16 zeigt die mittleren Intelligenz- und Aufmerksamkeitsleistungen getrennt für die beiden Studienbedingungen. Es ergab sich kein Hinweis auf eine Konfundierung zwischen allgemeinem kognitivem Leistungsniveau und Gruppenzugehörigkeit.

Tabelle 16. Mittlere Intelligenz- und Aufmerksamkeitsleistungen (Studie 2).

	Studienbedingung		Gesamt	p^a
	vBfD	vDfB		
Intelligenz: MWT-B IQ	100 (± 14)	102 (± 13)	101 (± 13)	.57
	$n = 15$	$n = 24$	$N = 39$	
Aufmerksamkeit: d2 SW(GZ-F)	100 (± 13)	98 (± 9)	99 (± 11)	.66
	$n = 15$	$n = 23$	$N = 38$	

^a T-Tests.

Versuchsbedingungen: vBfD: VNS-ON im Verbalteil während des Behaltensintervalls, im Figuralteil während der Darbietung; vDfB: VNS-ON im Verbalteil während der Darbietung, im Figuralteil während des Behaltensintervalls. Maße: IQ aus dem Mehrfachwahlwortschatztest Form B (Lehrl, 1989), Standardwert für die fehlerkorrigierte Gesamtzahl aus dem d2-Aufmerksamkeits-Belastbarkeits-Test (Brickenkamp, 1981).

7.2.1 Freier Abruf

Die Leistungen im freien Abruf (während der Lernphase und nach Verzögerung) konnten innerhalb des realisierten Studiendesigns nur in der Gruppe der Patienten unter StCyc bestimmt werden; die Ergebnisse wurden in Abbildung 22 abgetragen.

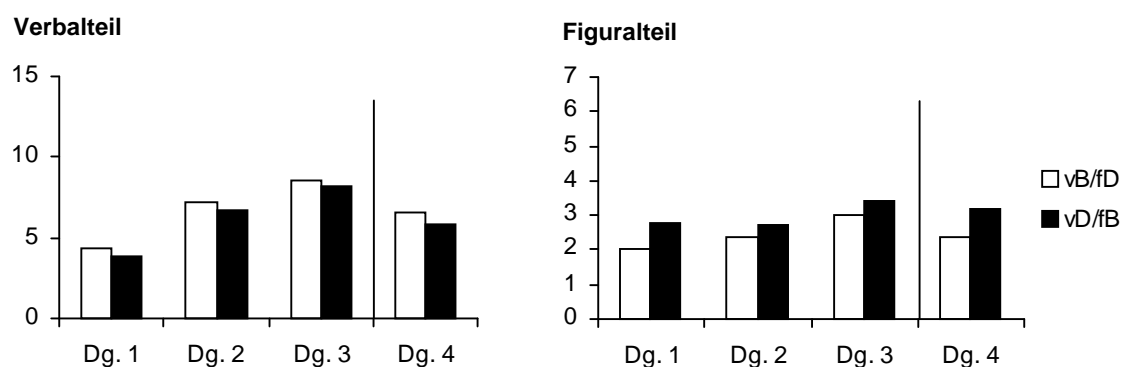


Abbildung 22. Lern- und Gedächtnisleistungen: freier Abruf.

Verbalteil: mittlere Anzahl richtiger Wörter, Figuralteil: mittlere Anzahl richtiger Figuren. Versuchsgruppen: vBfD ($n = 5$) und vDfB ($n = 11$), weitere Erläuterungen siehe Tab. 16. Lernen: Dg. 1-3, Abruf nach Verzögerung: Dg. 4.

Das Ergebnis entspricht deskriptiv der Hypothese, nach der VNS während des Behaltensintervalls - d.h. beim Verbaltest in Gruppe vBfD und beim Figuraltest in Gruppe vDfB - günstiger sein sollte als während der Darbietung der Items ("gekreuzte" Überlegenheit der Gruppe vBfD im Verbalteil und der Gruppe vDfB im Figuralteil). Die Interaktion der Faktoren "Versuchsbedingung" und "Material" ist jedoch statistisch nicht signifikant (MANOVA mit einem Gruppenfaktor "Versuchsbedingung" und zwei messwiederholten Faktoren "Material" [verbal vs. figural] und "Durchgang" [Anzahl richtiger Items in

Durchgängen 1-4]; Interaktion "Versuchsbedingung" x "Material": $F = 0.60, p = .45$). Das negative Testergebnis bestätigt sich auch bei Berücksichtigung der Zugehörigkeit zu einer VNS-Stromstärkegruppe (≤ 0.75 vs. ≥ 1.00 mA); es findet sich auch kein Haupteffekt des Gruppenfaktors "Stromstärke". Keiner der Leistungs- und Fehlerparameter des freien Abrufs korreliert mit der Stromstärke, weder bei gemeinsamer noch bei nach Zyklusbedingung getrennter Analyse. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen verbaler und figuraler Abrufleistung einerseits und VNS andererseits – i.S. eines VNS-Dosis-Effekt-Zusammenhangs oder eines spezifischen Effekts einer bestimmten Taktung der ON-Phase während des Lerntests – lässt sich somit nicht nachweisen. Auch die getrennte Analyse der Effekte des Faktors "Versuchsbedingung" auf die Abrufleistungen im Verbal- vs. Figuralteil erbringt keinen statistisch signifikanten Befund (mit und ohne Berücksichtigung des Faktors "Stromstärke").

7.2.2 Wiedererkennen

Die Rekognitionsleistungen wurden getrennt für die beiden Zyklus-Gruppen in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17. Lern- und Gedächtnisleistungen: Rekognition.

	verbal				figural			
	vBfD		vDfB		vBfD		vDfB	
<i>StCyc</i>	<i>n</i> = 5		<i>n</i> = 11		<i>n</i> = 5		<i>n</i> = 11	
Hits	13.2	(2.2)	12.9	(2.6)	4.6	(0.9)	5.6	(1.5)
Hits Punkte	26.0	(4.6)	25.5	(5.8)	8.8	(1.9)	11.1	(3.2)
Genauigkeit	0.88	(0.09)	0.88	(0.10)	0.73	(0.07)	0.74	(0.17)
<i>AmCyc</i>	<i>n</i> = 10		<i>n</i> = 13		<i>n</i> = 10		<i>n</i> = 13	
Hits	13.8	(0.9)	12.9	(2.3)	5.3	(1.2)	5.5	(0.9)
Hits Punkte	27.6	(1.8)	25.3	(4.6)	10.4	(2.3)	10.8	(2.0)
Genauigkeit	0.87	(0.13)	0.81	(0.07)	0.75	(0.13)	0.68	(0.12)

Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern). Ja/Nein-Rekognition: Hits = Anzahl richtiger Ja-Antworten, Hits Punkte = mit Antwortsicherheit (1 vs. 2) gewichtete Trefferpunktzahl, Genauigkeit = Mittelwerte der Flächen unter den individuellen ROC-Kurven (siehe Methodenteil). Weitere Erläuterungen Tabelle 16.

Das Ergebnismuster entspricht in Bezug auf das korrekte Wiedererkennen von Items (Hits, Hits Punkte) – und damit in Bezug auf das unmittelbare "Schicksal" der unter bestimmten VNS-Bedingungen dargebotenen Items - auch hier deskriptiv der Hypothese, nach der die Rekognitionsleistungen bei VNS während des Behaltensintervalls höher

liegen sollten als bei VNS während der Darbietung ("gekreuzte" Überlegenheit der Gruppe vBfD im Verbalteil und der Gruppe vDfB im Figuralteil). Jedoch ist auch diese Interaktion statistisch nicht signifikant (MANOVA mit zwei Gruppenfaktoren ["Versuchsbedingung", "VNS-Zyklusbedingung"] und einem messwiederholten Faktor "Material" und zwei messwiederholten Variablen [Hits, Hits Punkte]; Interaktion "Versuchsbedingung" x "Material": Wilks Lambda = 0.93, $F = 1.4$, $p = .27$).

Führt man in dieses Modell als dritten Gruppenfaktor die Zugehörigkeit zu einer VNS-Stromstärkegruppe ein (≤ 0.75 vs. ≥ 1.00 mA), ergibt sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen den Faktoren "Stromstärke" und "Versuchsbedingung", d.h. ein stromstärkeabhängiger Effekt des Faktors "Versuchsbedingung", der auch bei Berücksichtigung des intellektuellen Ausgangsniveaus (MWT-B) als Kovariate bestehen bleibt (erweitertes multivariates, kovarianzanalytisches Modell: Interaktion "Stromstärke" x "Versuchsbedingung": Wilks Lambda = 0.76, $F = 4.7$, $p < .05$). Der deskriptiv hypothesenkonforme Effekt der Versuchsbedingung auf die Rekognitionsleistung ist demnach nur bei getrennter Betrachtung nach Stromstärkegruppen statistisch signifikant.

Betrachtet man das insgesamt als valider zu beurteilende Maß der Rekognitions Genauigkeit (Fläche unter den individuellen ROC-Kurven) entfällt das entsprechende Ergebnismuster: In der Gruppe der StCyc-Patienten finden sich nicht einmal deskriptive Unterschiede zwischen beiden Versuchsbedingungen; in der Gruppe der AmCyc-Patienten erweist sich Gruppe vBfD in beiden Aufgaben als leicht überlegen.

Das Maß erlaubt auch einen direkten Vergleich der Rekognitionsleistungen im Verbal- und Figuralteil und zeigt, dass der figurale Lerntest - trotz der Vereinfachung und der längeren Darbietungszeiten (vgl. 6.2.2) - schwieriger war als der verbale Lerntest. Der statistische Test (MANOVA mit zwei Gruppenfaktoren ["Stimulationszyklus", "Versuchsbedingung"] und einem messwiederholten Faktor "Material" über alle Patienten) erbringt dementsprechend einen signifikanten Haupteffekt des Faktors "Material" (Wilks Lambda = 0.58, $F = 25.8$, $p < .001$). Weder die Interaktion "Material" x "Versuchsbedingung" (Wilks Lambda = 1.00, $F = 0.00$, $p = .96$) noch der Haupteffekt "Versuchsbedingung" ($F = 0.9$, $p = .35$) sind signifikant.

Führt man als weiteren Gruppenfaktor die Zugehörigkeit zu einer VNS-Stromstärkegruppe (≤ 0.75 vs. ≥ 1.00 mA) in das Modell ein, so ergibt die varianzanalytische Prüfung einen signifikanten Haupteffekt dieses Faktors ($F = 4.6$, $p < .05$) zugunsten der Patientengruppe mit niedrigeren Stimulationsstärken (Abb. 23); dieser Faktor inter-

agiert jedoch weder mit dem Faktor "Stimulationszyklus" noch mit dem Faktor "Versuchsbedingung" signifikant.

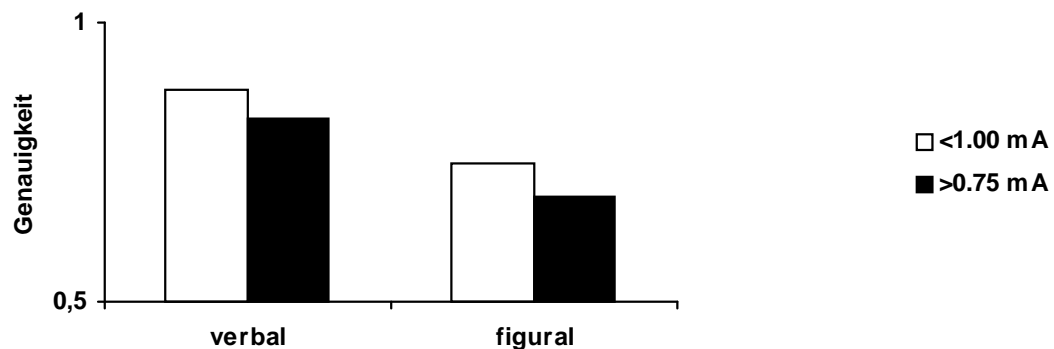


Abbildung 23. Effekt der VNS-Stromstärke auf die Rekognitions Genauigkeit.

Hypothesenkonform erweisen sich niedrigere im Vergleich zu höheren Stromstärken in Bezug auf die Rekognitionsleistung als günstiger. Jedoch könnte dieser Effekt auch auf a priori vorhandene, im Studiendesign nicht kontrollierte Leistungsunterschiede beider Stromstärkegruppen zurückgeführt werden. In der Tat entfällt der VNS-Stromstärke-Effekt bei zusätzlicher Berücksichtigung des intellektuellen Ausgangsniveaus (MWT-B) als Kovariate; auch der Materialeffekt zugunsten des Verbaltests entfällt in diesem erweiterten kovarianzanalytischen Modell.

Die getrennte multivariate Analyse der Effekte des Faktors "Versuchsbedingung" auf die Rekognitionsleistung im Verbal- vs. Figuralteil erbringt keine statistisch signifikanten Befunde (mit und ohne Berücksichtigung des Faktors "Stromstärke"). Auch für die Parameter der Rekognitionsleistung (korrekte und falsche Reaktionen, Genauigkeit) findet sich keine Korrelation mit der Stromstärke, weder bei gemeinsamer noch bei nach Zyklusbedingung getrennter Analyse.

Die separate Analyse der falschen Ja-Antworten (False Alarms) - bzw. äquivalent der korrekten Zurückweisungen - zeigt, dass unter beiden Zyklusbedingungen ausschließlich im Figuralteil ein Einfluss der Faktoren "Versuchsbedingung" und "Stromstärke" auf die Anzahl von False Alarms existiert (vgl. Abb. 24). In einem univariaten, dreifaktoriellen, kovarianzanalytischen Modell mit den Faktoren "Zyklus", "Versuchsbedingung" und "Stromstärke" sowie dem intellektuellen Ausgangsniveau (MWT-B) als Kovariate, erweisen sich die Unterschiede zuungunsten der Versuchsbedingung "vDfB" (VNS-ON im

Behaltensintervall des Figuralteils) als signifikant ($F = 5.1$; $p = .03$); der Einfluss des Faktors "Stromstärke" zuungunsten der höheren Stromstärken entspricht einem nichtsignifikanten Trend ($F = 3.0$; $p = .09$). Sowohl die Interaktion dieser beiden Faktoren wie auch der Einfluss der VNS-Zyklusbedingung sind nicht signifikant. Rechnet man dieses Modell analog für die False Alarms im Verbalteil, so entspricht der Einfluss des Faktors "Zyklus" einem nahsignifikanten Trend zuungunsten der AmCyc-Gruppe ($F = 4.0$; $p = .06$). Wie oben berichtet finden sich für die Anzahl der korrekten Ja-Antworten (Hits verbal und figural) keine entsprechenden Zusammenhänge.

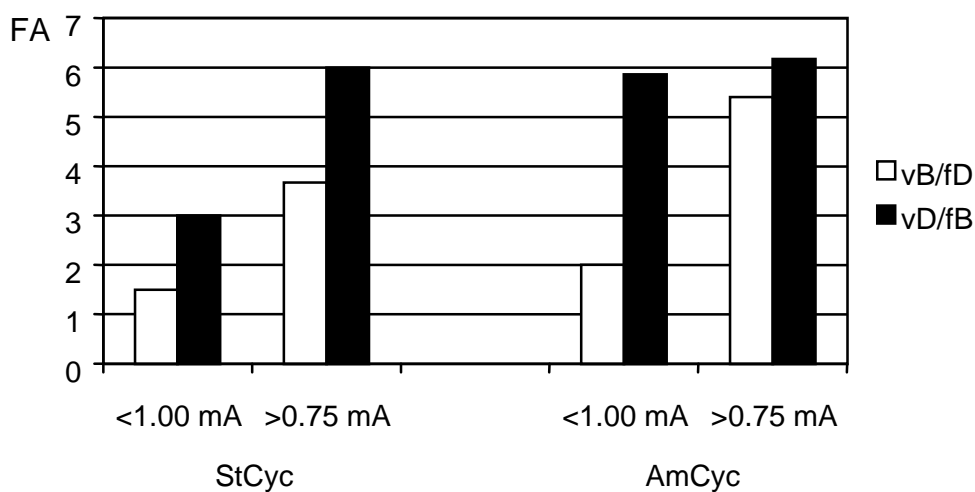


Abbildung 24. Figurales Gedächtnis: Anzahl von False Alarms (FA).

Ein Effekt von Patientenvariablen wie VNS-Behandlungsdauer, Erkrankungsdauer oder anderen epileptologischen oder soziodemographischen Merkmalen war nicht nachweisbar, wobei aufgrund der geringen Power nicht auszuschließen ist, dass tatsächlich vorhandene mittlere und schwache Effekte übersehen wurden.

7.2.3 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der zweiten Studie können wie folgt zusammengefasst werden:

- Das Ergebnismuster entspricht deskriptiv bezüglich der meisten Leistungsparameter (Lernphase, Abruf nach Verzögerung, Hits/Hits Punkte) der Hypothese, dass VNS während des Behaltensintervalls günstiger ist als VNS während der Darbietung des Lernmaterials (Verbaltest: $vBfD > vDfB$, Figuraltest: $vBfD < vDfB$). Ohne Berücksichtigung der Stromstärke erweisen sich diese Unterschiede jedoch als statistisch

nicht signifikant, d.h. der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Lern-/ Abruf-/Wiedererkennensleistung und Taktungsbedingung (Lernen vs. Behalten) gelingt nicht. (*F2.0, F2.1, F2.2*)

- Bezüglich der genannten Leistungsmaße ergeben sich auch keine Hinweise auf materialspezifische Effekte: Die deskriptiven Ergebnismuster in Verbal- und Figuralteil erscheinen hinsichtlich der verschiedenen VNS-bezogenen Faktoren (Versuchsbedingung/Taktung, Stromstärke) symmetrisch; für beide Tests lassen sich keine statistisch signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte VNS-bezogener Faktoren auf die Leistungen nachweisen (*F2.3*)
- Unter Berücksichtigung der Stromstärke findet sich für die Leistungsmaße Hits und Hits Punkte (multivariat messwiederholt) eine hypothesenkonforme Interaktion zwischen "Stromstärke" und "Versuchsbedingung", die auch unter Berücksichtigung der a priori vorhandenen Leistungsunterschiede zwischen beiden Gruppen (MWT-B IQ) bestehen bleibt. Es finden sich jedoch keine Korrelationen zwischen der Stromstärke und Parametern des freien Abrufs bzw. der Rekognition (korrekte und fehlerhafte Reaktionen). (*F2.1, F2.2*)
- Für das integrative Maß der Rekognitionsgenauigkeit zeigt sich abweichend von anderen Leistungsparametern nicht das hypothesenkonforme deskriptive Muster. Jedoch ergibt sich bei Berücksichtigung der Stromstärke ein hypothesenkonformer signifikanter Haupteffekt dieses Faktors zugunsten der Gruppe mit niedrigeren Stromstärken (≤ 0.75 mA); dieser Effekt entfällt jedoch bei Berücksichtigung der a priori zwischen beiden Gruppen existierenden Leistungsunterschiede (MWT-B IQ). (*F2.2*)
- Der Figuralteil des Gedächtnistests war trotz geringerer Itemzahl und längerer Darbietungszeiten gemessen an der erzielten Rekognitionsgenauigkeit signifikant schwerer als der Verbalteil, wobei die Anteile einer objektiv höheren Aufgabenschwierigkeit des Figuralteils einerseits und verminderter figuraler Gedächtnisfähigkeiten der untersuchten Patienten andererseits auf der Basis der hier erhobenen Daten nicht differenziert werden können; Effekte dieses konfundierenden Faktors wurden nicht nachgewiesen (vgl. oben: keine materialspezifischen Effekte; *F2.3*).
- Bezüglich der falschen Ja-Antworten (bzw. korrekten Nein-Antworten) findet sich übereinstimmend in beiden Zyklusgruppen und nur spezifisch im Figuralteil ein komplexer Effekt u.a. des Faktors "VNS-Taktung", der auch unter Berücksichtigung von

A-priori-Unterschieden zwischen den verschiedenen Patientengruppen bestehen bleibt: Patienten, die während des Behaltensintervalls im Figuralteil stimuliert wurden, produzieren später signifikant mehr False Alarms (bzw. weniger korrekte Zurückweisungen) als bei Stimulation während der Darbietung; ein weiterer (nichts signifikanter) Trend besteht zuungunsten höherer Stromstärken.

- Ein Einfluss der Behandlungsdauer oder anderer klinischer Variablen war - möglicherweise aufgrund der zu geringen statistischen Power - nicht nachweisbar (*F2.4*).

8 Diskussion

Im letzten Kapitel werden die Studien zunächst hinsichtlich der eingesetzten Methoden (8.1) und dann in Bezug auf die erzielten Ergebnisse kritisch diskutiert (8.2). Abschließend wird eine Gesamtbeurteilung des derzeitigen Forschungsstandes zu den kognitiv-mnestischen Effekten der VNS und zur Relevanz der hier erzielten experimentellen Ergebnisse vorgenommen (8.3).

8.1 Methodik

Die Aussagekraft der erzielten Ergebnisse wird durch verschiedene methodische Schwächen beider Studien eingeschränkt, die im folgenden kritisch erörtert werden sollen:

Stichprobengröße. Aufgrund der bisher nur unzureichend bekannten Wirkmechanismen könnten eine Vielzahl von spezifischen und unspezifischen Faktoren hinsichtlich kognitiver VNS-Effekte relevant sein, angefangen von soziodemographischen über klinisch-epileptologische und technisch-neurostimulatorische bis hin zu psychologischen Variablen. In Bonn steht die europaweit mit Abstand größte Stichprobe erwachsener VNS-Patienten zur Verfügung ($N = 138$ zum Stichtag). Dennoch war es nicht möglich, Stichprobengrößen zu erreichen, die eine differenzierte Analyse des komplexen Einflusses der genannten Faktoren erlaubt hätte; insbesondere war keine kontrollierte Analyse des Einflusses des Faktors "VNS-Stromstärke" möglich. Neben unüberwindlichen organisatorischen Hürden (z.B. weite Anreise vieler ambulanter Patienten, Einpassung in den organisatorischen Ablauf der Poliklinik) führten auch die für manche Patienten zu hohe Testschwierigkeit sowie motorische Einschränkungen zum Ausschluss. Die letztlich über einen Erhebungszeitraum von ca. 18 Monaten erzielte Stichprobengröße konnte nur erreicht werden, indem die Ansprüche an das Studiendesign den klinisch-organisatorischen Bedingungen angepasst wurden.

Querschnittliches Design. Insbesondere in der zweiten Studie zu den Einflüssen der VNS auf die Gedächtnisleistung wäre ein längsschnittliches Design mit mehreren Testwiederholungen unter verschiedenen, in ihrer Reihenfolge ausbalancierten VNS-Stromstärkebedingungen wünschenswert gewesen (vgl. Clark et al., 1999). Nur so hätte man hinsichtlich der Gedächtnisleistungen eine überzeugende within-subject-

Kontrollbedingung realisieren und in beiden Studien den Einfluss der Stromstärke auf attentionale bzw. mnestiche VNS-Effekte systematisch untersuchen können. Aus den o.g. organisatorischen Gründen war die Durchführung einer längsschnittlichen Untersuchung jedoch ausgeschlossen. In einem längsschnittlichen Design müsste zudem eine Konfundierung mit dem Faktor "Behandlungsdauer" durch eine aufwändige Balancierung der Stromstärke-Reihenfolgen bei den verschiedenen Messzeitpunkten vermieden werden.

Testverfahren. Erstmals wurden in einem experimentellen Design Einflüsse akuter VNS-Stimulationsphasen auf die Reaktionslatenzen untersucht. Der eingesetzte Wahlreaktionstest erwies sich als gut durchführbar. Allerdings war der Anteil von Patienten mit Hemiparesen recht hoch, sodass auch hierdurch einzelne weitere Probanden von der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Problematischer erscheint im Nachhinein die Auswahl der Gedächtnisaufgaben: Die Konstruktion orientierte sich an etablierten klinischen Verfahren (z.B. VLMT), um ggf. lokalisatorische Rückschlüsse - im Sinne einer spezifischen Wirkung der VNS auf mit bestimmten Lern- und Gedächtnisfunktionen assoziierte Hirnareale - ziehen zu können. Die negative Konsequenz war jedoch, dass während der einmaligen Untersuchung insgesamt zu wenige Leistungsparameter gemessen werden konnten (vgl. dagegen Clark et al., 1999). Ferner konnte der Applikationszeitpunkt der VNS-ON-Phasen nur zwischen den beiden Testteilen (verbal vs. figural) in einem gekreuzten Design variiert werden, was sich aufgrund der Konfundierung mit dem jeweiligen Lernmaterialtyp als inflexibel erwies. Für Folgeuntersuchungen sollten daher Lern- und Gedächtnisparadigmata ausgewählt werden, die rascher durchgeführt werden können und die pro Sitzung mehrere Messungen unter verschiedenen akuten VNS-Bedingungen erlauben (within-subject-Kontrolle). Ferner erwies sich der figurale Gedächtnistest noch immer schwerer als der verbale Test, obwohl er bereits gegenüber dem in der Klinik etablierten computergestützten figuralen Gedächtnistest vereinfacht wurde (längere Darbietungszeiten, einfachere und gestalthaftere Muster); möglicherweise wurden potentielle VNS-Effekte auf die figuralen Gedächtnisleistungen durch die insgesamt niedrigen Leistungen in diesem Test verdeckt (Bodeneffekt).

VNS-Parameter. Es wurde auf jede Veränderung der klinischen VNS-Parameter verzichtet, um den Patienten die Teilnahme an der Studie so leicht wie möglich zu machen und die experimentellen Effekte der tatsächlichen klinischen Behandlungsparameter zu untersuchen. Nur einzelne Patienten kamen mit niedrigen Stimulationsstärken (≤ 0.5 mA),

während die Mehrheit auf hohe Stromstärken (>0.5 mA) eingestellt war; bis zum Zeitpunkt der Untersuchung hatten sich die Patienten meist schon über mehrere Wochen an die aktuelle Stimulation gewöhnt; alle Patienten waren länger als 2 Monate implantiert. Die während des Ramp-up durchgeführte Studie von Clark et al. (1999) legt aber die Vermutung nahe, dass nur niedrige Stimulationsstärken (0.5 mA) positive mnestiche VNS-Effekte (gegenüber einer Präimplantationsbaseline) induzieren können. Unter der Maßgabe unveränderter VNS-Parameter war daher eine systematische Evaluation der Effekte niedrigerer Stromstärken nicht möglich. In zukünftigen Untersuchungen sollte eine temporäre *Reduktion* der Stromstärken, die ethisch unbedenklich wäre, gestattet sein.

VNS-Zyklus. Desweiteren musste das Studiendesign an zwei verschiedene Zyklusbedingungen - StCyc und den während der Datenerhebung klinisch immer häufiger eingesetzten AmCyc - angepasst werden; denn sowohl eine Erhöhung der ON-Zeiten bei AmCyc-Patienten als auch eine Erhöhung des aktiven zeitlichen Stimulationsanteils bei StCyc-Patienten schied aus. Durch die Anpassung des Designs konnten zwar alle Patienten in beide Studien eingeschlossen werden, aber eine gewisse Optimierung des Programmablaufs für die eine oder die andere Patientengruppe war unvermeidlich. Es ist daher nicht überraschend, dass der Faktor "VNS-Zyklus" in verschiedenen Zusammenhängen signifikante Haupt- oder Interaktionseffekte hervorruft.

Synchronisation von VNS und Test. Als praktikabel erwies sich die hier erstmals vorgeschlagene Synchronisation von Pulsgenerator und Stimulationsrechner mittels der Startzeiten von VNSS und Computertest. Die Taktung der Experimente sowie die Auswertung von Reaktionen getrennt nach dem jeweiligen Aktivitätszustand (ON vs. OFF) konnte so mit minimalem Aufwand und ohne zusätzliche Hard- und Software realisiert werden. Die Probanden waren während der gesamten Untersuchung bezüglich des Zusammenhangs von VNSS-Zustand und Testablauf bzw. Testauswertung "blind". Dies kann gegenüber den bisher vorgelegten experimentellen Studien von Clark et al. (1999) und Helmstaedter et al. (2001) als Vorteil angesehen werden (vgl. 6.4).

8.2 Interpretation der erzielten Ergebnisse

8.2.1 Aufmerksamkeit (Studie 1)

In der hier vorgelegten Studie wurden erstmals attentionale Effekte akuter VNS-ON-Phasen experimentell untersucht. Frühere offene klinische Langzeitbeobachtungen legen nahe, dass VNS eine subjektive Verbesserung der Aufmerksamkeitsleistungen bewirken kann; die methodischen und konzeptuellen Schwächen entsprechender Studien und Berichte wurden bereits kritisch diskutiert (vgl. 3.1). Bei kontrollierten psychologischen Studien zu kognitiven und eben auch attentionalen Leistungen konnten keine statistisch signifikanten oder gar klinisch relevanten Veränderungen festgestellt werden (3.3.1). Helmstaedter et al. (2001) hatten bei ihrer experimentellen Gedächtnisstudie eine Beschleunigung der Antwort- bzw. Abrufzeiten im Ja-Nein-Wiedererkennenstest unter VNS-ON beobachtet und dies als Hinweis darauf interpretiert, dass VNS die Konzentration zumindest nicht unspezifisch zu stören scheint; dieser Befund kann aufgrund der andersartigen Aufgabenstellung jedoch nicht unmittelbar im Zusammenhang mit attentionalen Effekten akuter VNS interpretiert werden.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie deuten darauf hin, dass akute VNS unter klinischen Stimulationstärkebedingungen die Reaktionszeiten eher negativ beeinflusst. Dieser Effekt wird besonders unter Berücksichtigung des Testalters deutlich: In der Gruppe der älteren Patienten zeigte sich ein signifikanter negativer VNS-Effekt auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Bisher sind differentielle Wirkungen der VNS in Abhängigkeit vom Alter kaum berichtet worden (vgl. jedoch Wernicke et al., 1992). Auch wenn nicht auszuschließen ist, dass VNS in Gehirnen älterer Personen andersartige Effekte bewirken kann, gibt es hierfür bisher keine hinreichenden Belege; die beobachtete Interaktion von VNS und Alter bezüglich der Reaktionslatenzen bleibt daher unverständlich.

Auch zwischen den verschiedenen Teilgruppen (nach Zyklus oder Stromstärke) finden sich signifikante Veränderungen der Reaktionszeiten sowie Interaktionen mit der Reaktionsrichtung (Faktor "Seite") unter VNS-ON. Aufgrund des Designs der Studie kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei Zwischen-Subjekt-Effekten lediglich um Zufallsbefunde handelt, da sie in ungematchten Teilstichproben mit geringen Patientenzahlen ohne eine hinreichende Kontrollbedingung beobachtet wurden. Daher muss auch der einzige Hinweis auf eine Beschleunigung von Reaktionszeiten unter VNS-ON (AmCyc-Patienten; 1.00 mA) zurückhaltend beurteilt werden.

Linksseitige cervikale VNS beeinflusst tendenziell die Reaktionen beider Hände, aber bei getrennter Analyse nach Reaktionsrichtung scheinen die Reaktionen der rechten Hand stärker verändert; die VNS-Stromstärke ist hier negativ mit der Reaktionslatenz korreliert (höhere Ströme: kürzere Reaktionszeiten). Insgesamt erscheint das Ergebnismuster bezüglich der Reaktionsrichtung jedoch uneinheitlich und schwer interpretierbar, u.a. weil die Effekte verschiedener Stromstärkebedingungen nicht in der gleichen Person, sondern nur in verschiedenen Teilstichproben geprüft werden konnten.

Es bleibt festzuhalten, dass VNS die Reaktionslatenzen beeinflussen kann und dass bei klinisch eingesetzten Stromstärken eher Verlangsamungen der Reaktionen eintreten. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist fraglich: So betrug der mittlere Reaktionszeitunterschied ON vs. OFF bei älteren Personen (>38.8 Jahre) nur ca. 10 ms. In Bezug auf die Analyse akuter VNS-Effekte auf andere kognitive Funktionen kann daher festgehalten werden, dass zumindest keine deutlichen unspezifischen Störungen auf der attentionalen Ebene zu erwarten sind, weder in Bezug auf das Arbeitstempo noch auf die Sorgfaltsleistung (Reaktionsfehler). Das diffuse Ergebnismuster bezüglich des Faktors "Reaktionsrichtung" widerspricht zwar nicht der These, dass VNS bilateral die Thalami aktiviert und sich diese Aktivierung in den Reaktionszeiten für beide Richtungen (störend) bemerkbar macht; aber positive Evidenz für diese Hypothese kann in den hier vorgelegten Daten nicht gesehen werden. Die Spezifität der Effekte im Hinblick auf VNS könnte letztlich nur durch eine längsschnittliche Studie belegt werden, bei der Patienten messwiederholt während des Ramp-up die verschiedenen Stromstärken durchlaufen und die Zyklusbedingung konstant gehalten wird (z.B. AmCyc).

8.2.2 Gedächtnis (Studie 2)

Die hier vorgelegte Gedächtnisstudie knüpfte direkt an die beiden bisher publizierten experimentell-neuropsychologischen Studien von Clark et al. (1999) und Helmstaedter et al. (2001) an. Die wesentlichen methodischen Unterschiede wurden bereits oben diskutiert (vgl. 6.4). In Bezug auf positive Leistungsmaße (Anzahl frei abrufbarer Items, Rekognitionsgenauigkeit u.ä.) zeigt sich deskriptiv teilweise das von Clark et al. berichtete Muster, nach dem VNS während des Behaltensintervalls günstiger erscheint als VNS während der Darbietung. Dieser Befund erreicht jedoch wiederum nur statistische Signifikanz unter Berücksichtigung der Zwischen-Gruppen-Faktoren, sodass die gleichen methodischen Einschränkungen wie bei der Aufmerksamkeitsstudie gelten. Das hier erzielte Ergebnis widerspricht zwar nicht dem Befund von Clark et al., aber es ist nicht gelungen einen

vergleichbaren positiven Gedächtniseffekt mittels akuter VNS-ON-Phasen zu induzieren. Ein Hauptgrund hierfür könnte in den hohen klinischen Stromstärken liegen, die für alle Patienten der hier vorgelegten Studie unverändert aus der Therapie übernommen wurden: Lediglich 7 Patienten unter StCyc, für den der Gedächtnistest optimiert war, hatten Stromstärken ≤ 0.75 mA; nur 2 dieser Patienten waren zufällig der Bedingung vBfD (VNS-ON während des Verbalteils im Behaltensintervall) zugewiesen worden, die ja am ehesten dem Studiendesign bei Clark et al. (1999) entspricht. Aufgrund der methodischen Einschränkungen der hier vorgelegten Studie war also eine modifizierte Replikation der Clark-Studie unmöglich.

Das gekreuzte Design der hier vorgelegten Gedächtnisstudie mit den Bedingungen "vBfd" (im Verbalteil VNS-ON während des Behaltens, im Figuralteil VNS-ON während der Darbietung) und "vDfB" (umgekehrt) erlaubt keine Entscheidung, ob der nur im Trend nachweisbare materialunabhängige relative Vorteil der Bedingung "VNS im Behaltensintervall" gegenüber der Bedingung "VNS während der Darbietung" eher auf eine Aktivierung von Konsolidierungsfunktionen im Behaltensintervall oder aber umgekehrt auf eine geringere Störung von kognitiv-mnestischen Leistungen während der Darbietung zurückzuführen ist.

Zur Studie von Helmstaedter et al. (2001) entsteht eine deutliche Anknüpfung, da der seinerzeit berichtete Effekt - nunmehr in einem verbesserten Studiendesign - repliziert werden konnte: Nur im Figuralteil, nicht jedoch im Verbalteil produzierten Patienten während des Ja-Nein-Rekognitionstests mehr False Alarms (bzw. weniger korrekte Zurückweisungen), wenn sie während des Behaltensintervalls stimuliert wurden; dieser Effekt wird bei höheren Stromstärken additiv verstärkt (keine Interaktion). Dies bestätigt die seinerzeit geäußerten Vermutungen der Materialspezifität dieses Effektes sowie des Störpotentials höherer Stromstärken.

Wie aber lässt sich dieser Effekt erklären? Ist er vereinbar mit der Clark-Hypothese, die weit weniger spezifisch auf die Modulation des allgemeinen Arousal durch VNS abhebt? Für eine vollständige Klärung fehlen in der hier vorgelegten Studie aus den genannten Gründen die mehrfach auch bei niedrigen Stromstärken (within subject) gemessene Rekognitionsleistungen; aber dennoch kann eine Hypothese formuliert werden: Die Materialspezifität könnte - wie seinerzeit bei Helmstaedter et al. (2001) ausgeführt - mit der neuropsychologischen Lateralisation von verbalen (sprachdominante Hemisphäre, meist links) und figuralen Lern- und Gedächtnisleistungen (meist rechts) in Verbindung gebracht werden. Unter dieser Perspektive müsste man annehmen, dass VNS bei höheren

klinischen Stromstärken vorrangig die rechte Hemisphäre beeinflusst, d.h. gekreuzt von der linken cervikalen Seite her in gedächtnisrelevante Regionen der rechten Hemisphäre projiziert (Lateralisationshypothese); mit der allgemeinen Arousal-Hypothese von Clark et al. wäre diese spezifische neuropsychologische Erklärung nicht vereinbar. Gerade mit Blick auf die häufig übersehene GSA-Komponente der VNS (sensorische Signale aus Hals- und Kehlkopfbereichen), die nach kontralateral projiziert, würde man auch funktionell-neuroanatomische Evidenz für eine Lateralisationshypothese vorbringen können (vgl. 1.2.2; 4.2.3); aber insgesamt erscheint es wahrscheinlicher, dass VNS höhere gedächtnisassoziierte Bereiche bilateral erreicht.

Die Materialspezifität des False-Alarm-Effekts der VNS könnte aber auch - statt durch den Materialtyp - durch die höhere Aufgabenschwierigkeit sowie die andersartige kognitive Struktur figuraler Aufgaben, d.h. allgemein-gedächtnispsychologisch erklärt werden; denn es zeigen sich sowohl in der hier vorgelegten Studie (Rekognitionsgenauigkeit) wie auch bei Helmstaedter et al. (2001; [Hits - False Alarms]) im Vergleich zu den verbalen Leistungen deutlich niedrigere figurale Abruf- und Rekognitionsleistungen. Das Lernen einer Liste bekannter Wörter (i.U. zum Lernen von Non-Wörtern) beinhaltet die Aktivierung und "Markierung" bereits gespeicherter und semantisch angereicherter Repräsentationen. Beim figuralen Lernen wird dagegen neues, sinnloses Reizmaterial präsentiert, damit gerade keine Verbalisierungsstrategie eingesetzt werden kann. Die figurale Aufgabe verlangt daher zusätzlich eine effiziente Enkodierungsstrategie, durch die erstmalig visuelle Perzepte in Gedächtnisrepräsentationen transformiert werden müssen; wie schlecht dies gelingt, zeigen die hier gemessenen niedrigen Leistungen im freien Abruf der Muster. Bezüglich treffergebundener Leistungsmaße zeigte sich im Trend, wie oben bereits erläutert, ein Vorteil der Bedingung "VNS während des Behaltensintervalls", entweder weil VNS die Konsolidierung (VNS im Behaltensintervall) weniger stört als die Enkodierung (VNS während der Darbietung) oder weil VNS die Konsolidierung fördert. Bezüglich der vermehrten falschen Ja-Antworten (bei unbeeinflussten Trefferraten) stellt sich die Situation nun genau umgekehrt dar: Durch VNS während der Konsolidierungsphase (d.h. bei bereits physikalisch abwesendem Perzept) werden die enkodierten Repräsentationen so verändert, dass Distraktoren beim späteren Test den figuralen Items stärker ähneln. Statt nun nur in den seltenen Fällen mit "Ja" zu antworten, bei denen man sich ganz sicher ist, bewirkt die größere Ähnlichkeit von Items und Distraktoren eine generell erhöhte Ja-Sage-Tendenz, wodurch die False-Alarm-Rate steigt (Diskriminationshypothese).

Clark et al. (1999) führen leider nicht aus, wie sie die Rekognitionsleistung genau gemessen haben und ob die Leistungsverbesserungen eher auf eine Zunahme von Treffern oder aber auf eine Abnahme von Fehlalarmen oder auf beides zurückgeführt werden können; es konnte nicht geklärt werden, ob die Rekognitionsfehler überhaupt berücksichtigt wurden. Der spezifische gedächtnisfördernde Effekt bei niedrigen Stromstärken, den Clark et al. berichten, könnte auf einer neurostimulatorischen Verstärkung bereits gut differenzierter Repräsentationen verbaler Items während der Konsolidierungsphasen beruhen, die am Ende zu einer verbesserten Diskriminierbarkeit und einer erhöhten Trefferzahl beiträgt. Dieser gedächtnisfördernde Effekt scheint jedoch nur bei niedrigen Stromstärken einzutreten, während VNS bei höheren Stromstärken und bei gut differenzierbarem, z.B. verbalem Material hinsichtlich der Rekognitionsleistung eher wirkungslos erscheint.

In einem kritischen Experiment, das eine Entscheidung zwischen Lateralisations- und Diskriminationshypothese erlauben würde, müssten demnach die Effekte folgender Faktoren untersucht werden: Stromstärke (niedrig/0.5 mA vs. hoch/ ≥ 1.00 mA; möglichst messwiederholt in balanciertem Design), Stimulationszeitpunkt (Darbietung vs. Behaltensintervall), Material (Wörter vs. Muster) und Diskriminierbarkeit (Sinngehalt der Wörter bzw. Ähnlichkeit der Muster).

8.3 Kognitive VNS-Effekte: Gesamtbeurteilung

Bisher fehlt der wissenschaftlich überzeugende Nachweis positiver psychologischer Effekte im klinischen Therapieverlauf bei Epilepsiepatienten oder anderen Patientengruppen. Auch die experimentell-neuropsychologischen Befunde verschiedener Arbeitsgruppen wirken inkonsistent, wenngleich einige empirisch prüfbare Hypothesen zu einer Vereinbarkeit der Daten formuliert werden können. Über klinisch relevante kognitive und emotionale VNS-Effekte kann daher zur Zeit nur auf der Basis methodisch schwacher Studien spekuliert werden. Angesichts der aktuellen Weiterentwicklung der VNS zu einem primär "psychostimulatorischen" Verfahren (Depression, Alzheimer) erscheint diese Befundlage unzureichend.

Ein wesentliches Resultat des allgemeinen Teils der hier vorgelegten Arbeit (Kapitel 1-4) ist in der Zusammenführung von Überlegungen zu den Effekten und möglichen Wirkmechanismen der VNS in ein Modell zu sehen, das mit den klinischen Beobachtun-

gen gut übereinstimmt: VNS wirkt bereits bei niedrigen Stromstärken, indem sie via Typ-A-Fasern und via NTS (GVA-Komponente) den LC und damit das NA-System stimuliert; die höhere Verfügbarkeit von NA vermittelt den antikonvulsiven und - unter definierten experimentellen Bedingungen bei niedrigen Stromstärken - einen gedächtnisfördernden Effekt. Psychophysiologisch simuliert VNS wahrscheinlich ein optimal erhöhtes peripheres Arousal (Clark et al., 1999) bzw. einen vagal angezeigten erhöhten Stoffwechselbedarf (Porges, 1995). Es erscheint plausibel, dass auch eventuelle befindlichkeitsverbessernde Effekte über diesen Mechanismus und über das NA-Transmittersystem vermittelt werden könnten (vgl. 4.4).

Möglicherweise kann das Modell sogar erklären, warum der Nachweis der kognitiv-mnestischen Wirksamkeit bisher nicht erbracht werden konnte. Unter der Voraussetzung der Arousal-Theorie lassen die Arbeiten aus der Clark-Gruppe vermuten, dass neben positiven Gedächtniseffekten auch günstige Effekte auf die Aufmerksamkeitsleistungen ausschließlich bei niedrigen Stromstärken (0.5 mA) zu erwarten sind. Der Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeitsfunktionen und dem LC/NA-System ist bereits gut erforscht (z.B. Aston-Jones, Rajkowski & Cohen, 1999), sodass man auch einen vergleichbaren zentralphysiologischen Mechanismus postulieren könnte. Die klinisch üblichen, höheren Stromstärken (≥ 0.75 mA) sind in dieser Perspektive gerade nicht in der Lage, eine optimale Aktivierung des LC/NA-Systems zu induzieren (vgl. 4.5).

Die in der hier vorgelegten Studie nachgewiesenen attentionalen und mnestischen VNS-Effekte bei hohen klinischen Stromstärken waren in den meisten Fällen als beeinträchtigende Störungen der untersuchten Funktionen zu interpretieren. Eine alltägliche oder klinische Relevanz dieser an VNS-ON-Phasen gekoppelten meist schwachen Effekte ist jedoch äußerst unwahrscheinlich, sodass die Ergebnismuster der experimentellen Patientenstudien und der klinischen Therapieverlaufsstudien insgesamt kompatibel erscheinen. Die experimentell-neuropsychologische Studie von Clark et al. (1999) eröffnet die therapeutische Option einer Reduktion der klinisch eingesetzten Stromstärke auf 0.5 mA zur Steigerung der kognitiv-mnestischen und attentionalen Effekte. Eine prospektive Studie zur niedrigamplitudigen VNS befindet sich, angeregt durch die hier beschriebenen Untersuchungen und Überlegungen, derzeit an der Klinik für Epileptologie Bonn in Vorbereitung.

9 Literatur

- Agnew, W. F. & McCreery, D. B. (1990). Considerations for safety with chronically implanted nerve electrodes. Epilepsia, *31 Suppl. 2*, S27-S32.
- Agnew, W. F., McCreery, D. B., Yuen, T. G. H. & Bullara, L. A. (1989). Histologic and physiologic evaluations of electrically-stimulated peripheral nerve: Considerations for the selection of parameters. Annals of Biomedical Engineering, *17*, 39-60.
- Agostini, E., Chinnock, J. E., Daly, M.D. et al. (1957). Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs, and abdominal viscera in the cat. Journal of Physiology, *135*, 182-205.
- Aicher, S. A., Lewis, S. J. & Randich, A. (1991). Antinociception produced by electrical stimulation of vagal afferents: independence of cervical and subdiaphragmatic branches. Brain Research, *542*, 63-70.
- Aldenkamp, A. P., Van de Veerdonk, S. H. A., Majoie, H. J. M., Berfelo, M. W., Evers, S. M. A. A., Kessels, A. G. H., Renier, W. O. & Wilmink, J. (2001). 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 & Behavior, *2*, 343-350.
- Aldenkamp, A. P., Majoie, H. J., Berfelo, M. W., Evers, S. M., Kessels, A. G., Renier, W. O. & Wilmink, J. (2002). Long-term effects of 24-month treatment with vagus nerve stimulation on behaviour in children with Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsy & Behavior, *3*, 475-479.
- Altimiras, J. (1999). Understanding autonomic sympathovagal balance from short-term heart rate variations. Are we analyzing noise? Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology, *124*, 447-460.
- Amar, A. P., DeGiorgio, C. M., Tarver, W. B. & Apuzzo, M. (1999). Long-term multicenter experience with vagus nerve stimulation for intractable partial seizures: results of the XE5 trial. Stereotactic and Functional Neurosurgery, *73*, 104-108.
- Amar, A. P., Heck, C. N., Levy, M. L., Smith, T., DeGiorgio, C. M., Ovideo, S. & Apuzzo, M. L. J. (1998). An institutional experience with cervical vagus nerve trunk stimulation for medically refractory epilepsy: Rationale, technique, and outcome. Neurosurgery, *43*, 1265-1280.
- Amar, A. P., Levy, M. L., Comb, J. G. & Apuzzo, M. L. (2001). Vagus nerve stimulation for control of intractable seizures in childhood. Pediatric Neurosurgery, *34*, 218-223.
- Ammons, W. S., Blair, R. W. & Foreman, R. D. (1983). Vagal afferent inhibition of primate thoracic spinothalamic neurons. Journal of Neurophysiology, *50*, 926-940.
- Andrews, R. J. (2003). Neuroprotection trek--the next generation: neuromodulation I. Techniques--deep brain stimulation, vagus nerve stimulation, and transcranial magnetic stimulation. Annals of the New York Academy of Sciences, *993*, 1-13.
- Andrews, P. L. R. & Lawes, I. N. C. (1992). A protective role for vagal afferents: a hypothesis. In S. Ritter, R. C. Ritter & C. D. Barnes (Eds.), Neuroanatomy and physiology of abdominal vagal afferents (pp. 221-248). Boca Raton: CRC Press.

- Andriola, M. R., Rosenzweig, T. & Vlay, S. (2000). Vagus nerve stimulator (VNS): Induction of asystole during implantations with subsequent successful stimulation (Abstract #3.190, presented at the 54th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Los Angeles/USA, December, 1-6, 2000).
- Andriola, M. R. & Vitale, S. A. (2001). Vagus nerve stimulation in the developmentally disabled. Epilepsy & Behavior, *2*, 129-134.
- Annegers, J. F., Coan, S. P., Hauser, W. A. & Leetsma, J. (2000). Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. Epilepsia, *41*, 549-553.
- Annegers, J. F., Coan, S. P., Hauser, W. A., Leestma, J., Duffell, W. & Tarver, B. (1998). Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. Epilepsia, *39*, 206-212.
- Arnedo, M., Gallo, M., Agüero, A., & Molina, F. (1993). Medullary afferent vagal axotomy disrupts NaCl-induced short-term taste aversion learning. Behavioral and Neural Biology, *59*, 69-75.
- Aston-Jones, G., Rajkowski, J. & Cohen, J. (1999). Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. Biological Psychiatry, *46*, 1309-1320.
- Bailey, P. & Bremer, F. (1938). A sensory cortical representation of the vagus nerve. Journal of Neurophysiology, *1*, 405-412.
- Balzamo, E. & Jammes, Y. (1989). Vagal afferents and EEG rhythms in the S1 area in anesthetized cats: similarities between responses to electrical and chemical (phenyldiguanide) stimulations. Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie, *97*, 483-492.
- Banzett, R. B., Guz, A., Paydarfar, D., Shea, S. A., Schachter, S. C. & Lansing, R. W. (1999). Cardiorespiratory variables and sensation during stimulation of the left vagus in patients with epilepsy. Epilepsy Research, *35*, 1-11.
- Barnes, A., Duncan, R., Chisholm, J. A., Lindsay, K., Patterson, J. & Wyper, D. (2003). Investigation into the mechanisms of vagus nerve stimulation for the treatment of intractable epilepsy, using (99m)Tc-HMPAO SPET brain images. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, *30*, 301-305.
- Barone, F. C., Armstrong, D. L., Wayner, M. J. & Zarco de Coronado, I. (1984). Effects of neurotransmitters and vagus nerve stimulation on diencephalic and mesencephalic neuronal activity. Brain Research Bulletin, *13*, 565-571.
- Barry, J. J. (2003). The recognition and management of mood disorders as a comorbidity of epilepsy. Epilepsia, *44 Suppl. 4*, 30-40.
- Bazhenova, O. V., Plonskaia, O. & Porges, S. W. (2001). Vagal reactivity and affective adjustment in infants during interaction challenges. Child Development, *72*, 1314-1326.
- Beauchaine, T. (2001). Vagal tone, development, and Gray's motivational theory: toward an integrated model of autonomic nervous system functioning in psychopathology. Developmental Psychopathology, *13*, 183-214.
- Beck, A. T. & Steer, R. A. (1987). Beck Depression Inventory manual. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Benabid, A. L., Koudsie, A., Pollak, P., Kahane, P., Chabardes, S., Hirsch, E., Marescaux, C. & Benazzouz, A. (2000). Future prospects of brain stimulation. Neurological Research, *22*, 237-246.

- Benbadis, S.R., Tatum, W. O. & Vale, F. L. (2000). When drugs don't work: an algorithmic approach to medically intractable epilepsy. Neurology, *55*, 1780-1784.
- Ben-Menachem, E. (1996). Vagus nerve stimulation. Baillière's Clinical Neurology, *5*, 841-848.
- Ben-Menachem, E. (2002). Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. The Lancet Neurology, *1*, 477-482.
- Ben-Menachem, E., Hamberger, A., Hedner, T., Hammond, E. J., Uthman, B. M., Slater, J., Treig, T., Stefan, H., Ramsay, R. E., Wernicke, J. F., and the First International Vagus Nerve Stimulation study group (1995). Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. Epilepsy Research, *20*, 221-227.
- Ben-Menachem, E., Hellström, K. & Verstappen, D. (2002). Analysis of direct hospital costs before and 18 months after treatment with vagus nerve stimulation therapy in 43 patients. Neurology, *59 Suppl. 4*, S44-47.
- Ben-Menachem, E., Hellström, K., Waldton, C. & Augustinsson, L. E. (1999). Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. Neurology, *52*, 1265-1267.
- Ben-Menachem, E., Mañon-Espilat, R., Ristanovic, R., Wilder, B. J., Stefan, H., Mirza, W., Tarver, W. B., Wernicke, J. F. & The First International Vagus Nerve Stimulation Study Group (1994). Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effects on seizures. Epilepsia, *35*, 616-626.
- Bennett, J. A., Goodchild, C. S., Kidd, C. & McWilliams, P. N. (1988). Inhibition of brain stem neuronal activity by cardiac and pulmonary vagal afferent fibres in the cat. Quarterly Journal of Experimental Physiology, *73*, 959-972.
- Bernstein, I. L. & Goehler, L. E. (1983). Vagotomy produces learned food aversions in the rat. Behavioral Neuroscience, *97*, 585-594.
- Berridge, C. W. & Waterhouse, B. D. (2003). The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. Brain research. Brain research reviews, *42*, 33-84.
- Berthoud, H.-R. & Neuhuber, W. L. (2000). Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, *85*, 1-17.
- Binks, A. P., Paydarfar, D., Schachter, S. C., Guz, A. & Banzett, R. B. (2001). High strength stimulation of the vagus nerve in awake humans: a lack of cardiorespiratory effects. Respiration Physiology, *127*, 125-133.
- Binnie, C. D. (2000). Vagus nerve stimulation for epilepsy: a review. Seizure, *9*, 161-169.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (1999). Biologische Psychologie (4. Aufl.). Berlin: Springer.
- Birbeck, G. L., Hays, R. D., Cui, X. & Vickrey, B. G. (2002). Seizure reduction and quality of life improvements in people with epilepsy. Epilepsia, *43*, 535-538.
- Birklein, F., Kirchner, A., Stefan, H. & Handwerker, H. O. (2001). Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain (Letter to the editor, reply to Ness et al., 2001). Neurology, *56*, 986.
- Blumer, D., Davies, K., Alexander, A. & Morgan, S. (2003). Major psychiatric disorders subsequent to treating epilepsy by vagus nerve stimulation. Epilepsy & Behavior, *2*, 466-472.

- Bohning, D. E., Lomarev, M. P., Denslow, S., Nahas, Z., Shastri, A. & George, M. S. (2001). Feasibility of vagus nerve stimulation-synchronized blood oxygenation level-dependent functional MRI. Investigative Radiology, *36*, 470-479.
- Bolwig, T. G. (2003). Putative common pathways in therapeutic brain stimulation for affective disorders. CNS Spectrums, *8*, 490-495.
- Bongartz, (1993). Die chronische Elektrostimulation des N. vagus zur Prophylaxe epileptischer Anfälle - II. Kein Hinweis auf stimulationsbedingte EEG-Veränderungen. In H. Stefan (Hrsg.), Epilepsie *92* (S. 383-387). Berlin: Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie.
- Boon, P., Vonck, K., Vandekerckhove, T., D'Havé, M., Nieuwenhuis, L., Michielsen, G., Vanbelleghem, H., Goethals, I., Caemaert, J., Calliauw, L. & De Reuck, J. (1999). Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy: efficacy and cost-benefit analysis. Acta Neurochirurgica (Wien), *141*, 447-453.
- Boon, P., Vonck, K., Van Wallegghem, P., D'Havé, Caemaert, J. & DeReuck, J. (2002). Vagus nerve stimulation for epilepsy, clinical efficacy of programmed and magnet stimulation. Acta Neurochirurgica Supplement *79*, 93-98.
- Boon, P., Vonck, K., Van Wallegghem, P., D'Havé, M., Goossens, L., Vandekerckhove, T., Caemaert, J. & De Reuck, J. (2001). Programmed and magnet-induced vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. Journal of Clinical Neurophysiology, *18*, 402-407.
- Bray, G. A. (2000). Afferent signals regulating food intake. Proceedings of the Nutrition Society, *59*, 373-384.
- Brazdil, M., Chadim, P., Daniel, P., Kuba, R. Rektor, I., Novak, Z. & Chrastina, J. (2001). Effect of vagal nerve stimulation on auditory and visual event-related potentials. European Journal of Neurology, *8*, 457-461.
- Brickenkamp, R. (1981). Test d2. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (7. Auflage). Göttingen: Hogrefe.
- Browning, R. A. (1987). Effects of lesions on seizures in experimental animals. In G. H. Fromm, C. L. Faingold, R. A. Browning & W. M. Burnham (Eds.), Epilepsy and the reticular formation: the role of the reticular core in convulsive seizures (pp. 137-162). New York: Alan R. Liss.
- Bryant, J. & Stein, K. (1998). Vagus nerve stimulation in epilepsy (Report to the Development and Evaluation Committee No. 82). The Wessex Institute for Health Research & Development. (Full-text: <http://www.doh.gov.uk/research/swro/rd/publicat/dec/dec82.htm>).
- Burneo, J. G., Faight, E., Knowlton, R., Morawetz, R. & Kuzniecky, R. (2002). Weight loss associated with vagus nerve stimulation. Neurology, *59*, 463-464.
- Cahill, L. (2000). Neurobiological mechanisms of emotionally influenced, long-term memory. In: H. B. M. Uylings, C. G. van Eden, J. P. C. De Bruin, M. G. P. Feenstra & C. M. A. Pennartz (Eds.), Progress in Brain Research, Volume 126 (chapter 2, p. 29-27). Oxford: Elsevier Science.
- Cannon, W. B. (1957). 'Voodoo' Death. Psychosomatic Medicine, *19*, 182-190.
- Car, A., Jean, A., Roaman, C. (1975). A pontine relay for ascending projections of the superior laryngeal nerve. Experimental Brain Research, *22*, 197-210.
- Carpenter, L. L., Friehs, G. M. & Price, L. H. (2003). Cervical vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. Neurosurgery clinics of North America, *14*, 275-282.
- Cechetto, D. F. (1987). Central representations of visceral function. Federation Proceedings, *46*, 17-23.

- Chase, M. H. & Nakamura, Y. (1968). Cortical and subcortical EEG patterns of response to afferent abdominal vagal stimulation: Neurographic correlates. Physiology and Behavior, *3*, 605-610.
- Chase, M. H., Nakamura, Y., Clemente, C. D. & Serman, M. B. (1967). Afferent vagal stimulation: Neurographic correlates of induced EEG synchronization and desynchronization. Brain Research, *5*, 236-249.
- Chase, M. H., Serman, M. B. & Clemente, C. D. (1966). Cortical and subcortical patterns of response to afferent vagal stimulation. Experimental Neurology, *16*, 36-49.
- Chavel, S. M., Westerveld, M. & Spencer, S. (2003). Long-term outcome of vagus nerve stimulation for refractory partial epilepsy. Epilepsy & Behavior, *4*, 302-309.
- Clark, K. B., Krahl, S. E., Smith, D. C. & Jensen, R. A. (1995). Post-training unilateral vagal stimulation enhances retention performance in the rat. Neurobiology of Learning and Memory, *63*, 213-216.
- Clark, K. B., Naritoku, D. K., Smith, D. C., Browning, R. A. & Jensen, R. A. (1999). Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. Nature Neuroscience, *2*, 94-98.
- Clark, K. B., Smith, D. C., Hassert, D. L., Browning, R. A., Naritoku, D. K. & Jensen, R. A. (1998). Posttraining electrical stimulation of vagal afferents with concomitant vagal efferent inactivation enhances memory storage processes in the rat. Neurobiology of Learning and Memory, *70*, 364-373.
- Clarke, B. M., Upton, A. R., Griffin, H., Fitzpatrick, D. & DeNardis, M. (1997a). Chronic stimulation of the left vagus nerve in epilepsy: Balance effects. Canadian Journal of Neurological Science, *24*, 230-234.
- Clarke, B. M., Upton, A. R., Griffin, H., Fitzpatrick, D. & DeNardis, M. (1997b). Chronic stimulation of the left vagus nerve in epilepsy: Cognitive motor effects. Canadian Journal of Neurological Science, *24*, 226-229.
- Cohen-Gadol, A. A., Britton, J. W., Wetjen, N. M., Marsh, W. R., Meyer, F. B. & Raffel, C. (2003). Neurostimulation therapy for epilepsy: current modalities and future directions. Mayo Clinic Proceedings, *78*, 238-248.
- Corwin, J. V. & Slaughter, J. S. (1979). Effects of vagal stimulation on the learning of specific and diffuse conditioned suppression. Behavioral and Neural Biology, *25*, 364-370.
- Cramer, J. A. (2001). Exploration of changes in health-related quality of life after 3 months of vagus nerve stimulation. Epilepsy & Behavior, *2*, 460-465.
- Cramer, J. A., Ben Menachem, E. & French, J. (2001). Review of treatment options for refractory epilepsy: new medications and vagal nerve stimulation. Epilepsy Research, *47*, 17-25.
- Cramer, J. A., Perrine, K., Devinsky, O., Meador, K. (1996). A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10. Epilepsia, *37*, 577-582.
- Crumrine, P. K. (2000). Vagal nerve stimulation in children. Seminars in Pediatric Neurology, *7*, 216-223.
- Cyberonics (2001a). Physician's manual. Neurocybernetic Prosthesis (NCP®) Pulse Generator Model 100 serial numbers 2,000 and above. Houston/Texas: Cyberonics Inc.
- Cyberonics (2001b). Vagus nerve stimulation. European Newsletter, *7*.
- Davis, R. (2000). Cerebellar stimulation for cerebral palsy spasticity, function, and seizures. Archives of Medical Research, *31*, 290-299.

- Day, J. & Marghescu, D. (k.A.). The McGill Virtual Physiology Lab.
http://www.medicine.mcgill.ca/physio/virtual_lab/pdf_files/cap2001.pdf (April 2003).
- DeGiorgio, C. M., Schachter, S. C., Handforth, A., et al. (2000). Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. Epilepsia, *41*, 1195-2000.
- DeGiorgio, C. M., Thompson, J., Lewis, P., Arrambide, S., Naritoku, D., Handforth, A., Labar, D., Mullin, P., Heck, C. & VNS U. S. Study Group (2001). Vagus nerve stimulation: analysis of device parameters in 154 patients during the long-term XE5 study. Epilepsia, *42*, 1017-1020.
- Dell, P. & Olson, R. (1951a). Projections thalamiques, corticales et cérébelleuses des afférentes viscérales vagues. Comptes rendus des séances de la Société de Biologie et de ses filiales, *145*, 1084-1088.
- Dell, P. & Olson, R. (1951b). Projections (secondaires) mesencephaliques, diencephaliques, et amygdaliennes des afférentes viscérales vagues. Comptes rendus des séances de la Société de Biologie et de ses filiales, *145*, 1088-1091.
- Dimeo, F. (2001). Erfolg auch bei therapierefraktären Patienten: Jogging statt Antidepressiva? MMW Fortschritte der Medizin, *143*, 9.
- DiPietro, J. A. & Porges, S. W. (1991). Vagal responsiveness to gavage feeding as an index of preterm stress. Pediatric Research, *29*, 231-236.
- Dodrill, C. B. (2001). Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life in epilepsy (letter to the editor, reply to Labar, 2001). Epilepsy & Behavior, *2*, 162.
- Dodrill, C. B. & Morris, G. L. (2001). Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life in epilepsy. Epilepsy & Behavior, *2*, 46-53.
- Donaldson, W. (1993). Accuracy of d' and A' as estimates of sensitivity. Bulletin of the Psychonomic Society, *31*, 271-274.
- Doussard-Roosevelt, J. A., McClenny, B. D. & Porges, S. W. (2001). Neonatal cardiac vagal tone and school-age developmental outcome in very low birth weight infants. Developmental Psychobiology, *38*, 56-66.
- Elferink, J. A. & Zwieter-Boot, B. J. Van (1997). New antiepileptic drugs. Analysis based on number needed to treat shows differences between drugs studied. British Medical Journal, *314*, 602.
- Elger, C. E. & Hoppe, C. (2002). Vagus nerve stimulation and mood. In M. Trimble & B. Schmitz (eds.), The Neuropsychiatry of Epilepsy (ch. 19, pp. 283-295). Cambridge: Cambridge University Press.
- Elger, G., Hoppe, C., Falkai, P., Rush, A. J. & Elger, C. E. (2000). Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. Epilepsy Research, *42*, 203-210.
- Elixhauser, A., Leidy, N. K., Meador, K., Means, E. & Willian, M. K. (1999). The relationship between memory performance, perceived cognitive function, and mood in patients with epilepsy. Epilepsy Research, *37*, 13-24.
- Engel, J. (1989). Seizures and epilepsy. Philadelphia: FA Davis.
- Ergene, E., Behr, P. K. & Shih, J. J. (2001). Quality-of-life assessment in patients treated with vagus nerve stimulation. Epilepsy & Behavior, *2*, 284-287.
- Erlanger, J. & Gasser, H. S. (1937). Electrical signs of nervous activity. Philadelphia: University of Pennsylvania Press.

- Espinosa, J., Aiello, M. T. & Naritoku, D. K. (1999). Revision and removal of stimulating electrodes following long-term therapy with the vagus nerve stimulator. *Surgical Neurology*, *51*, 659-664.
- Faber, J. & Vladyka, V. (1983). Antiepileptic effect of electric stimulation of the locus coeruleus in man. *Activitas nervosa superior (Prag)*, *25*, 304-308.
- Feinstein, B., Gleason, C. A. & Libet, B. (1989). Stimulation of locus coeruleus in man. Preliminary trials for spasticity and epilepsy. *Stereotactic and functional neurosurgery*, *52*, 26-41.
- Fernández-Guardiola, A., Martínez, A., Valdés-Curz, A., Magdaleno-Madrigal, V. M., Martínez, D. & Fernández-Mas, R. (1999). Vagus nerve prolonged stimulation in cats: effects on epileptogenesis (amygdala electrical kindling): behavioral and electrographic changes. *Epilepsia*, *40*, 822-829.
- Ferraro, G., Sardo, P., Sabatino, M., Caravaglios, G. & La Grutta, V. (1994). Anticonvulsant activity of the noradrenergic locus coeruleus system: role of beta mediation. *Neuroscience Letters*, *169*, 93-96.
- Fisher, R. S. & Handforth, A. (1999). Reassessment: Vagus nerve stimulation for epilepsy: A report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *53*, 666-669.
- Fisher, R. S., Krauss, G. L., Ramsay, E., Laxer, K. & Gates, J. (1997). Assessment of vagus nerve stimulation for epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *49*, 293-297.
- Fisher, R. S., Uthman, B. M., Ramsay, E. R. et al. (1993). Alternative surgical techniques for epilepsy. In J. Engel (ed.), *Surgical treatment of the epilepsies* (2nd edition) (pp. 549-564). New York: Raven Press.
- Flood, J. F., Smith, G. E., & Morley, J. E. (1987). Modulation of memory processing by cholecystokinin: Dependence on the vagus nerve. *Science*, *236*, 832-834.
- Foley, J. O. & DuBois, F. (1937). Quantitative studies of the vagus nerve in the cat. I. The ratio of sensory and motor fibers. *The Journal of Comparative Neurology*, *67*, 49-64.
- Frei, M. G. & Osorio, I. (2001). Left vagus nerve stimulation with the neurocybernetic prosthesis has complex effects on heart rate and on its variability in humans. *Epilepsia*, *42*, 1007-1016.
- Galli, R., Bonanni, E., Pizzanelli, C., Maestri, M., Lutzemberger, L., Sean Giorgi, F., Iudice, A. & Murri, L. (2003a). Daytime vigilance and quality of life in epileptic patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy & Behavior*, *4*, 185-191.
- Galli, R., Limbruno, U., Pizzanelli, C., Sean Giorgi, F., Lutzemberger, L., Strata, G., Pataleo, L., Mariani, M., Iudice, A. & Murri, L. (2003b). *Autonomous Neuroscience*, *107*, 52-59.
- Garnett, E. S., Nahmias, C., Scheffel, A., Firnau, G. & Upton, A. R. (1992). Regional cerebral blood flow in man manipulated by direct vagal stimulation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, *15*, 1579-1580.
- Garnier, L. & Aubert, M. (1964). Modifications de l'electroencephalogramme du chat consecutives a la stimulation du nerf vague. *C R Soc Biol (Paris)*, *158*, 2405-2408.
- Gatzonis, S. D., Stamboulis, E., Siafakas, A., Angelopoulos, E., Georgaculias, N., Sigounas, E. & Jenkins, A. (2000). Acute psychosis and EEG normalisation after vagus nerve stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *69*, 278-279.
- George, M. S., Nahas, Z., Bohning, D. E., Kozel, F. A., Anderson, B., Chae, J.-H., Lomarev, M., Denslow, S., Li, X. & Mu, C. (2002). Vagus nerve stimulation therapy. A research update. *Neurology*, *59 Suppl. 4*, S56-S61.

- George, M. S., Rush, A. J., Sackeim, H. A. & Marangell, L. B. (2003). Vagus nerve stimulation (VNS): utility in neuropsychiatric disorders. International Journal of Neuropsychopharmacology, *6*, 73-83.
- George, M. S., Sackeim, H. A., Rush, A. J., Marangell, L. B., Naha, Z., Husain, M. M., Lisanb, S., Burt T., Goldman, J. & Ballenger, J. C. (2000). Vagus nerve stimulation: A new tool for brain research and therapy. Biological Psychiatry, *47*, 287-295.
- George, R., Salinsky, M., Kuzniecky, R., Rosenfeld, W., Bergen, D., Tarver, W. B., Wernicke, J. F. & The First International Vagus Nerve Stimulation Study Group (1994). Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 3. Long-term effect follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. Epilepsia, *35*, 637-643.
- Gilliam, F. (2002). Optimizing health outcome in active epilepsy. Neurology, *58 Suppl 5*, S9-S19.
- Glazier, S. S., O'Donovan, C. A., Bell, W. L., Sam, M. C. & Santos, C. C. (2000). Placement of the vagus nerve stimulator and electrodes through a single transverse cervical incision: experience with 25 patients. (Abstract #3. 184, Poster presented at the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Orlando/FL, Dec 2000).
- Goehler, L. E., Gaykema, R. P., Hansen, M. K., Anderson, K., Maier, S. F. & Watkins, L. R. (2000). Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, *85*, 49-59.
- Goldberg, J. F. & Burdick, K. E. (2001). Cognitive side effects of anticonvulsants. Journal of Clinical Psychiatry, *62 Suppl. 14*, 27-33.
- Goldberger, J. J. (1999). Sympathovagal balance: How should we measure it? American Journal of Physiology, *276*, H1273-H1280.
- Gonzalez, M. F. & Deutsch, J. A. (1981). Vagotomy abolishes cues of satiety produced by gastric distention. Science, *212*, 1283-1284.
- Goodnick, P. J., Rush, A. J., George, M. S., Marangell, L. B. & Sackeim, H. A. (2001). Vagus nerve stimulation in depression. Expert Opinion in Pharmacotherapy, *2*, 1061-1063.
- Hachinski, V. (1998). Vagus nerve stimulation therapy. Archives of Neurology, *55*, 234.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, *23*, 56-62.
- Hammond, E. J., Uthman, B. M., Reid, S. A. & Wilder B. J. (1992a). Electrophysiologic studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: I. EEG effects. Epilepsia *33*, 1013-1020.
- Hammond, E. J., Uthman, B. M., Reid, S. A. & Wilder B. J. (1992b). Electrophysiologic studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: II. Evoked potentials. Epilepsia *33*, 1021-1028.
- Hammond, E. J., Uthman, B. M., Reid, S. A., Wilder, B. J. & Ramsay, R. E. (1990). Vagus nerve stimulation in humans: neurophysiological studies and electrophysiological monitoring. Epilepsia, *31 Suppl. 2*, S51-S59.
- Hammond, E. J., Uthman, B. M., Wilder, B. J., Ben-Menachem, E., Hamberger, A., Hedner, T. & Ekman, R. (1992c). Neurochemical effects of vagus nerve stimulation in humans. Brain Research, *583*, 300-303.

- Handforth, A., DeGiorgio, C. M., Schachter, S. C., Uthman, B. M., Naritoku, D. K., Tecoma, E. S., Henry, T. R., Collins, S. D., Vaughn, B. V., Gilmartin, R. C., Labar, D. R., Morris, G. L. 3rd, Salinsky, M. C., Osorio, I., Ristanovic, R. K., Labiner, D. M., Jones, J. C., Murphy, J. V., Ney, G. C. & Wheless, J. W. (1998). Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: A randomized active-control trial. Neurology, *51*, 48-55.
- Harden, C. L. (2001). Mood changes in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. Epilepsy & Behavior, *2 Suppl.*, S17-S20.
- Harden, C. L. (2002). The co-morbidity of depression and epilepsy. Epidemiology, etiology and treatment. Neurology, *59 Suppl. 4*, S48-S55.
- Harden, C. L., Pulver, M. C., Ravdin, L. D., Blagovest, N., Halper, J. P. & Labar, D. R. (2000). A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. Epilepsy & Behavior, *1*, 93-99.
- Hebb, D.O. (1955). Drive and the C.N.S. (Conceptual Nervous System). Psychological Review, *62*, 243-253.
- Heck, C., Helmers, S. L. & DeGiorgio, C. M. (2002). Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters. Neurology, *59 Suppl. 4*, S31-S37.
- Helmers, S. L., Griesemer, D. A., Dean, J. C., Sanchez, J. D., Labar, D., Murphy, J. V., Bettis, D., Park, Y. D., Shuman, R. M. & Morris, G. L. 3rd. (2003). Observations on the use of vagus nerve stimulation earlier in the course of pharmacoresistant epilepsy: patients with seizures for six years or less. Neurology, *9*, 160-164.
- Helmstaedter, C., Elger, C. E. & Lendt, M. (1994). Postictal courses of cognitive deficits in focal epilepsies. Epilepsia, *35*, 1073-1078.
- Helmstaedter, C., Hauff, M. & Elger, C. E. (1998). Ecological validity of list-learning tests and self-reported memory in healthy individuals and those with temporal lobe epilepsy. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, *20*, 365-375.
- Helmstaedter, C., Hefner, G., Bongartz, U., Hufnagel, A. & Elger, C. E. (1993). Die chronische Elektrostimulation des N. vagus zur Prophylaxe epileptischer Anfälle - III. Kognitive Leistungsänderungen. In H. Stefan (Hrsg.), Epilepsie 92 (S. 433-436). Berlin: Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie.
- Helmstaedter, C., Hoppe, C. & Elger, C. E. (2001). Memory alterations during high-intensity vagus nerve stimulation. Epilepsy Research, *47*, 37-42.
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Johanson, K., Quiske, A., Schramm, J. & Elger, C. E. (2000). Temporallappenepilepsie: längsschnittliche klinische, neuropsychologische und psychosoziale Entwicklung operativ und konservativ behandelter Patienten. Der Nervenarzt, *71*, 629-642.
- Helmstaedter, C., Lendt, M. & Lux, S. (2001). Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Göttingen: Hogrefe.
- Hennemann, H. E. & Rubia, F. (1978). Vagal representation in the cerebellum of cat. Pflügers Archiv, *375*, 119-123.
- Henning, R. J., Khalil, I. R. & Levy, M. N. (1990). Vagal stimulation attenuates sympathetic enhancement of left ventricular function. American Journal of Physiology, *258*, H1470-H1475.
- Henry, T. R. (2001). Anatomical, experimental, and mechanistic investigations. In: S. Schachter & D. Schmidt (Eds.), Vagus nerve stimulation (ch. 1, pp. 1-29). London: Martin Dunitz.
- Henry, T. R. (2002). Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. Neurology, *59 Suppl. 4*, S3-S14.

- Henry, T. R., Bakay, R. A., Votaw, J. R., Pennell, P. B., Epstein, C. M., Faber, T. L., Grafton, S. T. & Hoffman, J. M. (1998). Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. Epilepsia, *39*, 983-990.
- Henry, T. R., Votaw, J. R., Pennell, P. B., Epstein, C. M., Bakay, R. A., Faber, T. L., Grafton, S. T. & Hoffman, J. M. (1999). Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. Neurology, *12*, 1166-1173.
- Hermann, B. P., Wyler, A. R., VanderZwagg, R., LeBailly, R. K., Whitman, S., Somes, G. & Ward, J. (1991). Predictors of neuropsychological change following anterior temporal lobectomy: Role of regression toward the mean. Journal of Epilepsy, *4*, 139-148.
- Holder, L. K., Wernicke, J. F. & Tarver, W. B. (1992). Treatment of refractory partial seizures: Preliminary results of a controlled study. Pacing and Clinical Electrophysiology, *15*, 1557-1571.
- Holder, L. K., Wernicke, J. F. & Tarver, W. B. (1993). Long-term follow-up of 37 patients with refractory partial seizures treated with vagus nerve stimulation. Journal of Epilepsy, *6*, 206-214.
- Hoppe, C., Helmstaedter, C., Scherrmann, J. & Elger, C. E. (2001a). Self-reported mood changes following 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. Epilepsy & Behavior, *2*, 335-342.
- Hoppe, C., Helmstaedter, C., Scherrmann, J. & Elger, C. E. (2001b). No evidence for cognitive side effects of long-term vagus nerve stimulation in epilepsy patients. Epilepsy & Behavior, *2*, 351-356.
- Hoppe, C., Scherrmann, J. & Elger, C. E. (2000). Vagusnerv-Stimulation und Depression. Epilepsieblätter, *13*, 82-86.
- Hornig, G. W., Murphy, J. V., Schallert, G. & Tilton, C. L. (1997). Left vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: an update. Southern Medical Journal, *90*, 484-488.
- Hosain, S., Nikolov, B., Harden, C., Li, M., Fraser, R. & Labar D. (2000). Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. Journal of Child Neurology, *15*, 509-512.
- Hsu, L. M. (1995). Regression toward the mean associated with measurement error and the identification of improvement and deterioration in psychotherapy. Journal of Consulting and Clinical Psychology, *63*, 141-144.
- Hufnagel, A., Zentner, J., Hefner, G., Bongartz, U., Helmstaedter, C., Peter, B. & Elger, C. E. (1993). Die chronische Elektrostimulation des N. vagus zur Prophylaxe epileptischer Anfälle - I. Methode und Auswirkung auf die Anfallssituation. In H. Stefan (Hrsg.), Epilepsie *92*. Berlin: Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie.
- Jacoby, A., Baker, G. A., Stehen, N., Potts, P. & Chadwick, D. W. (1996). The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a UK Community study. Epilepsia, *37*, 148-161.
- Jänig, W. (1996). Neurobiology of visceral afferent neurons: neuroanatomy, functions, organ regulations and sensations. Biological Psychology, *42*, 29-51.
- Jänig, W., Khasar, S. G., Levine, J. D. & Miao, F. J. (2000). The role of vagal visceral afferents in the control of nociception. Progress in Brain Research, *122*, 273-287.
- Jensen, R. A. (1996). Modulation of memory storage processes by peripherally acting pharmacological agents. Proceedings of the Western Pharmacology Society, *39*, 85-89.
- Jimenez-Rivera, C., Voltura, A. & Weiss, G. K. (1987). Effect of locus coeruleus stimulation on the development of kindled seizures. Experimental Neurology, *95*, 13-20.

- Jobe, P. C., Dailey, J. W. & Wernicke, J. F. (1999). A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. Critical Reviews in Neurobiology, *13*, 317-356.
- Juhasz, G., Detari, L. & Kukorelli, T. (1985). Effects of hypnogenic vagal stimulation on thalamic neuronal activity in cats. Brain Research Bulletin, *15*, 437-441.
- Jünemann, H., Helmstaedter, C. & Elger, C. E. (1992). Die Möglichkeiten des Einsatzes computerisierter Gedächtnistests in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. In: Scheffner, D. (Hrsg.), Epilepsie *91* (S. 449-452). Reinbek: Einhorn-Press Verlag.
- Kamath, M. V., Upton, A. R. M., Talalla, A., Fallen, E. L. (1992a). Effect of vagal nerve electrostimulation on the power spectrum of heart rate variability in man. Pacing and Clinical Electrophysiology, *15*, 235-243.
- Kamath, M. V., Upton, A. R. M., Talalla, A., Fallen, E. L. (1992b). Neurocardiac responses to vagoafferent electrostimulation in humans. Pacing and Clinical Electrophysiology, *15*, 1581-1587.
- Kent, S., Bret-Dibat, J. L., Kelley, K. W. & Dantzer, R. (1996). Mechanisms of sickness-induced decreases in food-motivated behavior. Neuroscience and biobehavioral reviews, *20*, 171-175.
- Kersing, W., Dejonckere, P. H., van der Aa, H. E. & Buschman, H. P. (2003). Laryngeal and vocal changes during vagus nerve stimulation in epileptic patients. Journal of Voice, *16*, 251-257.
- Kim, W., Clancy, R. R. & Liu, G. T. (2001). Horner syndrome associated with implantation of a vagus nerve stimulator. American Journal of Ophthalmology, *131*, 383-384.
- King, A. B., Menon, R. S., Hachinski, V. & Cechetto, D. F. (1999). Human forebrain activation by visceral stimuli. The Journal of Comparative Neurology, *413*, 572-582.
- Kirchner, A., Birklein, F., Stefan, H. & Handwerker, H. O. (2000). Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain. Neurology, *55*, 1167-1171.
- Kohler, C., Norstrand, J. A., Baltuch, G., O'Connor, M. J., Gur, R. E., French, J. A. & Sperling, M. R. (1999). Depression in temporal lobe epilepsy before epilepsy surgery. Epilepsia, *40*, 336-340.
- Konsman, J. P., Luheshi, G. N., Bluthe, R. M. & Dantzer, R. (2000). The vagus nerve mediates behavioural depression, but not fever, in response to peripheral immune signals; a functional anatomical analysis. European Journal of Neuroscience, *12*, 4434-4446.
- Klein, J. P., Jean-Baptiste, M., Thompson, J. L. & Bowers, M. B. Jr. (2003). A case report of hypomania following vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. Journal of Clinical Psychiatry, *64*, 485.
- Ko, D., Heck, C., Grafton, S., Apuzzo, M. L., Couldwell, W. T., Chen, T., Day, J. D., Zelman, V., Smith, T., DeGiorgio, C. M. (1996). Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET H₂(15)O blood flow imaging. Neurosurgery, *39*, 426-430.
- Koo, B. (2001). EEG changes with vagus nerve stimulation. Journal of Clinical Neurophysiology, *18*, 434-441.
- Koo, B., Ham, S. D., Canady, A. & Sood, S. (2000). EEG changes with vagus nerve stimulation and clinical applications of these changes to determine optimum stimulation parameters (poster abstract #3.202, published at the 54th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Los Angeles/USA, December 1-6, 2000).
- Koo, B., Ham, S. D., Sood, S. & Tarver, B. (2001). Human vagus nerve electrophysiology: a guide to vagus nerve stimulation parameters. Journal of Clinical Neurophysiology, *18*, 429-433.

- Kosel, M. & Schlaepfer, T. E. (2002). Mechanisms and state of the art of vagus nerve stimulation. Journal of Electroconvulsive Therapy, *18*, 189-192.
- Koutroumanidis, M., Binnie, C. D., Hennessy, M. J., Alarcon, G., Elwes, R. D., Toone, B. K., Chandler, C., Selway, R., Polkey, C.E. & O'Connor, S. A. (2003). VNS in patients with previous unsuccessful resective epilepsy surgery: antiepileptic and psychotropic effects. Acta Neurologica Scandinavica, *107*, 117-121.
- Krahl, S. E., Browning, R. A., Clark, K. B. & Smith, D. C. (1992). Possible mechanism of the seizure attenuating effects of vagus nerve stimulation [Abstract]. Society of Neuroscience Abstracts, *20*, 1453.
- Krahl, S. E., Clark, K. B., Smith, D. C. & Browning, R. A. (1998). Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. Epilepsia, *39*, 709-714.
- Krahl, S. E., Senanayake, S. S. & Handforth, A. (2000). Seizure suppression by systemic epinephrine is mediated by the vagus nerve. Epilepsy Research, *38*, 171-175.
- Krahl, S. E., Senanayake, S. S. & Handforth, A. (2001). Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. Epilepsia, *42*, 586-589.
- Krauss, G. L. & Fisher, R. S. (1993). Cerebellar and thalamic stimulation for epilepsy. Advances in Neurology, *63*, 231-245.
- Kwan, P. & Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. New England Journal of Medicine, *342*, 314-319.
- Kuba, R., Guzaninova, M., Brazdil, M., Novak, Z., Chrastina, J. & Rektor, I. (2002). Effect of vagal nerve stimulation on interictal epileptiform discharges: a scalp EEG study. Epilepsia, *43*, 1181-1188.
- Labar, D. (2001) Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life (letter to the editor). Epilepsy & Behavior, *2*, 161-162.
- Labar, D., Murphy, J., Tecoma, E. & The E04 VNS Study Group (1999). Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. Neurology, *52*, 1510-1512.
- Landy, H. J., Ramsay, R. E., Slater, J., Casiano, R. R. & Morgan, R. (1993). Vagus nerve stimulation: Surgical technique, safety, and efficacy. Journal of Neurosurgery, *78*, 26-31.
- Lehrl, S. (1989). Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (2. Auflage). Erlangen: perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft.
- Leijten, F. S. S. & Van Rijen, P. C. (1998). Stimulation of the phrenic nerve as a complication of vagus nerve pacing in a patient with epilepsy. Neurology, *51*, 1224-1225.
- Lesser, R. P. (1999). Unexpected places: How did vagus nerve stimulation become a treatment for epilepsy? Neurology, *52*, 1117-1118.
- Lewis, M. E., Al-Khalidi, A. H., Bonser, R. S., Clutton-Brock, T., Morton, D., Paterson, D., Townend, J. N. & Coote, J. H. (2001). Vagus nerve stimulation decreases left ventricular contractility in vivo in the human and pig heart. Journal of Physiology, *534*, 547-552.
- Lhatoo, S. D., Wong, I. C., Polizzi, G. & Sander, G. W. (2000). Long-term retention rates of lamotrigine, gabapentin, and topiramate in chronic epilepsy. Epilepsia, *41*, 1592-1596.

- Liang, K. C. & McGaugh, J. L. (1983). Lesions of the stria terminalis attenuate the enhancing effect of post-training epinephrine on retention of an inhibitory avoidance response. Behavioural Brain Research, *9*, 49-58.
- Libet, B., Gleason, C. A., Wright, E. W. Jr. & Feinstein, B. (1977). Suppression of an epileptiform type of electrocortical activity in the rat by stimulation in the vicinity of locus coeruleus. Epilepsia, *18*, 451-462.
- Linnemeyer, S. A. & Porges, S. W. (1986). Recognition memory and cardiac vagal tone in 6-month-old infants. Infants Behavior and Development, *9*, 43-56.
- Liporace, J., Hucko, D., Morrow, R., Barolat, G., Nei, M., Schnur, J. & Sperling, M. (2001). Vagal nerve stimulation: adjustments to reduce painful side effects. Neurology, *57*, 885-886.
- Liu, W. C., Mosier, K., Kalnin, A. J. & Marks, D. (2003). BOLD fMRI activation induced by vagus nerve stimulation in seizure patients. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, *74*, 811-813.
- Lockard, J. S. & Congdon, W. C. (1986). Effects of vagal stimulation on seizure rate in monkey model (Abstract). Epilepsia, *27*, 626.
- Lockard, J. S., Congdon, W. C. & DuCharme, L. L. (1990). Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. Epilepsia, *31 Suppl. 2*, S20-S26.
- Loddenkemper, T., Pan, A., Neme, S., Baker, K. B., Rezai, A. R., Dinner, D. S., Montgomery, E. B. Jr., Lüders, H.O. (2001). Deep brain stimulation in epilepsy. Journal of Clinical Neurophysiology, *18*, 514-532.
- Lomarev, M., Denslow, S., Nahas, Z., Chae, J. H., George, M. S. & Bohning, D. E. (2002). Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effects. Journal of Psychiatric Research, *36*, 219-227.
- Lötvall, J., Lunde, H., Augustinsson, L. E., Hedner, T., Svedmyr, N. & Ben-Menachem, E. (1994). Airway effects of direct left-sided cervical vagal stimulation in patients with complex partial seizures. Epilepsy Research, *18*, 149-154.
- Loring, D. W. & Meador, K. J. (2001). Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. Epilepsia, *42 Suppl. 8*, 24-32.
- Luce, R. D. (1963). Detection and recognition. In R. D. Luce, R. R. Bush & E. Galanter (Eds.), Handbook of Mathematical Psychology, Vol. 1 (pp. 103-189). New York: Wiley.
- Lundgren, J., Åmark, P., Blennow, G., Strömblad, L. G. & Wallstedt, L. (1998). Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. Epilepsia, *39*, 809-813.
- Lundgren, J., Ekberg, O. & Olsson, R. (1998). Aspiration: a potential complication to vagus nerve stimulation. Epilepsia, *39*, 998-1000.
- Lundy, D. S., Casiano, R. R., Landy, H. J., Gallo, J., Gallo, B. & Ramsey, R. E. (1993). Effects of vagal nerve stimulation on laryngeal function. Journal of Voice, *7*, 359-364.
- MacLean, P. D. (1990). The Triune Brain in Evolution: Role in Paleocerebral Functions. New York: Plenum Press.
- Magnes, J., Moruzzi, G. & Pompeiano, O. (1961). Synchronization of the EEG produced by low frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract. Archives Italiennes de Biologie, *99*, 33-67.

- Maixner, W. & Randich, A. (1984). Role of the right vagal nerve trunk in antinociception. Brain Research, *298*, 374-377.
- Majkowska-Zwolinska, B., Zurawska, J., Bidzinski, J. & Bacia, T. (1998). Cerebellar electrostimulation in patients with drug-resistant epilepsy. Neurologia i neurochirurgia polska, *32 Suppl 2*, 181-189.
- Majoie, H. J. M., Berfelo, M. W., Aldenkamp, A. P., Evers, S. M. A. A., Kessels, A. G. H. & Renier, W. O. (2001). Vagus Nerve Stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox-Gastaut Syndrome: clinical results, neuropsychological effects, and cost-effectiveness. Journal of Clinical Neurophysiology, *18*, 419-428.
- Malow, B. A., Edwards, J. Marzec, M., Sagher & Fromes, G. (2000). Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep: a pilot study. Neurology, *55*, 1450-1454.
- Malow, B. A., Edwards, J. Marzec, M., Sagher, O., Ross, D. & Fromes, G. (2001). Vagus nerve stimulation reduces daytime sleepiness in epilepsy patients. Neurology, *57*, 879-884.
- Maniker, A., Liu, W. C., Marks, D., Moser, K. & Kalnin, A. (2000). Positioning of vagal nerve stimulators: technical note. Surgical Neurology, *53*, 178-181.
- Marangell, L. B., Rush, A. J., George, M. S., Georges, D. & Sackeim, H. A. (2001). A review of vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. Epilepsy & Behavior, *2 Suppl.*, S6-S10.
- McLachlan, R. S. (1993). Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. Epilepsia, *34*, 918-923.
- McLachlan, R. S. (1997). Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: A review. Journal of Clinical Neurophysiology, *14*, 358-368.
- McLachlan, R. S. (1998). Vagus nerve stimulation for treatment of seizures? Maybe. Archives of Neurology, *55*, 232-233.
- McLachlan, R. S., Sadler, M., Pillay, N., Guberman, A., Jones, M., Wiebe, S. & Schneiderman, J. (2003). Quality of life after vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: is seizure control the only contributing factor? European Neurology, *50*, 16-19.
- Michael, J. E., Wegener, K. & Barnes, D. W. (1993). Vagus nerve stimulation for intractable seizures: one year follow-up. Journal of Neuroscience Nursing, *25*, 362-366.
- Morris III, G. L., Mueller, W. M. & The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05 (1999). Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. Neurology, *53*, 1731-1735.
- Murphy, J. V. (1999). Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. Journal of Pediatrics, *134*, 563-566.
- Murphy, J. V., Hornig, G. & Schallert, G. (1995). Left vagal nerve stimulation in children with refractory epilepsy. Preliminary observations. Archives of Neurology, *52*, 886-889.
- Murphy, J. V., Hornig, G., Schallert, G. & Tilton, C. L. (1998). Adverse events in children receiving intermittent left vagal nerve stimulation. Pediatric Neurology, *19*, 42-44.
- Murphy, J. V. & Patil, A. (2003). Stimulation of the nervous system for the management of seizures: current and future developments. CNS Drugs, *17*, 101-115.
- Nakken, K. O., Henriksen, O., Roste, G. K. & Lossius, R. (2003). Vagal nerve stimulation--the Norwegian experience. Seizure, *12*, 37-41.

- Narayanan, J. T., Watts, R., Haddad, N., Labar, D. R., Li, P.M. & Filippi, C. G. (2002). Cerebral activation during vagus nerve stimulation: a functional MR study. *Epilepsia*, *43*, 1509-1514.
- Naritoku, D. K., Morales, A., Pencek, T. L. & Winkler, D. (1992). Chronic vagus nerve stimulation increases the latency of the thalamocortical somatosensory evoked potential. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, *15*, 1572-1578.
- Naritoku, D. K., Terry, W. J. & Helfert, R. H. (1995). Regional induction of *fos* immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Research*, *22*, 53-62.
- Ness, T. J., Fillingim, R. B., Randich, A., Backensto, E. M. & Faught, E. (2000). Low intensity vagal nerve stimulation lowers human thermal pain thresholds. *Pain*, *86*, 81-85.
- Ness, T. J., Randich, A., Fillingim, R. B., Faught, E. & Backensto, E. M. (2001). Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain (Letter to the editor, reply to Kirchner et al., 2000). *Neurology*, *56*, 985-986.
- Neugebauer, R. (1989). Reliability of seizure diaries in adult epileptic patients. *Neuroepidemiology*, *8*, 228-233.
- Neumann, R. S. (1986). Suppression of penicillin-induced focal epileptiform activity by locus coeruleus stimulation: Mediation by an α_1 -adrenoceptor. *Epilepsia*, *27*, 359-366.
- Nielson, K. A. & Jensen, R. A. (1994). Beta-adrenergic receptor antagonist antihypertensive medications impair arousal-induced modulation of working memory in elderly humans. *Behavioral and neural biology*, *62*, 190-200.
- Nielson, K. A., Radtke, R. C. & Jensen, R. A. (1998). Arousal-induced modulation of memory storage processes in humans. *Neurobiology of Learning and Memory*, *66*, 133-142.
- Nishikawa, Y., Koyama, N., Yoshida, Y. & Yokota, T. (1999). Activation of ascending antinociceptive system by vagal afferent input as revealed in the nucleus ventralis posteromedialis. *Brain Research*, *833*, 108-111.
- Nogueira, P. J. C., Tomaz, C., & Williams, C. L. (1994). Contribution of the vagus nerve in mediating the memory-facilitating effects of substance P. *Behavioural Brain Research*, *62*, 165-169.
- O'Brien, J. H., Pimpaneau, A. & Albe-Fessard, D. (1971). Evoked cortical responses to vagal, laryngeal and facial afferents in monkeys under chloralose anesthesia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *31*, 7-20.
- Olejniczak, P. W., Fisch, B. J., Carey, M., Butterbaugh, G., Happel, L., Tardo, C. (2001). The effect of vagus nerve stimulation on epileptiform activity recorded from hippocampal depth electrodes. *Epilepsia*, *42*, 423-429.
- Oomura, Y., Sasaki, K. & Li, A. J. (1993). Memory facilitation induced by food intake. *Physiology and Behavior*, *54*, 493-498.
- Paintal, A. (1963). Vagal afferent fibres. *Ergebnisse der Physiologie*, *52*, 75-156.
- Panneton, W. M., McCulloch, P. F., Tan, Y., Tan, Y. & Yavari, P. (1996). Brainstem origin of preganglionic cardiac motoneurons in the muskrat. *Brain Research*, *738*, 342-326.
- Park, Y. D. (2003). The effects of vagus nerve stimulation therapy on patients with intractable seizures and either Landau-Kleffner syndrome or autism. *Epilepsy & Behavior*, *4*, 286-290.

- Parker, A. P. J., Polkey, C. E., Binnie, C. D., Madigan, C., Ferrie, C. D. & Robinson, R. O. (1999). Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics*, *103*, 778-782.
- Patwardhan, R. V., Stong, B., Bebin, E. M., Mathisen, J. & Grabb, P. A. (2000). Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *Neurosurgery*, *47*, 1353-1357.
- Peñaloza-Rojas, J. H., Barrera-Mera, B. & Kubli-Garfias, C. (1969). Behavioral and brain electrical changes after vagal stimulation. *Experimental Neurology*, *23*, 378-383.
- Penry, J. K. & Dean, C. J. (1990). Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: Preliminary results. *Epilepsia*, *31 Suppl. 2*, S40-S43.
- Penry, J. K., Dean, C. J., Bell, W. & Graves, S. (1991). Vagal nerve stimulation for seizure control: Long-term observation (Abstract). *Epilepsia*, *32 Suppl. 3*, 59-60.
- Polkey, C. E. (2003). Alternative surgical procedures to help drug-resistant epilepsy - a review. *Epileptic Disorders*, *5*, 63-75.
- Pompeiano, O. & Sweet, J. E. (1962). Identification of cutaneous and muscular afferent fibers producing EEG synchronization or arousal in normal cats. *Archives Italiennes Biologiques*, *100*, 343-380.
- Porges, S. W. (1985). Spontaneous oscillations in heart rate: potential index of stress. In P. G. Moberg (Ed.), *Animal stress* (pp. 97-111). Bethesda, MD: The American Physiological Society.
- Porges, S. W. (1992). Autonomic regulation and attention. In B. A. Campbell, H. Hayne & R. Richardson (Eds.), *Attention and information processing in infants and adults. Perspectives from human and animal research* (ch. 8, pp. 201-223). Hillsdale: L. Erlbaum Ass. Publishers.
- Porges, S. W. (1995). Orienting in a defensive world: Mammalian modifications of our evolutionary heritage. A poly-vagal theory. *Psychophysiology*, *32*, 301-318.
- Porges, S. W. (1998). Love: an emergent property of the mammalian autonomic nervous system. *Psychoneuroendocrinology*, *23*, 837-861.
- Porges, S. W. (2001). The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *International Journal of Psychophysiology*, *42*, 123-146.
- Porges, S. W., McCabe, P.M. & Yongue, B. G. (1982). Respiratory-heart rate interactions: Psychophysiological implications for pathophysiological and behavior. In J. Cacioppo & R. Petty (Eds.), *Perspectives in cardiovascular psychophysiology* (pp. 223-264). New York: Guilford.
- Privitera, M. D., Welty, T. E., Ficker, D. M. & Welge, J. (2003). Vagus nerve stimulation for partial seizures (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, *2*. Oxford: Update Software.
- Puizillout, J. J. & Foutz, A. S. (1977). Characteristics of the experimental reflex sleep induced by vago-aortic nerve stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *42*, 552-563.
- Rafael, H. (1984). *Nervios craneanos*. Mexico DF: Litográfica Century.
- Rajna, P. & Lona, C. (1989). Sensory stimulation for inhibition of epileptic seizures. *Epilepsia*, *30*, 168-174.
- Ramsay, R. E., Uthman, B. M., Augustinsson, L. E., Upton, A. R. M., Naritoku, D., Willis, J., Treig, T., Barolat, G., Wernicke, J. F. & The First International Vagus Nerve Stimulation Study Group (1994). Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. *Epilepsia*, *35*, 627-636.

- Randall, W. C. & Ardell, J. L. (1985). Differential innervation of the heart. In D. Zipes & J. Jalife (Eds.), Cardiac electrophysiology and arrhythmias (pp. 137-144). New York: Grune and Stratton.
- Randich, A. & Gebhart, G. F. (1992). Vagal afferent modulation of nociception. Brain Research Reviews, *17*, 77-99.
- Randich, A., Ren, K. & Gebhart, G. F. (1990). Electrical stimulation of cervical vagal afferents. II. Central relays for behavioural antinociception and arterial blood pressure decreases. Journal of Neurophysiology, *64*, 1115-1124.
- Ravdin, L. D., Harden, C. L., Correa, D. D., Ponticell, L., Nikolov, B. G. & Labar, D. R. (2000). Memory and mood following vagus nerve stimulation for intractable epilepsy (Abstract #2.271, Poster presented at the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Orlando/FL, Dec 2000).
- Reid, S. A. (1990). Surgical technique for implantation of the neurocybernetic prosthesis. Epilepsia, *31 Suppl. 2*, S38-S39.
- Ren, K., Randich, A. & Gebhart, G. F. (1990). Electrical stimulation of cervical vagal afferents. I. Central relays for modulation of spinal nociceptive transmission. Journal of Neurophysiology, *64*, 1098-1114.
- Rey, A. (1964). Exemple III: Mémorisation d'une série de 15 mots en 5 répétitions. In: A. Rey (Ed.), L'examen clinique en psychologie (pp. 141-193). Paris: Presses universitaires de France.
- Ricardo, J. A. & Koh, E. T. (1978). Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. Brain Research, *153*, 1-26.
- Richards, J. E. (1985). Respiratory sinus arrhythmia predicts heart rate and visual responses during visual attention in 14- and 20-week-old infants. Psychophysiology, *22*, 101-109.
- Richter, C. P. (1957). On the phenomenon of sudden death in animals and man. Psychosomatic Medicine, *19*, 191-198.
- Ring, H. A., White, S., Costa, D. C., Pottinger, R., Dick, J. P., Koeze, T. & Sutcliffe, J. (2000). A SPECT study of the effect of vagal nerve stimulation on thalamic activity in patients with epilepsy. Seizure, *9*, 380-384.
- Ristanovic, R. K., Bergen, D. C., Tarver, B., Wernicke, J. F. & Smith, M. (1993). Seizure-rate in responders to vagus nerve stimulation after generator end-of-service. Epilepsia, *34 Suppl. 6*.
- Rizzo, P., Beelke, M., De Carli, F., Canovaro, P., Nobili, L., Robert, A., Tanganelli, P., Regesta, G. & Ferrillo, F. (2003). Chronic vagus nerve stimulation improves alertness and reduces rapid eye movement sleep in patients affected by refractory epilepsy. Sleep, *26*, 607-611.
- Rojas, J. H. P. (1964). Electroencephalographic synchronization resulting from direct current application to the vagus nerves. Experimental Neurology, *9*, 367-371.
- Rosenbaum, J. F. & Heninger, G. (2000). Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression (Editorial). Biological Psychiatry, *47*, 273-275.
- Roslin, M. & Kurian, M. (2001). The use of electrical stimulation of the vagus nerve to treat morbid obesity. Epilepsy & Behavior, *2 Suppl.*, S11-S16.
- Rush, A. J., George, M. S., Sackeim, H. A., Marangell, L. B., Husain, M. M., Giller, C., Nahas, Z., Haines, S., Simpson, R. K. Jr. & Goodman, R. (2000). Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. Biological Psychiatry, *47*, 276-286.

- Rutecki, P. (1990). Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. Epilepsia, *31 Suppl 2*, S1-6.
- Sackeim, H. A., Keilp, J. G., Rush, A. J., et al. (2001a). The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology, *14*, 53-62.
- Sackeim, H. A., Rush, A. J., George, M. S., Marangell, L. B., Husain, M. M., Nahas, Z., Johnson, C. R., Seidman, S., Giller, C., Heines, S., Simpson, R. K. & Goodman, R. R. (2001b). Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression. Efficacy, side effects, and predictors of outcome. Neuropsychopharmacology, *25*, 713-728.
- Sahar, T., Shalev, A. Y. & Porges, S. W. (2001). Vagal modulation of responses to mental challenge in posttraumatic stress disorder. Biological Psychiatry, *49*, 637-643.
- Salinsky, M. C. (2003). Vagus nerve stimulation as treatment for epileptic seizures. Current treatment options in neurology, *5*, 111-120.
- Salinsky, M. C. & Burchiel, K. J. (1993). Vagus nerve stimulation has no effect on awake EEG rhythms in humans. Epilepsia, *34*, 299-304.
- Salinsky, M. C., Uthman, B. M., Ristanovic, R. K., Wernicke, J. F., Tarver, W. B. & The First International Vagus Nerve Stimulation Study Group (1996). Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures. Results of a 1-year open-extension trial. Archives of Neurology, *53*, 1176-1180.
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C. & Hen, R. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. Science, *301*, 805-809.
- Sawrie, S. M., Chelune, G. J., Naugle, R. I. & Lüders, H. O. (1996). Empirical methods for assessing meaningful neuropsychological change following epilepsy surgery. Journal of the International Neuropsychological Society, *2*, 556-564.
- Schachter, S. C. & Saper, C. B. (1998). Vagus nerve stimulation. Epilepsia, *39*, 677-686.
- Schachter, S. C. & Schmidt, D. (Eds.). (2001). Vagus nerve stimulation. London: Martin Dunitz.
- Schachter, S. C. & Wheeless, J. W. (2002). The evolving place of vagus nerve stimulation therapy. Neurology, *59 Suppl. 4*, S1-S2.
- Schallert, G., Foster, J., Lindquist, N. & Murphy, J. V. (1998). Chronic stimulation of the left vagal nerve in children: effect on swallowing. Epilepsia, *39*, 1113-1114.
- Scherrmann, J., Hoppe, C., Kral, T., Schramm, J. & Elger, C. E. (2001). Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series. Journal of Clinical Neurophysiology, *18*, 408-414.
- Scherrmann, J., Hoppe, C., Kuczaty, S., Sassen, R. & Elger, C. E. (2001). Vagusnerv-Stimulation: Neuer Behandlungsweg therapieresistenter Epilepsien und Depressionen. Deutsches Ärzteblatt *98*, A990-A992.
- Schmidt, D. (2001). Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. Epilepsy & Behavior, *2 Suppl.*, S1-S5.
- Schmidt, D. et al. (1999). Der Stellenwert der Vagus-Nerv-Stimulation in der Epilepsitherapie. Nervenheilkunde, *18*, 558-561.

- Schwartz, G. J. (2000). The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. Nutrition, *16*, 866-873.
- Schweitzer, A. & Wright, S. (1937). Effects on the knee jerk of stimulation of the central end of the vagus and of various changes in the circulation and respiration. Journal of Physiology, *88*, 459-475.
- Serkov, F. N. & Bratus, N. V. (1970). Electrical responses of the hippocampus to stimulation of the vagus nerve. In V. S. Rusinow (ed.), Electrophysiology of the central nervous system (pp. 391-402). New York: Plenum Press.
- Setty, A. B., Vaughn, B. V., Quint, S. R., Robertson, K. R. & Messenheimer, J. A. (1998). Heart period variability during vagal nerve stimulation. Seizure, *7*, 213-217.
- Siniaia, M. S., Young, D. L. & Poon, C. S. (2000). Habituation and desensitization of the Hering-Breuer reflex in rat. Journal of Physiology (London), *523*, 479-491.
- Sirven, J. L. (2003). The current treatment of epilepsy: a challenge of choices. Current Neurology Neuroscience Reports, *3*, 349-356.
- Sjogren, M.J., Hellström, P.T., Jonsson, M.A., Runnerstam, M., Silander, H.C. & Ben-Menachem, E. (2002). Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. Journal of Clinical Psychiatry, *63*, 972-980.
- Smith, G. P., Jerome, C., Cushin, B. J., Eterno, R. & Simansky, K. J. (1981). Abdominal vagotomy blocks the satiety effect of cholecystokinin in the rat. Science, *213*, 1036-1037.
- Spatt, J., Pelzl, G., Mamoli, B. & Zartl, M. (1999). Aktuelle Fragen der Epilepsie. Wiener Klinische Wochenschrift, *111*, 705-712.
- Stoica, I. & Tudor, I. (1967). Effects of vagus afferents on strychninic focus of coronal gyrus. Revue Roumaine de Neurologie, *4*, 287-295.
- Stoica, I. & Tudor, I. (1968). Vagal trunk stimulation influences on epileptic spiking focus. Revue Roumaine de Neurologie, *5*, 203-210.
- Sucholeiki, R., Alsaadi, T. M., Morris, G. L. 3rd, Ulmer, J. L., Biswal, B., Mueller, W. M. (2002). fMRI in patients implanted with a vagal nerve stimulator. Seizure, *11*, 157-162.
- Suess, P. E., Alpan, G., Dulkerian, S. J., Doussard-Roosevelt, J., Porges, S. W. & Gewolb, I. H. (2000). Respiratory sinus arrhythmia during feeding: a measure of vagal regulation of metabolism, ingestion, and digestion in preterm infants. Developmental Medicine and Child Neurology, *42*, 169-173.
- Sunderam, S., Osorio, I., Watkins, J. F. 3rd, Wilkinson, S. B., Frei, M. G. & Davis, R. E. (2001). Vagal and sciatic nerve stimulation have complex, time-dependent effects on chemically-induced seizures: a controlled study. Brain Research, *918*, 60-66.
- Szekely, M. (2000). The vagus nerve in thermoregulation and energy metabolism. Autonomous Neuroscience, *85*, 26-38.
- Szekely, M., Balasko, M., Kulchitsky, V. A., Simons, C. T., Ivanov, A. I. & Romanovsky, A. A. (2000). Multiple neural mechanisms of fever. Autonomous Neuroscience, *85*, 78-82.
- Takaya, M., Terry, W. J. & Naritoku, D.K. (1996). Vagus nerve stimulation induces a sustained anticonvulsant effect. Epilepsia, *37*, 1111-1116.

- Talley, C. P., Clayborn, H., Jewel, E., McCarty, R. & Gold, P. E. (2002). Vagotomy attenuates effects of L-glucose but not of D-glucose on spontaneous alternation performance. Physiology and Behavior, *77*, 243-249.
- Tanganelli, P., Ferrero, S., Colotto, P. & Regesta, G. (2002). Vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. Evaluation of long-term outcome. Clinical Neurology and Neurosurgery, *105*, 9-13.
- Tarver, W. B., George, R. E., Maschino, S. E., Holder, L. K. & Wernicke, J. F. (1992). Clinical experience with a helical bipolar stimulating lead. Pacing and Clinical Electrophysiology *15*, 1545-1556.
- Tatum IV, W. O., Johnson, K. D., Goff, S., Ferreira, J. A. & Vale, F. L. (2001). Vagus nerve stimulation and drug reduction. Neurology, *56*, 561-563.
- Tatum IV, W. O., Moore, D. B., Stecker, M. M., Baltuch, G. H., French, J. A., Ferreira, J. A., Carney, P. M., Labar, D. R. & Vale, F. L. (1999). Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. Neurology, *52*, 1267-1269.
- Terry, R. S., Tarver, W. B., Zabara, J. (1990). An implantable neurocybernetic prosthesis system. Epilepsia, *31 Suppl. 2*, S33-S37.
- Terry, R. S., Tarver, W. B., Zabara, J. (1991). The implantable neurocybernetic prosthesis system. Pacing and Clinical Electrophysiology, *14*, 86-93.
- The Vagus Nerve Stimulation Study Group. (1995). A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. Neurology, *45*, 224-230.
- Thurston, C. L. & Randich, A. (1991). Quantitative characterization and spinal substrates of antinociception produced by electrical stimulation of the subdiaphragmatic vagus in rats. Pain, *44*, 201-209.
- Toichi, M., Murai, T., Sengoku, A. & Miyoshi, K. (1998). Interictal change in cardiac autonomic function associated with EEG abnormalities and clinical symptoms: a longitudinal study following acute deterioration in two patients with temporal lobe epilepsy. Psychiatry and Clinical Neurosciences, *52*, 499-505.
- Tomaz, C. & Nogueira, P. J. (1997). Facilitation of memory by peripheral administration of substance P. Behavioural Brain Research, *83*, 143-145.
- Tomson, T., Ericson, M., Ihrman, C. & Lindblad, L.E. (1998). Heart rate variability in patients with epilepsy. Epilepsy Research, *30*, 77-83.
- Torras-Garcia, M., Costa-Miserachs, D., Portell-Cortes, I. & Morgado-Bernal, I. (1998). Posttraining epinephrine and memory consolidation in rats with different basic learning capacities: The role of the stria terminalis. Experimental Brain Research, *121*, 20-28.
- Tougas, G., Fitzpatrick, D., Hudoba, P., Talalla, A., Shine, G., Hunt, R. H. & Upton, A. R. M. (1992). Effects of chronic left vagal stimulation on visceral vagal function in man. Pacing and Clinical Electrophysiology, *15*, 1588-1596.
- Treig, T., Stefan, H. & Wernicke, J. F. (1993). Vagusstimulation bei pharmakoresistenten und nichtoperablen Epilepsien. In H. Stefan (Hrsg.), Epilepsie *92*. Berlin: Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie.
- Uthman, B. M., Wilder, B. J., Hammond, E. J. & Reid, S. A. (1990). Efficacy and safety of vagus nerve stimulation in patients with complex partial seizures. Epilepsia, *31 Suppl. 2*, S44-S50.

- Uthman, B. M., Wilder, B. J., Penry, J. K., Dean, C., Ramsay, R. E., Reid, S. A., Hammond, E. J., Tarver, W. B. & Wernicke, J. F. (1993). Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. Neurology, *43*, 1338-1345.
- Van Laere, K., Vonck, K., Boon, P., Brans, B., Vandekerckhove, T. & Dierckx, R. (2000). Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: SPECT activation study. Journal of Nuclear Medicine, *41*, 1145-1154.
- Van Laere, K., Vonck, K., Boon, P., Versijpt, J. & Dierckx, R. (2002). Perfusion SPECT changes after acute and chronic vagus nerve stimulation in relation to prestimulus condition and long-term clinical efficacy. Journal of Nuclear Medicine, *43*, 733-744.
- Varbanova, A. (1972). The role of the rhythmic vagal impulses in the appearance of paroxysmal EEG activity. Izv Inst Fiziol (Sofiya), *14*, 63-83.
- Vaughn, B. V., Bernard, E., Lannon, S., Mann, B., D'Cruz, O. F., Shockley, W. & Passanante, A. (2001). Intraoperative methods for confirmation of correct placement of the vagus nerve stimulator. Epileptic Disorders, *3*, 75-78.
- Velasco, A. L., Velasco, M., Velasco, F., Menes, D., Gordon, F., Rocha, L., Briones, M. & Marquez, I. (2000a). Subacute and chronic electrical stimulation of the hippocampus on intractable temporal lobe seizures: Preliminary report. Archives of Medical Research, *31*, 316-328.
- Velasco, F., Velasco, M., Jimenez, F., Velasco, A. L., Brito, F., Rise, M. & Carrillo-Ruiz, J. D. (2000b). Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. Neurosurgery, *47*, 295-304.
- Velasco, M., Velasco, F., Velasco, A. L., Boleaga, B., Jimenez, F., Brito, F. & Marquez, I. (2000c). Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities. Epilepsia, *41*, 158-169.
- Velasco, M., Velasco, F., Velasco, A. L., Jimenez, F., Brito, F., Marquez, I. (2000d). Acute and chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus: modulation of reticulo-cortical systems and predictor factors for generalized seizure control. Archives of Medical Research, *31*, 304-315.
- Velley, L., Cardo, B., Kempf, E., Mormede, P., Nassif Caudarella, S. & Velly, J. (1991). Facilitation of learning consecutive to electrical stimulation of the locus coeruleus: cognitive alteration or stress-reduction? Progress in Brain Research, *88*, 555-569.
- Vonck, K., Boon, P., Achten, E., DeReuck, J. & Caemaert, J. (2002). Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. Annals of Neurology, *52*, 556-565.
- Vonck, K., Boon, P., Van Laere, K., D'Have, M., Vandekerckhove, T., O'Connor, S., Brans, B., Dierckx, R. & De Reuck, J. (2000). Acute single photon emission computed tomographic study of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. Epilepsia, *41*, 601-609.
- Vonck, K., Van Laere, K., Dedeurwaerdere, S., Caemaert, J., De Reuck, J. & Boon P. (2001). The mechanism of action of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: the current status. Journal of Clinical Neurophysiology, *18*, 394-401.
- Walker, B. R., Easton, A. & Gale, K. (1999). Regulation of limbic motor seizures by GABA and glutamate transmission in nucleus tractus solitarius. Epilepsia, *40*, 1051-1057.

- Wang, Y., Jones, J. F., Jeggo, R. D., de Burgh Daly, M., Jordan, D. & Ramage, A. G. (2000). Effect of pulmonary C-fibre afferent stimulation on cardiac vagal neurones in the nucleus ambiguus in anaesthetized cats. Journal of Physiology, *526*, 157-65.
- Warrington, E. K. & James, M. (1967). Disorders of visual perception in patients with localized cerebral lesions. Neuropsychologia, *5*, 253-266.
- Weiss, G. K., Lewis, J., Jimenez-Rivera, C., Vigil, A. & Corcoran, M. E. (1990). Antikindling effects of locus coeruleus stimulation: mediation by ascending noradrenergic projections. Experimental Neurology, *108*, 136-140.
- Wernicke, J. F., Holder, L., Keenan, S., Lunney, S. & Tarver, B. (1992). Response predictors for vagal stimulation in the treatment of refractory partial epilepsy (Abstract). Epilepsia, *33*, 101.
- Wilder, B. J., Uthman, B. M. & Hammond, E. J. (1991). Vagal stimulation for control of complex partial seizures in medically refractory epileptic patients. Pacing and Clinical Electrophysiology, *14*, 108-115.
- Williams, C. L. & Jensen, R. A. (1991). Vagal afferents: A possible mechanism for the modulation of memory by peripherally acting agents. In R.C.A. Frederickson, J.L. McGaugh, & D.L. Felten (eds.), Neuronal control of bodily function: Basic and clinical aspects. Peripheral signaling of the brain: Role of neural-immune interactions, learning and memory (Vol. 6) (pp. 467-472). Lewiston/NY: Hogrefe & Huber.
- Williams, C. L. & Jensen, R. A. (1993). Effects of vagotomy on Leu-enkephalin-induced changes in memory storage processes. Physiology and Behavior, *54*, 659-663.
- Wilson-Pauwels, L., Akesson, E. J. & Stewart, P. A. (1988). Cranial nerves: anatomy and clinical comments. Toronto: Decker.
- Woodbury, D. M. & Woodbury, J. W. (1990). Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. Epilepsia, *31 Suppl. 2*, S7-S19.
- Woodbury, J. W. & Woodbury, D. M. (1991). Vagal stimulation reduces the severity of maximal electroshock seizures in intact rats: use of a cuff electrode for stimulation and recording. Pacing and Clinical Electrophysiology, *14*, 94-107.
- Yerkes, R. M. & Dodson, J. D. (1908). The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. Journal of Comparative Neurology and Psychology, *18*, 459-482.
- Younes, M. & Polacheck, J. (1985). Central adaptation to inspiratory-inhibiting expiratory-prolonging vagal input. Journal of Applied Physiology, *59*, 1072-1084.
- Zabara, J. (1985a). Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, *61s*, S162.
- Zabara, J. (1985b). Time course of seizure control to brief, repetitive stimuli (Abstract). Epilepsia, *26*, 518.
- Zabara, J. (1992). Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. Epilepsia, *33*, 1005-1012.
- Zabara, J. & Chaffee, R. B. (1972). Neuroinhibition in the regulation of emesis. Space Life Science, *3*, 282-292.
- Zagon, A. (2001). Does the vagus nerve mediate the sixth sense? Trends in Neuroscience, *24*, 671-673.

-
- Zagon, A. & Kemeny, A. A. (2000). Slow hyperpolarization in cortical neurons: a possible mechanism behind vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy? *Epilepsia*, *41*, 1382-1389.
- Zanchetti, A., Wang, S. C. & Moruzzi, G. (1952). The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *4*, 357-361.
- Zerssen, D. v., Koeller, D. M. & Rey, E. R. (1970). Die Befindlichkeits-Skala B-S - ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeits-Störungen insbesondere im Rahmen von Längsschnitt-Untersuchungen. *Arzneimittelforschung*, *20*, 915-918.
- Zumsteg, D., Jenny, D. & Wieser, H. G. (2000). Vocal cord adduction during vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy. *Neurology*, *54*, 1388-1389.
- Zung, W. W. K. (1971). A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*, *12*, 371-379.

Abkürzungen

µs	Mikrosekunde
Abb.	Abbildung
AmCyc	American Cycle (ON 7 s, OFF 30 s)
ANOVA	Varianzanalyse
ANCOVA	Kovarianzanalyse
AP	Aktionspotential
CAP	compound action potential
DVC	dorsal vagal complex
ECoG	Elektrocortikogramm
EEG	Elektroenzephalographie
EKP	ereigniskorreliertes Potential (EEG)
et al.	et alii
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
Ggl.	Ganglion
GSA	allgemein-somatische Afferenzen
GSE	allgemein-somatische Efferenzen
GVA	allgemein-viszerale Afferenzen
GVE	allgemein-viszerale Efferenzen
Hz	Hertz (1/s)
Inc.	Incorporated (amerikanisch, Aktiengesellschaft)
LC	Locus coeruleus
M.	Musculus
mA	Milliampère
MANOVA	multivariate Varianzanalyse
MANCOVA	multivariate Kovarianzanalyse
Min.	Minute
ms	Millisekunde
N.	Nervus
NA	Noradrenalin
NCP	Neurocybernetic Prosthesis-System™
NTS	Nucleus tractus solitarii
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
R./Rr.	Ramus/Rami
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SPECT	Single-Positronen-Emissions-Computertomographie
SSA	spezifisch-somatische Afferenzen
StCyc	Standard Cycle (ON 30 s, OFF 300 s)
SVA	spezifisch-viszerale Afferenzen
SVE	spezifisch-viszerale Efferenzen
Tab.	Tabelle
V	Volt
VNS	Vagusnerv-Stimulation
VNSS	Vagusnerv-Stimulationssystem
VPM	Ncl. ventroposteriomedialis Thalami
vs.	versus
vBfD	VNS-ON im Verbalteil während Behaltensintervall, im Figuralteil während Darbietung
vDfB	VNS-ON im Verbalteil während Darbietung, im Figuralteil während Behaltensintervall
VVC	ventral vagal complex
ZNS	Zentralnervensystem

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

	Seite
Tabelle 1	Nervenfasertypen nach Erlanger und Gasser (1937) 16
Tabelle 2	Faserzahlen und -proportionen im N. vagus der Katze..... 18
Tabelle 3	Ablauf der Gedächtnistestung bei StCyc-Patienten..... 112
Tabelle 4	Ablauf der Gedächtnistestung bei AmCyc-Patienten 117
Tabelle 5	Allgemeine Stichprobencharakteristika..... 119
Tabelle 6	VNS-Zyklus und Händigkeit: Häufigkeitsverteilung 121
Tabelle 7	Studienbedingung, VNS-Zyklus und Stromstärke: Häufigkeitsverteilung 121
Tabelle 8	Studienbedingung und Lateralisation von Hirnläsionen: Häufigkeitsverteilung 122
Tabelle 9	Mittlere Intelligenz- und Aufmerksamkeitsleistungen (Studie 1)..... 129
Tabelle 10	Reaktionszeitmediane (ms): arithmetische Mittelwerte (\pm SD)..... 130
Tabelle 11	Aggregierte Reaktionszeitmediane (ms): arithmetische Mittelwert (\pm SD) 131
Tabelle 12	Reaktionszeiten: multifaktorielle ANOVA 132
Tabelle 13	Klassifizierte VNS-ON-Effekte auf die Reaktionszeiten 134
Tabelle 14	Reaktionszeiten: multifaktorielle ANCOVA (Kovariate: Testalter) 137
Tabelle 15	Fehlerquotienten (F / [F+R]): arithmetische Mittelwerte (\pm SD) 138
Tabelle 16	Mittlere Intelligenz- und Aufmerksamkeitsleistungen (Studie 2)..... 140
Tabelle 17	Lern- und Gedächtnisleistungen: Rekognition 141
Abbildung 1	Signalfluss und Lage der Zellsomata in einem gemischten, vegetativem Hirnnerven 14
Abbildung 2	Grundstruktur des Signalfusses in einem Hirnnervensystem (gemischt) 17
Abbildung 3	Zielgebiete afferenter viszeraler Vagusfasern 21
Abbildung 4	Steuerung efferenter Vagusprojektionen 23
Abbildung 5	Stimulation eines Nervenstamms: involvierte Äste..... 30
Abbildung 6	Verlauf des linken Vagusnerven und Elektrodenposition bei linkscervikaler VNS 31
Abbildung 7	Abbruch eines sekundär generalisierten Anfalls durch VNS..... 34
Abbildung 8	Pulsgenerator 37
Abbildung 9	Bipolare Spiralelektrode an Nerv-Imitat 37
Abbildung 10	Programmiersender..... 38
Abbildung 11	Handmagneten..... 38
Abbildung 12	Situs von Pulsgenerator, Kabel und Elektroden 40
Abbildung 13	Stimulationsparameter..... 42
Abbildung 14	Subjektive psychologische Veränderungen (Cyberonics Patient Registry, März 2003) 62
Abbildung 15	Lateralisierte Messung der Reaktionslatenzen beider Hemisphären 101
Abbildung 16	Basismuster für den figuralen Gedächtnistest 114
Abbildung 17	VNS-abhängige Taktung der Aufmerksamkeitstestung 124
Abbildung 18	Taktung der VNS während der Gedächtnistestung: StCyc..... 125
Abbildung 19	Taktung der VNS während der Gedächtnistestung: AmCyc 126
Abbildung 20	Mittelwerte der Reaktionszeitmediane (reduziertes Modell)..... 133
Abbildung 21	Mittelwerte der Reaktionszeitmediane in Abhängigkeit vom Alter 136
Abbildung 22	Lern- und Gedächtnisleistungen: freier Abruf..... 140
Abbildung 23	Effekt der VNS-Stromstärke auf die Rekognitionsgenauigkeit..... 143
Abbildung 24	Figurales Gedächtnis: Anzahl von False Alarms..... 144

Danksagung

Der Abschluss eines mehrjährigen Projekts ist immer ein willkommener Anlass zu vielfältigem Dank: In erster Linie möchte ich den Epilepsiepatienten danken, die sich freiwillig der Mühe einer nicht ganz einfachen Computertestung unterzogen haben. Im gleichen Atemzug danke ich Frau Dr. Judith Hoffmann, die als Leiterin der VNS-Ambulanz der Klinik für Epieptologie (Bonn) durch ihren hervorragenden persönlichen Kontakt viele Patienten für eine Teilnahme motivieren konnte und die auch einige zusätzliche organisatorische Mühe auf sich genommen hat, damit die Untersuchung durchgeführt werden konnte. Herrn Klinikdirektor Prof. Dr. Christian E. Elger danke ich für die Überlassung des Promotionsthemas und die großzügige Unterstützung. Ebenso sei meinen neuropsychologischen Kollegen und, stellvertretend für sie, dem Leiter des Bereichs Neuropsychologie, Herrn Prof. Dr. Christoph Helmstaedter, für die gewährte Unterstützung und die wiederholte Freistellung für die Arbeit an der Dissertation herzlich gedankt. Herrn Prof. Dr. Wolfgang Hartje (Bielefeld) danke ich für die vertrauensvolle und unkomplizierte Betreuung des Promotionsvorhabens in all seinen Phasen.

Die Herstellerfirma des VNSS hatte - insbesondere in Person der bis zum April 2003 für Cyberonics Inc. tätigen Verantwortlichen für den gesamten europäischen Verkaufsbereich, Frau Sylvia Gannam - durch die stets rasche und äußerst kooperative Bereitstellung essentieller Informationen, z.B. zu technischen Details des VNSS, entscheidenden Anteil an der Durchführung und am Gelingen der Studie.

Im Zusammenhang mit der Erarbeitung der physiologisch-anatomischen Verhältnisse beim Vagusnerven waren didaktisch hervorragend aufbereitete, von verschiedenen Dozenten insbesondere aus dem angelsächsischen Sprachgebiet ins World Wide Web gestellte Informationen äußerst hilfreich; auch an diese vielen anonymen Autoren ein herzlicher Dank.

Schließlich danke ich meiner Frau Claudia Johanna Hoppe-Heimes und meiner ganzen Familie für Unterstützung und Ermutigung in allen Phasen des Promotionsvorhabens - und für noch viel viel mehr.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Christian Hoppe, Dipl.Psych. Dipl.Theol., geb. am 26. Juli 1967 in Emsdetten/Westf., an Eides Statt, dass ich die hier vorgelegte wissenschaftliche Arbeit eigenständig und ausschließlich unter Zurhilfenahme der angegebenen Quellen und Hilfsmittel erstellt habe.

Bonn, im September 2003