

STIMULACE NERVUS VAGUS V TERAPII FARMAKOREZISTENTNÍ EPILEPSIE

doc. MUDr. Zdeněk Novák, MUDr. Robert Kuba, doc. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., MUDr. Jan Chrastina, prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.

Neurochirurgická klinika FN u sv. Anny v Brně

Resekční výkon k eliminaci epileptogenního ložiska je možno dle literárních údajů provést u přibližně 30% nemocných. U zbývajících nemocných, kdy není možný resekční výkon, připadají do úvahy jiné zákroky – například callosotomie a vícečetné subpiální transsekce. V klinice byly ověřeny i stereotaktické operace – ať již destruktivní, nebo stimulační. Pro terapeutický efekt a bezpečnost získává na popularitě intermitentní elektrická stimulace levého nervu vagu. Práce se zabývá patofyziologickým podkladem metody, historií zavedení metody a pozitivními výsledky, které byly opakovaně publikovány v rámci klinických studií např. E 01–E 05. Popsán je implantovaný systém, kritéria výběru pacientů, některé aspekty operační techniky a v neposlední řadě i vzácné nežádoucí účinky a ojediněle zmiňované komplikace. Zdůrazněna je bezpečnost metodiky a velmi dobrý terapeutický efekt.

Klíčová slova: epilepsie, nervus vagus, intermitentní stimulace.

Dle údajů National Institute of Health je 20–30% epileptiků farmakorezistentních. U dalších nemocných je kontrola záchvatů dosaženo za cenu neakceptovatelných vedlejších účinků farmakoterapie. Závažné záchvatové projevy, interferující s kvalitou života nemocného, vedou k úvaze o chirurgickém řešení epilepsie. Resekční výkon, spočívající v přímé excizi epileptogenní arey, je možný ovšem u přibližně 30% pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Pro zbývajících pacientů pak přicházejí do úvahy alternativní operační přístupy. Z historického hlediska je nutno zmínit stereotaktické operační intervence, ovlivňující struktury zodpovědné za vznik, šíření a klinickou manifestaci epileptického záchvatu (např. stereotaktické koagulace amygdalohippokampálního komplexu, výkony v oblasti fornixů, septa pellucida, stereotaktická callosotomie), anebo otevřené neurochirurgické zákroky, kdy principem není resekce patologického ložiska (např. multiple subpiální transsekce, callosotomie, kortikální undercutting) a v neposlední řadě stimulační výkony v oblasti mozkových struktur (nucleus subthalamicus). K těmto výkonům přistupuje intermitentní elektrická stimulace levého nervu vagu v krční oblasti pomocí implantovaného generátoru. Jedná se výkon indikovaný k redukci počtu záchvatů u pacientů s farmakorezistentní epilepsií, kdy není možno provést kurativní resekční výkon.

Popis systému

K provádění intermitentní vagové stimulace je využíván systém NCP (Neurocybernetics Prosthesis NCP). Systém se skládá z generátoru NCP® Model 101 nebo nověji zaveden Model 102, lišící se velikostí baterie stimulatoru, způsobem napojení elektrody na baterii a dobou životnosti baterie, bipolární elektrody,

programovací hlavy s odpovídajícím IBM kompatibilním softwarem, tunelačního zařízení pro elektrodu a magnetu k aktivaci systému. Zdrojem je lithiová baterie. Systém je zachycen na obrázcích 1a, b.

K levému n. vagu je stimulační systém fixován pomocí tří šroubovic, dvě z nich fungují jako aktivní elektrody, jedna jako fixační. Parametry stimulace je možné telemetricky nastavit. Charakteristická je cirkulace mezi on a off periodami. Používané režimy určuje doba period on a off. V běžném režimu je stimulator 30 sekund on a 5 minut off, v režimu rychlé cykly je pak možno nastavit 30 sekund on a 1,8 minuty off, nebo 7 sekund on a 18 sekund off.

Konektory, spojující elektrodu s baterií, umožňují nekomplikovanou výměnu baterie po ukončení její životnosti.

Teoretický podklad metody

Účinky stimulace n. vagu na CNS byly studovány od 30. let minulého století. Roku 1934 Weiss naznačil, že komprese karotického sinu vyvolává přímou cerebrální odpověď ve smyslu synkopy, ovšem odlišnou od účinku na krevní tlak, srdeční frekvenci nebo průtok v a. carotis interna.

Roku 1938 Bailey a Bremer prokázali, že vagová stimulace působí EEG změny. Další práce potvrdily, že nízkofrekvenční stimulace působí synchronizaci, vysokofrekvenční pak desynchronizaci EEG aktivity (11).

Důležitým mezníkem zavedení metody intermitentní stimulace vagu metody se stala práce Zabara, neurofyziologa Temple University z roku 1985, popisující desynchronizaci elektroencefalografické aktivity při stimulaci nervu vagu. Teoretické práce (Del a Olson 1951) prokázaly, že více než 80% vláken n. vagi je aferentních a tato vlákna cestou

ncl. tractus solitarii končí v nejrůznějších oblastech CNS. Krahle a kol. verifikovali redukci antikonvulzivního efektu vagové stimulace při lézi v oblasti locus coeruleus. Při stimulaci proximálního konce protátého n. vagu autoři prokázali odpovědi v oblasti ventroposteriorních talamických jader a intralaminárních jádrech talamu. Na pokusech se zvířaty se prokázalo, že k dosažení antikonvulzivního efektu vagové stimulace je třeba stimulace malých nemyelinizovaných C vláken, které je dosaženo právě při vysokých frekvencích (14).

Rovněž tak tento nerv obsahuje minimum vláken zodpovědných za vedení bolestivých impulzů. Jsou popsány a prokázány projek-

Obrázek 1a. Komponenty systému NCP k intermitentní stimulaci n. vagus



Obrázek 1b. Magnet k stimulaci on-demand a tunelační zařízení



ce do oblasti cerebelární, hypothalamické, amygdal, hippocampu, mediální retikulární formace, raphe dorsalis, locus coeruleus, talamu, inzulárního kortexu a dalších oblastí mozku. Zlepšení kontroly záchvatů přímo koreluje s nárůstem průtoku krve v oblasti talamu v pooperačním období po implantaci stimulatoru. Efekt stimulace je vázán na modulaci kmenové retikulární formace, dále pak talamokortikálních neuronů.

Antiepileptická aktivita je zprostředkována dvěma inhibičními transmittery – GABA a glycin. Při dlouhodobé vagové stimulaci byly zjištěny vyšší koncentrace GABA v mozkomíšním moku. Antiepileptický efekt se prokázal na řadě experimentálních modelů epilepsie – strychnin indukované záchvaty u psů, záchvaty vyvolané pentylenetetrazolem u krys a alumin gel model záchvatového fokusu u primátů (1). Animální studie publikované Clarkem a spolupracovníky v *Neurobiology of Learning and Memory* demonstrovaly, že stimulace vagu zlepšuje uchování dat v paměti. Jiný pohled přináší sdělení Chiassona z roku 1997, zabývající se dlouhodobou indukcí změn exprese genu nukleárního proteinu Fos v experimentálním modelu vagové stimulace.

Klinické využití a výsledky

Indikací k operační implantaci vagového stimulatoru je farmakorezistentní epilepsie, nejčastěji typu komplexních parciálních záchvatů, kdy není možný resekcční výkon k ovlivnění záchvatů

Roku 1988 Kiefen Penry, Ramsay, Wilder a další jako první implantovali stimulator n. vagi k terapii farmakorezistentní epilepsie. Dvě následující pilotní studie (E01, E02) prokázaly redukci záchvatů v rozsahu 46% předoperační četnosti, doba sledování byla 14 a 35 měsíců (9, 3).

Tyto povzbuzující výsledky vedly roku 1992 k iniciaci randomizované aktivní studie E03. E 03 studie zahrnovala 114 nemocných, kteří byli randomizováni do skupiny vysoké stimulační úrovně (N=54) nebo nízké stimulační úrovně (n=60). Hodnota poklesu frekvence záchvatů byla 24% ve skupině vysoké stimulační úrovně a 6,1% ve skupině s nízkou stimulační úrovní (aktivní kontrolní skupina). Redukce frekvence záchvatů o nejméně 50% byla pozorována u 31% nemocných ve skupině s vysokou stimulační úrovní a 13% ve skupině s nízkou stimulační úrovní. Autoři studie rovněž zaznamenali, že další zlepšení účinnosti se objevuje po iniciální tříměsíční periodě (9).

Roku 1994 Evropská unie schválila užití vagového stimulatoru při chirurgické terapii farmakorezistentní epilepsie.

Další studie, označená jako E 05 vyhodnotila 254 pacientů ve věku od 13 do 60 let s farmakorezistentními parciálními záchvaty. Pacienti byli po implantaci randomizováni mezi skupinu s vysokou úrovní stimulace a nízkou úrovní stimulace. U 94 pacientů s vysokou úrovní stimulace byla prokázána redukce záchvatů o 28% ve srovnání se skupinou s nízkou úrovní stimulace, kde byla redukce 15%. Dotazníky, hodnotící kvalitu života z pohledu pacienta, prokázaly výraznější efekt ve skupině s vysokou úrovní stimulace. Kumulativní výsledky ze studií E 03 a E 05, které zahrnovaly data od 310 pacientů, prokázaly, že vagová stimulace je bezpečnou a efektivní metodou jak z pohledu redukce záchvatů, tak z aspektu zlepšení kvality života nemocných.

Dne 16. 7. 1997 FDA schválila užití vagového stimulatoru jako adjunktní terapie pro refrakterní parciální záchvaty u dospělých a dětí starších 12 let (3).

Z hlediska dlouhodobých výsledků je přibližně polovina pacientů s více než 50% redukcí počtu záchvatů. Redukce antiepileptické medikace je možná dle literárních údajů u 43% pacientů.

Ekonomický aspekt odráží 75% redukce doby akutní hospitalizace, potvrzeno je i zlepšení kvality života dle hodnocení nemocných. Dle literárních údajů se subjektivní zlepšení kvality života prokazuje u 84% nemocných (6).

Studie Boona prokazuje návratnost nákladů na implantaci stimulatoru a cenu vlastního systému v intervalu 2,5 let (5).

Z hlediska epileptochirurgického je nutno zdůraznit dva aspekty intermitentní elektrické stimulace n. vagi. Jedná se nárůst účinku stimulace v období 6–24 měsíců po implantaci ve smyslu redukce záchvatů a možnost stimulace on demand mimo předem naprogramovanou periodu stimulace. Tento nárůst potvrzuje i studie zahrnující 454 pacientů, kdy procento redukce záchvatů po 3 měsících je 22,8% a po jednom roce 35,0%, po 2 letech 43,3% a po 3 letech 44,1%. Studie di Giorgio a dalších prokázala významnou redukci farmakorezistentních záchvatů v intervalu 3 a 12 měsíců po operaci ve srovnání s výchozími parametry. U 20% pacientů se daří dosáhnout více než 75% redukce záchvatů. U pacientů s prodromální auroou je možno stimulací on demand pomocí přenosného magnetu zastavit nebo velmi atenuovat epileptický záchvat (9, 6, 4).

Studie E 05 stanovila jako hranici pro implantaci vagového stimulatoru věk 12 let. Ovšem výsledky implantací vagových stimulatorů u dětských pacientů s farmakorezistentní epilepsií prokazují, že vagová stimulace je u pediatrických pacientů dobře tolerována a může být důležitou nefarmakologickou me-

todou terapie u dětí s těžkou epilepsií, které netolerují nedikamentózní terapii a nejsou kandidáty chirurgické léčby.

Doposud byl vagový stimulator implantován v indikaci farmakorezistentní epilepsie u přibližně 19000 epileptiků v celosvětovém měřítku.

Metodika implantace

Implantace stimulatoru vyžaduje celkovou anestezii, pacient leží na zádech, hlava je mírně zakloněna a rotována na pravou stranu přibližně o 30 stupňů. Kapsa pro implantaci baterie generátoru je obvykle lokalizována v podklíčkové křaině, přibližně 8 cm pod středem klíčku. Možností je umístění stimulatoru v oblasti přední čáry axilární, které je kosmeticky výhodnější u žen a gracilních jedinců. Operační přístup k levostrannému n. vagu je získán z řezu, vedeného obvykle ve středu spojnice processus mastoideus a úponu musculus sternocleidomastoideus v oblasti klíčku. Z kosmetického hlediska je výhodnější horizontální řez v oblasti kožní vrásky, popisován je i kosmeticky příznivý, ale technicky obtížnější přístup za zadní hranou kývače. Po protěti musculus platysma je identifikován nervově cévní svazek – a. carotis communis a v. jugularis interna. N. vagus se nachází mezi těmito cévními kmeny na dorzální straně svazku. Následuje vypreparování nervového kmene v rozsahu nutném pro bezpečné natočení helikální elektrody – minimálně 3 cm. Je nutno upozornit na značnou variabilitu anatomických struktur v této oblasti. Důležitý je anatomický vztah n. recurrens laryngis, odstup větví rr. cardiaci superiores a ansa cervicalis superficialis (obrázek 2). Odstup faciální veny a v. jugularis externa může vést k nutnosti modifikovat anatomický přístup. Pomocí speciálního tunelizačního nástroje je protažena elektroda mezi místem pro implantaci baterie a krční incizí. Navazuje fixace elektrody k n. vagu helikálními elektrodami, prakticky eliminujícími možnost dislokace elektrody. Výkon je ukončen spojením elektrody s baterií a internalizací systému. V průběhu výkonu je za sterilních kautel opakovaně kontrolována funkční integrita systému.

Doba životnosti původního systému NCP je uváděna v rozmezí 3–6 let. Novější systém vyžaduje výměnu baterie po 10 letech funkce. Samotná výměna představuje minimální chirurgickou intervenci v lokální anestezii, možným problémem je porušení elektrody.

Indikace

Indikací k operační implantaci vagového stimulatoru představuje farmakorezistentní epilepsie, nejčastěji typu komplexní parciální

záchvaty (CPS), kdy není možný resekční výkon k ovlivnění záchvatů.

Vagová stimulace ovlivňuje cerebrální oblasti, zodpovědné za náladu, motivaci, spánek, chuť k jídlu, vědomí a záchvaty. Nebyly prokázány nežádoucí účinky vagové stimulace v podobném smyslu jako antiepileptická medikace – kognitivní poruchy, postižení jater, hemokoagulační poruchy.

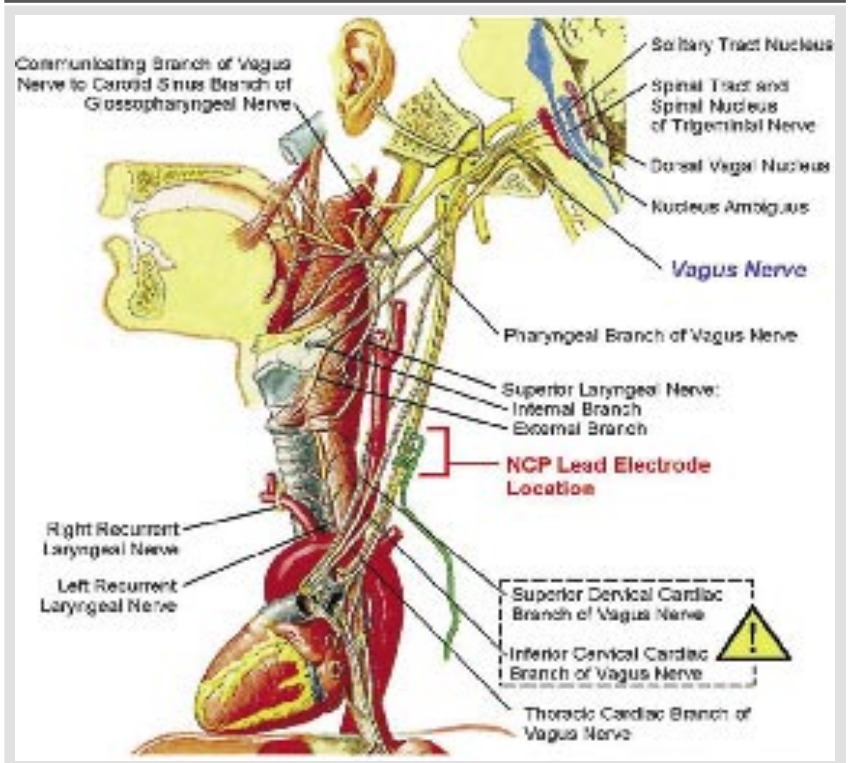
Kontraindikací představuje rozsáhlá operační intervence na levé straně krku nebo předchozí krční vagotomie. K relativním kontraindikacím patří gravidita, astma, chronické plicní onemocnění, aktivní peptický vřed a inzulin dependentní diabetes mellitus.

Nejobvyklejší vedlejší účinky jsou kašel, chrapt, dušnost, tortikolis, dysfagie, močová retence a cefalea. Tyto jsou pozorovány v průběhu stimulace a postupně mizí. Ojedinele byly publikovány komplikace, zejména paréza hlasivky, infekce, Hornerův syndrom, paréza dolních lícních svalů při porušení ansa cervicalis, kazuisticky aspirační pneumonie a kardiální zástava. Náhlá nevysvětlitelná úmrtí (syndrom SUDEP) byla rovněž popisována, ale četnost není vyšší proti ostatní populaci epileptiků (2). Mohou se objevit mechanické komplikace jako narušení konektorů, kabelu, nebo malfunkce generátoru, stejně tak jako hematomy a infekční komplikace.

Další potenciální úloha stimulační terapie n. vagi pomocí NCP® systému je užití v léčbě deprese (velká deprese, včetně unipolární deprese a bipolární poruchy), anxiózní poruchy, Alzheimerovy choroby, chronické migrenózní cefalgie a obezity. Roku 2001 byl u prvního pacienta implantován NCP systém pro léčbu anxiózních poruch (10, 12).

Pilotní studie Rushe a dalších popisující výsledky u 30 dospělých pacientů s terapeuticky refrakterní depresivní poruchou, kteří se podrobili 10týdenní periodě vagové stimulace (10). Pozitivní odpověď, definovaná jako nejméně 50% redukce Hamilton Depression Rating Scale, byla pozorována u 40% nemocných. V současné době výrobce NeuroCybernetic stimulatoru sponzoruje pilotní klinickou studii, zabývající se bezpečností a účinností stimulace vagu u pacientů s depresí.

Obrázek 2. Anatomické schéma n. vagi



Literatura

1. Amar AP, Heck CN, Levy ML, et al. An institutional experience with cervical vagus nerve trunk stimulation for medically intractable epilepsy: rationale, technique, and outcome. *Neurosurgery* 1998; 43:1265–1280.
2. Anneger JF, Coan SP, Hauser WA, et al. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP systém, mortality and sudden, unexpected, unexplained death *Epilepsia* 1998; 39: 206–212.
3. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol.* 2002; 1(8): 477–82.
4. Ben-Menachem E, et al. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to five years. *Neurology* 1999; 52: 1265–1267.
5. Boon P, Vonck K, D'Have M, O'Connor S, Vandekerckhove T, De Reuck J. Cost-benefit of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Acta Neurol Belg.* 1999; 99: 275–280.
6. Fisher RS, Handforth A. Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy. A report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1999; 53: 666–669.
7. McLachlan RS, Sadler M, Pillay N, Guberman A, Jones M, Wiebe S, Schneiderman J. Quality of life after vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: is seizure control the only contributing factor? *Eur Neurol* 2003; 50 (1): 16–19.
8. Morris GL, Mueller WM, and the Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. Long term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 1731–1735.
9. Helmers SL, et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: Retrospective study. *Journal of Child Neurology*, 2001; 16(11): 843–848.
10. Rush AJ, George MS, Sackheim HA, et al. Vagus nerve stimulation for treatment resistant depression: a multi-center study. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 273–275.
11. Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1990; 31: S1–6.
12. Sjogren MJ, Hellstrom PT, Jonsson MA, et al. Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(11): 972–980.
13. Smyth MD, Tubbs RS, Bebin EM, Grabb PA, Blount JP. Complications of chronic vagus nerve stimulation for epilepsy in children. *J Neurosurg* 2003; 99 (3): 500–503.
14. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 1992; 33: 1005–1012.