

Stimulace nervus vagus a její postavení v současné klinické praxi

prof. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Brno. 1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

CEITEC (Středoevropský technologický institut); Behaviorální a sociální neurovědy, Masarykova univerzita, Brno

Stimulace nervu vagus (VNS) má v současnosti své pevné postavení v algoritmu terapie pacientů s farmakorezistentní epilepsií. VNS je indikována u pacientů s farmakorezistentní fokální i generalizovanou epilepsií, u nichž není indikován resekční epileptochirurgický zákrok. Klinické zkušenosti prokazují, že u dvou třetin pacientů léčených pomocí VNS, dochází k signifikantnímu zlepšení kvality života. Asi 5 % pacientů je dlouhodobě zcela bez záchvatů. Vedlejší účinky stimulace, vedoucí k ukončení stimulace a operační komplikace, se vyskytují asi u 2 % pacientů.

Klíčová slova: stimulace nervus vagus, vedlejší účinky, komplikace, fokální epilepsie, generalizovaná epilepsie.

Vagus nerve stimulation and its place in current clinical practice

Vagus nerve stimulation (VNS) currently has a firm place in the treatment algorithm in patients with pharmaco-resistant epilepsy. VNS is indicated in patients with pharmaco-resistant focal as well as generalized epilepsy in whom resection epilepsy surgery is not indicated. Clinical experience shows that there is significant improvement in the quality of life in two-thirds of patients treated with VNS. Approximately 5 % of patients are completely seizure-free in the long term. Side effects of stimulation, resulting in termination of stimulation, and surgical complications occur in about 2 % of patients.

Key words: vagus nerve stimulation, side effects, complications, focal epilepsy, generalized epilepsy.

Seznam zkratk

CNS – centrální nervový systém

VNS – stimulace nervus vagus

Úvod

Přímá elektrická stimulace nervus vagus (VNS) byla poprvé experimentálně použita v třicátých letech minulého století za účelem zkoumání jejího efektu na EEG u experimentálních zvířat. Prvního uplatnění v humánní medicíně se metodě dostalo o více než 50 let později (v roce 1988), kdy byla v USA provedena první implantace VNS systému u pacienta s farmakorezistentní epilepsií (Penry et Dean 1990). První „kontrolované“ studie u pacientů s farmakorezistentní epilepsií byly provedeny v 90. letech minulého století. Jednalo se o studie s označením E 03 a E 05. Obě studie měly design multicentrické, dvojité-slepé, randomizované, paralelní studie s „aktivními kontrolami“. V obou studiích byla srovnávána účinnost vysokofrekvenční (30 Hz) a nízkofrekvenční (1 Hz) stimulace u pacientů s farmakorezistentní fokální epilepsií. Výsledky jednoznačně prokázaly statisticky signifikantně vyšší účinnost vysokofrekvenční stimulace (Ben-Menachem et al., 1994; Handforth et al., 1998; The Vagus Nerve Stimulation Study Group, 1995). Paralelně se studii u pacientů s fokální epilepsií probíhala i studie E 04, hodnotící efekt VNS u pacientů s farmakorezistentními generalizovanými epilepsiemi (Labar et al., 1999). Na základě těchto klinických studií byla VNS schválena pro použití u pacientů s farmakorezistentní epilepsií (fokální

i generalizovanou). Do současnosti byla metoda celosvětově použita u více než 70 000 pacientů.

Již v průběhu 90. let minulého století se objevovaly první literární zprávy o možném efektu VNS na depresi a v roce 2005 byly publikovány výsledky kontrolované i otevřené fáze klinické studie hodnotící efekt VNS u pacientů s farmakorezistentní depresí (Rush et al., 2000; Sackheim et al., 2001). I když výsledky velmi krátce trvající „kontrolované“ studie neprokázaly jednoznačný efekt VNS oproti „placebo“ stimulaci, následná 12 měsíční otevřená studie prokázala signifikantní efekt metody na tíži deprese. V současné době lze VNS použít i v indikaci „farmakorezistentní deprese“, nicméně tato indikace je jak v České republice, tak ve světě relativně málo využívána.

Následný text souhrnného článku se tedy bude zabývat pouze klinickými zkušenostmi s terapií VNS u pacientů s farmakorezistentní epilepsií.

Indikace VNS

VNS je paliativní metodou a **není alternativou resekčních epileptochirurgických zákroků**. Je indikována u pacienta s farmakorezistentní epilepsií (bez ohledu na etiologii, typ záchvatu nebo syndrom), který:

- není vhodným kandidátem resekční operace,
- není po resekční operaci uspokojivě kompenzován a reoperace není indikována.

Otázkou zůstává, zda implantovat VNS systém pacientům, kteří jsou vhodnými kandidáty resekční epileptochirurgie, ale s operací

nesouhlasí. V těchto případech, které jsou velmi vzácné, je nutno pacienta důkladně informovat o prognóze a účinnosti obou epileptochirurgických procedur.

Antiepileptický účinek VNS

V klinické praxi rozeznáváme dva základní účinky VNS; chronický antiepileptický efekt a akutní „abortivní“ antiepileptický efekt.

■ **Chronický antiepileptický efekt.** Pacienti začínají pozitivně reagovat na VNS měsíce až rok po zahájení stimulace v závislosti na postupné změně nastavení VNS (viz níže). Z klinického hlediska lze říci, že tato situace nastává častěji než redukce záchvatů ihned po zahájení stimulace. Vzhledem k tomu, že u pacientů s epilepsií je vždy plánována dlouhodobá VNS, **je tento efekt hlavním důvodem zákroku a stimulace.**

■ **Akutní „abortivní“ antiepileptický efekt.** Tento efekt je reprezentován schopností VNS zkrátit nebo dokonce zastavit epileptický záchvat v době jeho vzniku. Používá se k tomu takzvaná manuální extrastimulace, kterou si ve většině případů provádí pacient sám. Je nutné, aby záchvat pacienta začal jako simplexní parciální záchvat, tedy „aura“, kdy je pacient bez poruchy vědomí a je schopen adekvátně reagovat a manuální extrastimulaci aplikovat. Tento antiepileptický efekt je klinicky velmi významný. U několika pacientů dlouhodobě stimulova-

Neurol. praxi 2013; 14(5): 240–243

ných může být tento efekt dokonce klinicky významnější než dlouhodobý efekt VNS.

Retrospektivní analýza pacientů ze studií E 03 a E 04 prokázala pozitivní efekt magnetické extrastimulace na zastavení záchvatů v době jeho počátku u 22 % pacientů. U řady pacientů se akutní „abortivní“ a chronický antiepileptický efekt kombinuje (Labar et al., 1999; The Vagus Nerve Stimulation Study Group, 1995).

Zajímavou otázkou zůstává, jaký je vlastní antiepileptický mechanismus VNS. Výsledky a závěry experimentálních animálních i humánních studií lze shrnout do následujících bodů:

- mechanismus VNS je nejasný a zcela nespecifický,
- nebyla odhalena jednotlivá struktura nebo oblast centrálního nervového systému (CNS), která by za antiepileptický efekt VNS byla zodpovědná,
- krátkodobá i dlouhodobá VNS významně mění perfuzi, metabolismus a pravděpodobně i neurochemické parametry v rozsáhlých oblastech CNS (jak kortikálních, tak i subkortikálních), které jsou hypoteticky patofyziologickým podkladem jejího efektu u pacientů s epilepsií.

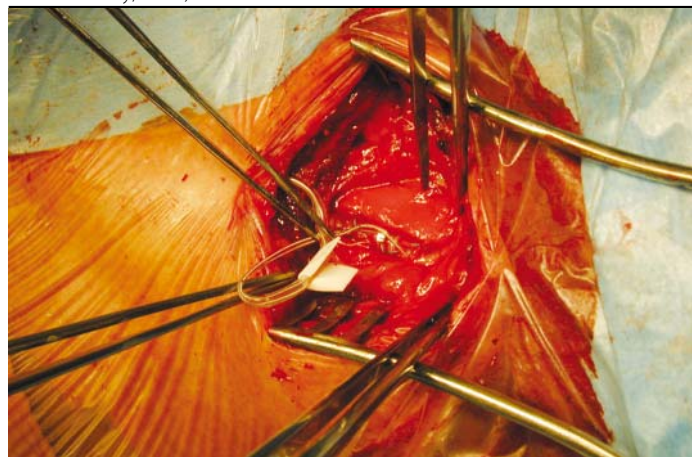
Implantační procedura

Stimulátor nervus vagus je implantován v celkové anestezii po předchozím interním předoperačním vyšetření. K implantaci je zapotřebí dvou incizí:

- v přední axilární čáře pro preparaci subkutánní kapsy za účelem umístění generátoru,
- longitudiální incize vlevo na krku před musculus sternocleidomastoideus (obrázek 1).

Po preparaci kmene nervus vagus je na něj připevněna helikální elektroda a provedena bezpečnostní klička zabírající distenzi nervus vagus

Obrázek 2. Naložení helikální elektrody na kmen nervus vagus; bezpečnostní klička na elektrodě (otištěno se souhlasem vedení Neurochirurgické kliniky FN u sv. Anny, Brno)



při rotaci hlavy (obrázek 2). Po tuneláži subkutánním prostorem a spojení elektrody s generátorem je generátor vložen do subkutánní kapsy a připevněn k podkoží stehy. Vlastní chronická stimulace může začít již na operačním sále, nebo je možno zahájení stimulace zahájit řádově ve dnech až týdnech od implantace VNS systému.

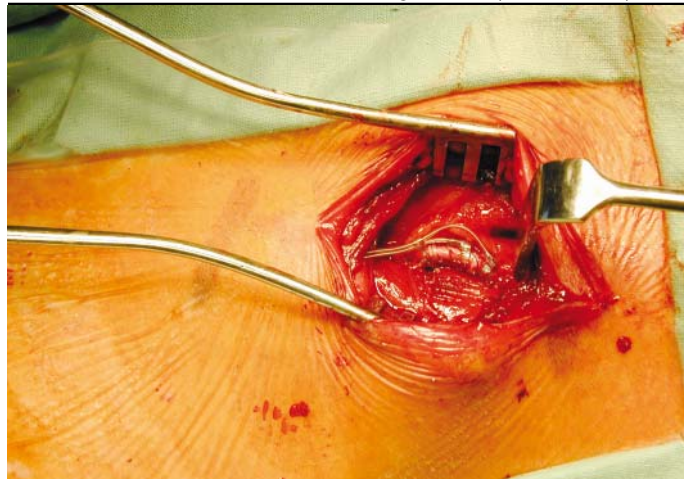
Klinický management, nastavení stimulačních parametrů

Nastavení stimulačních parametrů je v klinické praxi zcela individuální a respektuje klinický stav pacienta a eventuální vedlejší účinky stimulace. VNS je:

- kontinuální (po nastavení parametrů stimulátor autonomně stimuluje dle předem nastavených parametrů),
- intermitentní (střídají se úseky, kdy je stimulátor aktivní (ON TIME) a kdy je inaktivní (OFF TIME)).

Tabulka 1 udává stimulační parametry a jejich obvyklé rozmezí v klinické praxi. „Bazální“ výstupní proud je 0,25 mA. Výstupní proud dále zvyšujeme ambulantně o 0,25 mA až do maximální, pacientem tolerované stimulace obvykle do 1,5–2,0 mA. V případě výborného efektu stimulace je možno použít i nižšího výstupního proudu. Zvyšování se provádí pooperačně obvykle každých 4–6 týdnů. Stimulace se obvykle začíná takzvanou „pomalou cyklací“, ON/OFF TIME je 30 sekund/5 minut, nebo 30 sekund/3 minuty. Při nedostatečném efektu chronické stimulace zkoušíme „rychlejší cyklaci“, v extrémě až ON/OFF TIME 7/14 sekund. Stimulační frekvence a šířka pulzu jsou fixní parametry. V současné době se častěji používá 20 Hz a 250 μ s. K jejich změně přistupujeme až v případě, že maximální tolerovaný výstupní proud a „rychlá cyklace“ nejsou účinné.

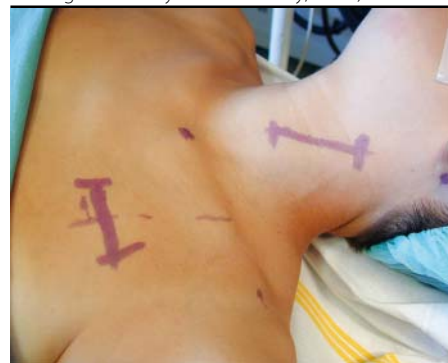
Obrázek 3. Vypreparovaná subkutánní kapsa pro umístění generátoru (otištěno se souhlasem vedení Neurochirurgické kliniky FN u sv. Anny, Brno)



Tabulka 1. Parametry VNS

Parametr	Typické nastavení
Chronická intermitentní stimulace	
Výstupní proud	1,5–2,0 mA
ON TIME	21/30 s
OFF TIME	3, 5 minut
Šířka pulzu	250/500 μ s
Stimulační frekvence	20/30 Hz
Manuální magnetická extrastimulace (akutní „abortivní“ antiepileptický efekt)	
Výstupní proud	o 0,25 mA vyšší než při chronické intermitentní stimulaci
ON TIME	30 s

Obrázek 1. Kožní incize pro implantaci generátoru a elektrody (otištěno se souhlasem vedení Neurochirurgické kliniky FN u sv. Anny, Brno)

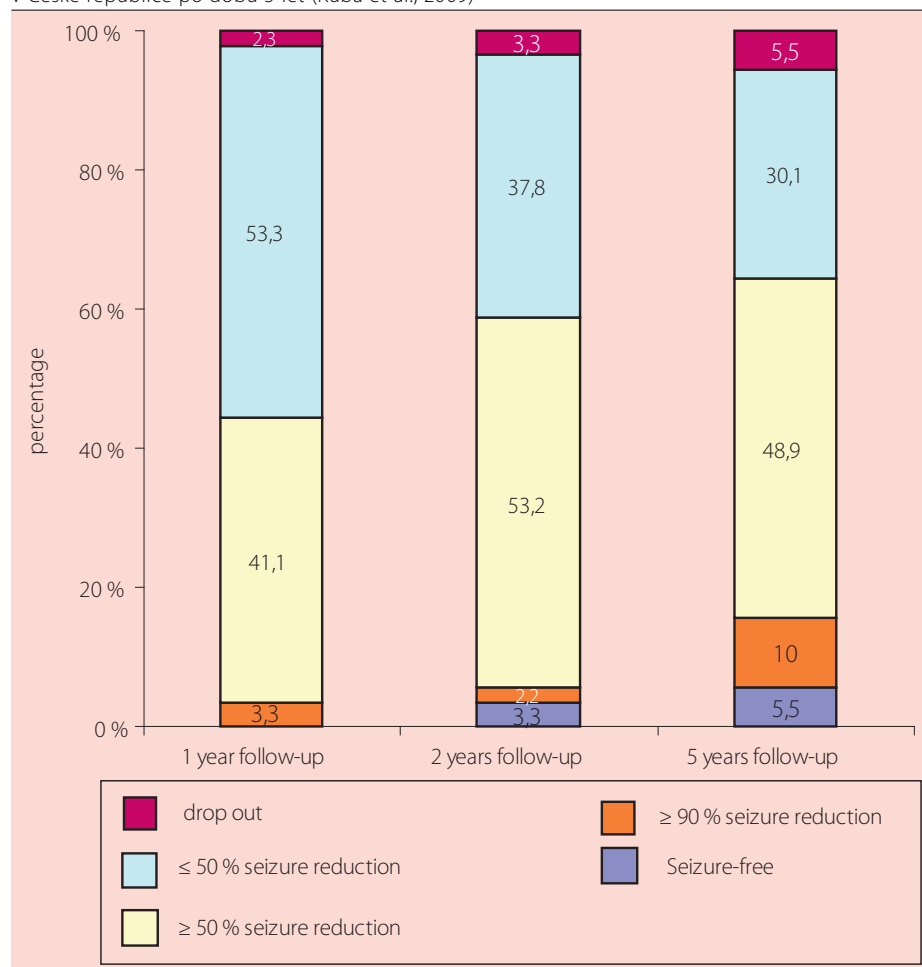


Klinická účinnost VNS u pacientů s epilepsií

Jak hodnotíme klinickou účinnost VNS u pacientů s epilepsií?

Jak již bylo uvedeno v předchozím textu, VNS je „paliativní“ epileptochirurgickou metodou. Většina klinických studií, včetně již zmíněných kontrolovaných studií, adoptovala základní parametry hodnocení účinnosti z kontrolovaných studií hodnotící efekt nových antiepileptik v přídatné léčbě. Jedná se o průměrnou procentuální redukci záchvatů a tzv. „responder rate“. Průměrná

Obrázek 4. Chronický efekt VNS na frekvenci epileptických záchvatů u 99 pacientů léčených v České republice po dobu 5 let (Kuba et al., 2009)



percentuální redukce záchvatů vyjadřuje v procentech pokles/změnu počtu záchvatů (obvykle za jeden průměrný měsíc sledování) při srovnání se stavem před léčbou. Pokud je redukce záchvatů ve sledovaném období u individuálního pacienta vyšší než 50 %, je takový pacient označen za „respondéra“, tedy pacienta, který na terapii „odpovídá“. Pokud je redukce záchvatů nižší než 50 %, pacient je označen za „non-respondéra“. „Responder rate“ je potom procento „respondérů“ ve sledované skupině. Tento způsob hodnocení je

u pacientů léčených prostřednictvím VNS velmi rozšířen, nicméně nereflexuje zásadní klinický parametr, který je u těchto pacientů důležitější než prostá redukce záchvatů, a to je ovlivnění kvality života. Chronická vagová stimulace může mít i další efekty na epileptické záchvaty jako například: zkrácení délky záchvatů, méně častá sekundární generalizace nebo zkrácení postiktální periody. Tyto parametry, které lze často jen obtížně objektivizovat, mohou u některých pacientů významně ovlivňovat subjektivně vnímanou

kvalitu života při VNS. V roce 2007 McHugh a kol. publikovali návrh nového hodnocení účinnosti VNS (McHugh et al., 2007). Volně přeložený návrh ukazuje tabulka 2. Tato nově navržená klasifikace je podle mého názoru vhodnější k hodnocení účinnosti VNS.

Dlouhodobá účinnost VNS

Literatura hodnotící dlouhodobou účinnost VNS je velmi bohatá. Prakticky neexistuje práce, která by prokázala, že VNS není účinná na redukci epileptických záchvatů. Zkušenosti z českých center jsme publikovali v roce 2009 v časopise *Seizure*. Hodnotili jsme efekt VNS na redukci záchvatů u 99 pacientů, kteří byli léčeni vagovou stimulací po dobu minimálně 5 let. Retrospektivní analýza prokázala postupný nárůst redukce počtu záchvatů v celé skupině, 5 let od zahájení VNS jsme více než 60 % klasifikovali jako respondéry a 5,5 % pacientů bylo v hodnoceném období zcela bez záchvatů (Kuba et al., 2009) (obrázek 4).

V roce 2011 byla publikována meta-analýza prospektivních a retrospektivních studií, které analyzovaly dlouhodobý efekt VNS (Englot et al., 2011). Tato meta-analýza hodnotila data ze 74 studií, provedených na 3 321 pacientech. Její hlavní výsledky lze shrnout do následujících bodů:

- průměrná percentuální redukce počtu záchvatů 12 měsíců od zahájení stimulace byla 36 %,
- průměrná percentuální redukce počtu záchvatů na konci hodnocení byla 51 %,
- na konci hodnocení bylo 50 % pacientů klasifikováno jako respondéry,
- 12 % pacientů bylo dlouhodobě zcela bez záchvatů nebo referovali pouze ojedinělé záchvaty.

Problémem dlouhodobého hodnocení je skutečnost, že u většiny pacientů s VNS (cca 80 %) dochází v průběhu VNS k úpravám antiepileptické léčby, která může významně ovlivnit kompenzaci epilepsie u těchto pacientů.

Účinnost VNS na jednotlivé typy epileptických záchvatů a epileptických syndromů

Souhrnně lze konstatovat, že VNS lze použít jak u fokálních, tak i generalizovaných epilepsií. VNS je účinná u fokálních i sekundárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů a u celého spektra záchvatů generalizovaných; tonicko-klonických, atonických, myoklonických záchvatů i absencí (Elliott et al., 2011; Englot et al., 2011). Z hlediska etiologie epilepsie lze VNS použít jak u idiopatických, tak i kryptogenních a symptomatických epilepsií a epileptických syndromů.

Tabulka 2. Klasifikace účinnosti VNS dle McHugh et al., 2007, účinnost dělena do klasifikačních skupin I-V. Přeloženo

I	80–100 % redukce záchvatů
	IA – s pozitivním ovlivněním průběhu záchvatu nebo postiktální periody
	IB – bez ovlivnění průběhu záchvatu nebo postiktální periody
II	50–79 % redukce záchvatů
	IIA – s pozitivním ovlivněním průběhu záchvatu nebo postiktální periody
	IIB – bez ovlivnění průběhu záchvatu nebo postiktální periody
III	< 50 % redukce záchvatů
	IIIA – s pozitivním ovlivněním průběhu záchvatu nebo postiktální periody
	IIIB – bez ovlivnění průběhu záchvatu nebo postiktální periody
IV	Pouze pozitivní efekt magnetické extrastimulace
V	Bez zlepšení

Účinnost VNS u dětí

I když neexistují kontrolované studie u dětských pacientů, VNS je v pediatričké epileptologii běžně používána. Nejvíce klinických dat máme o účinnosti VNS u pacientů s Lennox–Astatuovým syndromem. Podobně jako u dospělých pacientů s farmakorezistentní epilepsií platí i pro pediatričskou klinickou praxi, že VNS lze použít u jakéhokoliv pacienta, který není kandidátem resekční epileptochirurgie. Klinická data prokazují, že VNS je u dětí minimálně stejně účinná, jako u dospělých pacientů (Elliott et al., 2011; Englot et al., 2011).

Komplikace a vedlejší účinky VNS

Nejčastějšími komplikacemi implantace VNS systému jsou infekce a paréza ipsilaterální hlasivky z postižení nervus laryngeus recurrens, mezi méně časté komplikace patří Hornerův syndrom a paréza mimických svalů v inervační oblasti nervus facialis. Operační komplikace vedou k explantaci VNS systému asi u 2 % pacientů. Nejčastějším vedlejším účinkem chronické stimulace je intermitentní chrapot s alterací hlasu, který se vyskytuje asi u 2/3 pacientů. Chrapot s alterací hlasu je přítomen pouze v době, kdy je stimulátor aktivní, a je typicky přítomen v době, kdy dochází k postupnému navýšování stimulační intenzity. S časem se zmírňuje nebo mizí. Tento vedlejší účinek je důvodem ukončení VNS velmi zřídka (přibližně 1 % pacientů). Pacient musí být o tomto vedlejším účinku předoperačně informován. Mezi další, méně časté, vedlejší účinky vagové stimulace patří: bolesti nebo parestezie v oblasti hrdla nebo krku, kašel, dyspnoe a nauzea. Mezi extrémně vzácný vedlejší účinek VNS patří intermitentní bradykardie nebo asystolie v kauzální souvislosti se stimulací (v ČR popsán jeden případ).

Reimplantace generátoru a explantace VNS systému

Generátor výstupního proudu má omezenou životnost, jejíž délka je determinována stimulač-

ními parametry. V závislosti na nich lze životnost odhadnout na 7–12 let. Po jejím uplynutí je potřeba s pacientem diskutovat účinnost VNS a její eventuální ovlivnění pacientovy kvality života. Pokud je efekt pozitivní, přistupujeme k reimplantaci generátoru. Jedná se o zákrok, který je typicky prováděn v lokální anestezii, stimulační elektroda zůstává „in situ“, výměna se týká pouze generátoru. V případě, že pacient nereferuje pozitivní efekt dlouhodobé VNS, přistupujeme v našem centru k explantaci celého systému. Jedná se o zákrok v celkové anestezii, jehož nejčastější komplikací je přechodná paréza nervus laryngeus recurrens. Tento zákrok není prováděn paušálně, v některých centrech se explantuje pouze generátor a zkracuje se stimulační elektroda. Souhrnně lze říci, že reimplantaci generátoru podstoupí asi 70–80 % pacientů.

Závěr

VNS je v současnosti nejčastěji používaná stimulační procedura u pacientů s farmakorezistentní epilepsií. V České republice bylo do současnosti implantováno přibližně 450 pacientů s epilepsií. Je třeba si uvědomit, že se jedná o paliativní proceduru, která v žádném případě nenahrazuje resekční epileptochirurgické zákroky. Pacient a jeho rodina by měli být podrobně informováni o možné účinnosti a dalších potenciálních efektech VNS na průběh záchvatů. Při dlouhodobé VNS je zcela bez záchvatů asi 5 % pacientů, proto je třeba pacienty dostatečně informovat, aby nedocházelo k nadbytečně vysokým očekáváním před zahájením VNS. *This work was supported by the project “CEITEC – Central European Institute of Technology” (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) from European Regional Development Fund.*

Literatura

1. Ben-Menachem E, Mañon-Espaillet R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, Tarver WB. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures. 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994; 35: 616–626.

2. Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, Marcus J, Sellin J, Kang M, Silverberg A, Rivera E, Geller E, Carlson C, Devinsky O, Doyle WK. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 57–63.
3. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* 2011; 115: 1248–1255.
4. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, Henry TR, Collins SD, Vaughn BV, Gilman RC, Labar DR, Morris GL 3rd, Salinsky MC, Osorio I, Ristanovic RK, Labiner DM, Jones JC, Murphy JV, Ney GC, Wheless JW. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48–55.
5. Kuba R, Brázdil M, Kalina K, Procházka T, Hovorka J, Nežádal T, Hadac J, Brožová K, Sebronová V, Komárek V, Marusic P, Oslejsková H, Zárubová J, Rektor I. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure* 2009; 18: 269–274.
6. Labar D, Murphy J, Tecoma E. Vagus nerve stimulation for medication – resistant generalized epilepsy. E04 VNS Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1210–1012.
7. McHugh JC, Singh HW, Phillips J, Murphy K, Doherty CP, Delanty N. Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. *Epilepsia* 2007; 48: 375–378.
8. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent stimulation in humans. *Epilepsia* 1990; 31(Suppl. 2): S40–S43.
9. Rush AJ, George MS, Sackheim HA, Marangell LB, Husain MM, Miller C, Nahas Z, Hainer S, Simpson RK, Goodman R. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment – resistant depression: A multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 276–286.
10. Sackheim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Johnson CR, Seidman S, Giller C, Haines S, Simpson RK Jr, Goodman RR. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment – resistant depressions: Efficacy, side effects and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 713–728.
11. The Vagus Nerve Stimulation Study Group: A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995; 45: 224–230.

Článek doručen redakci: 7. 3. 2013

Článek přijat k publikaci: 28. 5. 2013

prof. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Brno
1. neurologická klinika LF MU
a FN u sv. Anny, Brno
Pekařská 53, 656 91 Brno
robert.kuba@fnusa.cz

