

Mirjana ČUKIĆ\*

## STIMULACIJA NERVUSA VAGUSA

**Apstrakt:** Stimulacija nervusa vagusa (VNS) predstavlja minimalno invazivni hirurški tretman farmakorezistentnih epilepsija, čija je osnovica prevencija napada slanjem električnih impulsa preko nervusa vagusa do velikog mozga. Odobrenju tretmana su prethodile brojne studije koje su ustanovile da visokofrekventna stimulacija smanjuje učestalost napada za oko 25% nakon 3 mjeseca, dok jedna trećina svih pacijenata (bilo da su tretirani visoko ili niskofrekventnim stimulacijama) ima značajnu stopu smanjenja napada za više od 50%. Za svakog pacijenta se vrši programiranje generatora u smislu vremena i intenziteta stimulusa, kao i vremena pauze. Uobičajena je stimulacija u trajanju do 30 sekundi, a potom slijedi period pauze od 5 minuta. Držanje specijalnog magneta u blizini generatora okida slanje novih, prevremenih impulsa koji zaustavljaju napad kod pacijenata sa aurom. Podešavanje parametara stimulacije se vrši od strane neurologa sa amplitudom od 1.0 to 3.0 mA i učestalosti od 20 do 30 Hz, sa trajanjem impulsa od 130 do 500 mikrosekundi. Podešavanjem se ne kontroliše samo učestalost napada, već i pojava neželjenih efekata od kojih su najznačajniji: poremećaj srčanog ritma, promjena glasa, sleep apnea. U zavisnosti od ovih parametara zavisi i dužina trajanja baterije od 5 do 10 godina.

Vagus nerve stimulation (VNS) is a minimally invasive surgical technique of *refractory* epilepsy, which base is prevention of seizure by sending electrical impulses through the vagus nerve to the brain. Approval of this treatment was preceded by numerous studies that have showed that high-frequency stimulation reduces the frequency of attacks for 25% after 3 months of treatment, while one-third of all patients (whether they are treated with high or low frequency stimulation) have a significant reduction in the rate of attacks for more than 50%. For each patient, the generator programming is carried out in terms of time and intensity of the stimulus, as well as the time of pause. The usual duration of stimulation is 30 seconds, followed by a 5 minutes pause. Holding a special magnet near the generator triggers the sending of new, early impulse that stops attacks in patients with aura. Setting the parameters of the stimulation is performed by a neurologist with an amplitude range from 1.0 to 3.0 mA and a frequency of 20–30 Hz, while a pulse duration is from 130–500 microseconds. Adjusting this parameters are not just pure control-

---

\* Mirjana Čukić, Klinika za neurologiju, Klinički centar Crne Gore

ling the frequency of attacks, but also the occurrence and intensity of adverse events, of which the most important are: a heart rhythm disorder, voice changes, sleep apnea. Depending on these parameters the battery life is from 5 to 10 years.

Nervus vagus je X kranijalni nerv koji sadrži motorna, senzitivna i parasimpatička vlakna. Ima uglavnom vegetativnu ulogu, a karakteriše ga veoma široko inervaciono polje zbog čega je i dobio naziv „lutalac”.

Motorna vlakna nerva polaze iz jedara u produženoj moždini i inervišu poprečno-prugastu muskulaturu mekog nepca, ždrijela i grkljana. Senzitivna vlakna polaze iz pseudounipolarnih ćelija gornjeg i donjeg gangliona i završavaju se u senzitivnim jedrima u produženoj moždini. Ona inervišu kožu spoljašnjeg ušnog kanala, dio tvrde moždanice, sluznicu ždrijela, epiglotisa, grkljana, dušnika i organa za varenje. Parasimpatička vlakna inervišu srce, glatke mišiće i žlijezde respiratornog i digestivnog trakta.

Živac lutalac izlazi iz moždanog stabla kroz zadnji bočni žlijeb (zajedno sa jezično-ždrijelnim i pomoćnim živcem), prostire se unaprijed i upolje i napušta lobanjsku duplju kroz jugularni otvor. Nakon toga, on se spušta niz laterofaringealni prostor i u nivou iznad donjeg gangliona prilazi mu unutrašnja grana pomoćnog živca koja donosi motorna vlakna. Dalje se vagus spušta niz vrat u tzv. karotidnom omotaču i ispred potključne arterije ulazi u grudnu duplju. Nakon što prođe kroz dijafragmu, živac ulazi u trbušnu duplju i rasipa se u svoje završne grane. (1)

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je 1997. godine korišćenje stimulacije ovog nerva kao pomoćnu terapiju farmakorezistentne epilepsije. Pored ove indikacije 2005. godine odobreno je korišćenje ove metode i kod farmakorezistentne depresije, međutim, i do danas ova indikacija ostala je djelimično kontroverzna. (2)

Odobrenju lijeka su prethodile brojne studije od kojih su dvije najvažnije (*Ben-Menachem 1994 (2)*, *Handforth 1998 (3)*) ustanovile značajno smanjenje frekvencije napada. Ove duplo slijepo multicentrične studije su sprovedene na pacijentima sa VNS implantom od čega je jedna polovina imala nisku stopu stimulacije i predstavljala je placebo u odnosu na grupu sa visokim nivoom stimulacije. U njima je pokazano da visokofrekventna stimulacija smanjuje učestalost napada za oko 25% nakon 3 mjeseca. Jedna trećina svih pacijenata je imala značajnu stopu smanjenja napada za više od 50%.

De Giorgio je 2000. godine predvodio veliku prospektivnu studiju koja je obuhvatila 195 pacijenata u 20 medicinskih centara tokom 15 mjeseci, u kojoj su pacijenti podijeljeni u dvije grupe, pri čemu je prva imala niskofrekventnu, a druga visokofrekventnu stimulaciju 3 mjeseca, a potom su svi tokom 12 mjeseci dobijali visokofrekventnu stimulaciju. Prosječna redukcija napada nakon 3 mjeseca je bila 34%, nakon 12 mjeseci 45%. Nakon godinu 35% pacijenata je imalo za 50% smanjenje učestalosti napada, a 20% pacijenata za više od 75%, na osnovu čega je izveden zaključak da se efikasnost povećava sa produženjem perioda stimulacije. (4)

Nakon ovih sprovedena je dugogodišnja studija 1994. godine (*George 2005*) koje je pokazala kumulativni napredak nakon godinu od početka VNS tretmana. (5)

Zbog brojnih funkcija koje n. vagus ima ispitivanja su usmjerena i ka pokušaju liječenja brojnih oboljenja kao što je anksiozni poremećaj, Alchajmerova bolest, migrena (6), fibromialgija (7), gojaznost (8) i tinitus (9).

Stimulacija nervusa vagusa (VNS) predstavlja minimalno invazivni hirurški tretman farmakorezistentnih epilepsija, sa ciljem prevencije napada slanjem električnih impulsa preko nervusa vagusa do velikog mozga. Sam uređaj je zbog mehanizma funkcionisanja često nazvan moždani pacemaker. Generator impulsa se smješta ispod kože na lijevoj polovini grudnog koša, a povezan je fleksibilnim žicama sa elektrodama koje vrše samu stimulaciju n. vagusa u lijevoj polovini vrata. Na ovaj način se izbjegava hirurgija samog mozga, procedura je kratka i u prosjeku traje od 50 do 90 min a izvodi se u opštoj anesteziji. Za svakog pacijenta se vrši programiranje generatora u smislu vremena i intenziteta stimulusa, kao i vremenu pauze, odnosno perioda da se ne vrši stimulacija. Uobičajena je stimulacija u trajanju do 30 sekundi, a potom period pauze 5 minuta. Pacijent nije svjestan aktivacije generatora. Držanje specijalnog magneta u blizini generatora okida slanje novih, prevremenih impulsa koji zaustavljaju napad kod pacijenata sa aurom. Podešavanje parametara stimulacije se vrši od strane neurologa sa amplitudom od 1.0 to 3.0 mA i učestalosti od 20 do 30 Hz sa trajanjem impulsa od 130 do 500 mikrosekundi. Podešavanjem se ne kontroliše samo učestalost napada već i pojava neželjenih efekata. Tako, na primjer, dužina stimulanja utiče na eventualnu pojavu bola kao neželjenog efekta. U zavisnosti od ovih parametara zavisi i dužina trajanja baterije od 5 do 10 godina.

Nevezano za vrstu napada VNS se razmatra kod bolesnika koji su refraktorni na dobro sproveden medikamentozni tretman. Broj antiepileptičkih lijekova koji je prethodno korišten do proglašavanja epilepsije farmakorezistentnom, još uvijek je diskutabilan, ali se smatra da je minimum refrakternost na dva antiepileptička lijeka kao politerapija. U praksi, većina pacijenata liječenih VNS su prethodno dobili brojne antiepileptike kao monoterapija i politerapija. Često, ovi pacijenti su iscrpjele sve druge mogućnosti liječenja, uključujući i operativno lečenje.

## PROFILISANJE RESPONDERA NA VNS

### *– Lokalizacija lezije*

Nekoliko istraživanja ocjenjuje da li lateralizacija epileptogene zone (EZ) utiče na djelotvornost VNS. Pokazan je samo beznačajno bolji odgovor među pacijentima sa desnostranom epileptogenom zonom (10–14). Druge manje studije su pokazale nešto veću efikasnost kod pacijenata koji boluju od epilepsije temporalnog ili frontalnog režnja (15–19). Tako da u ovom trenutku ne postoji jak pokazatelj da učinak VNS zavisi od strane ili lokalizacije epileptogene zone.

### *– U zavisnosti od postojanja simptomatske epilepsije*

Neke studije sugerišu da je VNS djelotvornija kod bolesnika čiji je epilepsija simptomatska, od kojih su najpoznatije malformacije kortikalnog razvoja,

uključujući tuberoznu sklerozu (20–21). Međutim, to pitanje ostaje kontroverzno, jer druge studije prikazuju veću efikasnost kod bolesnika sa kriptogenom epilepsijom (22) ili slične rezultate kod bolesnika sa i bez abnormalnih nalaza na magnet-skoj rezonanci (23).

– *U zavisnosti od komirbiditeta*

Značajan broj bolesnika sa refraktornom epilepsijom takođe pati od depresije. Nasuprot tome, VNS je pokazala da ima antidepresivni efekat kod bolesnika sa epilepsijom, bez obzira na njen uticaj na kontrolu napada (24). Ovo otkriće dovelo je do pokretanja nekoliko studija kod neepileptičkih pacijenata sa farmakorezistentnom depresijom, potvrđujući ovaj efekat terapije (25–27).

– *U zavisnosti od dobi*

U tri velike pedijatrijske studije pronađena je stopa odgovora jednaka ili veća od one prijavljene kod odraslih, u rasponu od 46 do 83% posle dvije godine praćenja. Takođe je tolerabilnost podjednaka kao kod odraslih (28, 29).

Mehanizam dejstva se ostvaruje preko:

1. Povećavanje praga okidanja neurona preko veze sa jezgrom tractorius-a solitaries-a
2. Modulacija oslobađanja neurotransmitera GABA i glicina u mozgu
3. Regulacije neuronske mreže – hronična stimulacija n. vagusa normalizira EEG i sprečava pokretanje napada.

## KOMPLIKACIJE STIMULACIJE N. VAGUSA

1. Hirurške komplikacije su rijetke i uključuju:

- bol na mestu hirurškog reza;
- infekcije;
- otežano gutanje;
- paralizu glasnih žica, koja je obično privremena, ali može biti stalna.

2. Komplikacije nevezane za operativni tretman:

- promjena glasa (66%);
- promuklost;
- gušobolja (28%);
- kašalj (45%)(30);
- glavobolja;
- bol u grudima;
- otežano disanje, posebno u toku fizičke aktivnosti;
- otežano gutanje;
- bol u stomaku ili mučnina;
- tinitus;
- utrnulost;
- poremećaj srčanog ritma (31);
- sleep apnea (32,33).

Za većinu ljudi neželjeni efekti su lako podnošljivi. Oni se mogu smanjiti tokom vremena, ali neki neželjeni efekti mogu biti uporni. Podešavanje frekvencije i jačine električnih impulsa mogu pomoći u minimiziranju ovih efekata. Ako su neželjeni efekti nepodnošljivi, uređaj se može isključiti privremeno ili trajno.

Prikaz pacijenta: Milan, 25 g., boluje od farmakorezistente epilepsije od šestog mjeseca života. Na monoterapiju i politerapiju manje-više svih dostupnih antiepileptika (CBZ, VPA, LTG, PTH, PGB, PRM, TPM, LEV, CNZ) nikada nije postignuta racionalna kontrola napada. Imao je u prosjeku 10–20 napada mjesečno, najčešće u seriji 2–3 napada dnevno. Kvalitet života mu je bio značajno narušen. 2011. godine je sprovedena prehirurška evaluacija epilepsije u Centru za epilepsije KCS, zaključeno je da bolesnik boluje od bilateralne epilepsije, sa nezavisnim epileptogenim zonama u obje hemisfere.

17. juna 2014. g. implantiran mu je stimulator n. vagusa u KBC „Rebro” Zagreb sa postepenim povećanjem stimulacije do 2.0 mA. Postignuta je značajna redukcija napada. Imao je ukupno šest napada i četiri aure kada je spriječio napad magnetom.

Zaključak: Stimulacija nervusa vagusa (VNS) predstavlja minimalno invazivni hirurški tretman farmakorezistentnih epilepsija, sa ciljem prevencije napada slanjem električnih impulsa preko nervusa vagusa do velikog mozga. Indikovana je kao adjuvantna terapija kod bolesnika koji nijesu kandidati za hirurško liječenje epilepsije.

## REFERENCE

- [1] Dr Slavoljub V. Jovanović, dr Nadežda A. Jeličić: „Anatomija čoveka – glava i vrat” („Savremena administracija”, Beograd, 2000) ISBN 86–387–0604–9
- [2] Ben-Menachem E., Manon-Espaillet R., Ristanovic R., Wilder B. J., Stefan H., Mirza W., et al.: Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 35: 616–626, 1994
- [3] Handforth A., DeGiorgio C. M., Schachter S. C., Uthman B. M., Naritoku D. K., Tecoma E. S., et al.: Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 51: 48–55, 1998
- [4] DeGiorgio C. M. et al.: Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia*. 2000 Sep; 41(9): 1195–200.
- [5] George M S., Rush A. J., Marangell L. B., Sackeim H. A., Brannan S. K., Davis S. M. *et al* (2005): A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 58: 364–373.
- [6] Groves, Duncan A.; Brown, Verity J. (2005): „Vagal nerve stimulation: A review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects”. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 29 (3): 493. doi: 10.1016/j. neubio. 2005.01.004.
- [7] Clinical trial number *NCT 00294281* for „Vagus Nerve Stimulation for Treating Adults With Severe Fibromyalgia” at [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)
- [8] Karason K., Mølgaard H., Wikstrand J., Sjöström L. (April 1999). „Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss”. *The American Journal of Cardiology* 83 (8): 1242–7. doi: 10.1016/S 0002–9149(99)00066–1. PMID 10215292.
- [9] [http://www.utdallas.edu/news/2010/8/9–4791\\_NIH-Grant-Supports-Profes-Search-for-Tinnitus-Cure\\_article.html](http://www.utdallas.edu/news/2010/8/9–4791_NIH-Grant-Supports-Profes-Search-for-Tinnitus-Cure_article.html)

- [10] Ben-Menachem E., Hellstrom K., Waldton C., Augustinsson L. E., Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years, *Neurology*, 1999; 52(6): 1265–7.
- [11] Spanaki M. V., Allen L. S., Mueller W. M., Morris G. L. 3rd, Vagus nerve stimulation therapy: 5-year or greater outcome at a university-based epilepsy center, *Seizure*, 2004; 13(8): 587–90.
- [12] Uthman B. M., Reichl A. M., Dean J. C., et al., Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12-year observation, *Neurology*, 2004; 63(6): 1124–6.
- [13] Ardesch J. J., Buschman H. P., Wagener-Schimmel L. J., et al.: Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy: a long-term follow-up study, *Seizure*, 2007; 16(7): 579–85.
- [14] Montavont A., Demarquay G., Ryvlin P., et al.: Long-term efficiency of vagus nerve stimulation (VNS) in non-surgical refractory epilepsies in adolescents and adults, *Rev Neurol (Paris)*, 2007; 163(12): 1169–77.
- [15] Casazza M., Avanzini G., Ferroli P., et al.: Vagal nerve stimulation: relationship between outcome and electroclinical seizure pattern, *Seizure*, 2006; 15(3): 198–207.
- [16] Janszky J., Hoppe M., Behne F., et al.: Vagus nerve stimulation: predictors of seizure freedom, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005; 76(3): 384–9.
- [17] Vonck K., Thadani V., Gilbert K., et al.: Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a transatlantic experience, *J Clin Neurophysiol*, 2004; 21(4): 283–9.
- [18] Alsaadi T. M., Laxer K. D., Barbaro N. M., et al., Vagus nerve stimulation for the treatment of bilateral independent temporal lobe epilepsy, *Epilepsia*, 2001; 42(7): 954–6.
- [19] Kuba R., Brázdil M., Novák Z., et al.: Effect of vagal nerve stimulation on patients with bitemporal epilepsy, *Eur J Neurol*, 2003; 10(1): 91–4.
- [20] Montavont A., Demarquay G., Ryvlin P., et al.: Long-term efficiency of vagus nerve stimulation (VNS) in non-surgical refractory epilepsies in adolescents and adults, *Rev Neurol (Paris)*, 2007; 163(12): 1169–77.
- [21] Parain D., Penniello M. J., Berquen P., et al.: Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients, *Pediatr Neurol*, 2001; 25(3): 213–16.
- [22] Wernicke J., Holder L., Keenan S., et al.: Response predictors for VNS in the treatment of refractory partial epilepsy, *Epilepsia*, 1992; 33(Suppl. 3): S 101.
- [23] Scherrmann J., Hoppe C., Kral T.: Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patients series, *J Clin Neurophysiol*, 2001; 18: 408–14.
- [24] Elger G., Hoppe C., Falkai P., et al.: Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients, *Epilepsy Res*, 2000; 42(2–3): 203–10.
- [25] Sackeim H. A., Rush A. J., George M. S., et al.: Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome, *Neuropsychopharmacology*, 2001; 25(5): 713–28.
- [26] Rush A. J., Sackeim H. A., Marangell L. B., et al.: Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study, *Biol Psychiatry*, 2005; 58(5): 355–63.
- [27] Nahas Z., Marangell L. B., Husain M. M., et al.: Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes, *J Clin Psychiatry*, 2005; 66(9): 1097–1104.
- [28] Alexopoulos A. V., Kotagal P., Loddenkemper T., et al.: Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy, *Seizure*, 2006; 15(7): 491–503.
- [29] Rychlicki F., Zamponi N., Trignani R., et al.: Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients, *Seizure*, 2006; 15(7): 483–90.

- 
- [30] Hsieh, T., Chen, M., McAfee, A., Kifle, Y. (2008). „Sleep-Related Breathing Disorder in Children with Vagal Nerve Stimulators”. *Pediatric Neurology* 38 (2): 99–103. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.09.014. PMID 18206790.
- [31] <http://www.vnsmessageboard.com/index.php/topic,4476.0.html>
- [32] Malow, B. A., Edwards, J., Marzec, M., Sagher, O., Fromes, G. (2000). „Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep: A pilot study”. *Neurology* 55 (10): 1450–4. doi: 10.1212/wnl.55.10.1450.PMID11094096.
- [33] Marzec, Mary; Edwards, Jonathan; Sagher, Oren; Fromes, Gail; Malow, Beth A. (2003). „Effects of Vagus Nerve Stimulation on Sleep-related Breathing in Epilepsy Patients”. *Epilepsia*