

Is nervusvagusstimulatie een zinvol alternatief voor patiënten met therapieresistente epilepsie?

H.J.M. Majoie, K. Rijkers, E.M. Cornips en M.W. Berfelo

Nervusvagusstimulatie (NVS) is een niet-medicamenteuze behandeling voor patiënten met therapieresistente epilepsie. Het werkingsmechanisme is echter nog onduidelijk. Verschillende neuroanatomische structuren en neurofysiologische processen liggen ten grondslag aan het effect van NVS. In deze bijdrage wordt hier nader op ingegaan. Bovendien worden de operatietechniek en de wijze waarop de stimulator wordt ingesteld, beschreven.

De effectiviteit van NVS komt overeen met de effectiviteit van nieuwe generatie anti-epileptica. Bijwerkingen komen zelden voor en zijn gering. Voor de indicatiestelling en instelling van de nervusvagusstimulator dient de patiënt te worden verwezen naar centra die gespecialiseerd zijn in NVS. De follow-up kan echter in de eigen regio plaatsvinden. Aan de hand van een drietal ziektegeschiedenissen wordt het indicatiegebied voor NVS beschreven.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:80-8)

Inleiding

Een van de 3 epilepsiepatiënten wordt niet aanvalsvrij met conventionele anti-epileptica. Van therapieresistente epilepsie wordt gesproken, wanneer de aanvallen nog steeds optreden na gebruik van 3 eerstekeuzeanti-epileptica in voldoende hoge dosering en zonder hinderlijke bijwerkingen.¹ Hierbij wordt doorgaans uitgegaan van een aanvalsvrije periode van ten minste 1 jaar. Deze maat is echter niet absoluut en is mede afhankelijk van de ernst en de impact van de aanvallen op het functioneren van de patiënt.

Nederland telt circa 24.000 farmacotherapieresistente epilepsiepatiënten. Jaarlijks neemt dit aantal toe met 1.200 patiënten.² Wanneer na 3 jaar behandeling nog steeds aanvallen optreden, dan is de kans erg klein dat de patiënt alsnog aanvalsvrij wordt (2-3%).

Neurochirurgische resectieve behandeling kan dan worden overwogen, maar een operabele epileptische haard blijkt slechts bij 5% van deze patiënten aanwezig te zijn. Voor de overige 95% van de therapieresistente patiënten zijn andere niet-medicamenteuze behandelingen, zoals het ketogeen dieet of nervusvagusstimulatie (NVS) een optie.

Een drietal ziektegeschiedenissen illustreert het indicatiegebied en de effecten van NVS.

Ziektegeschiedenissen

Patiënt 1

Een 12-jarig meisje is bekend met therapieresistente epilepsie in de vorm van een lennox-gastautsyndroom. De epilepsie bestaat uit atypische absences, tonische

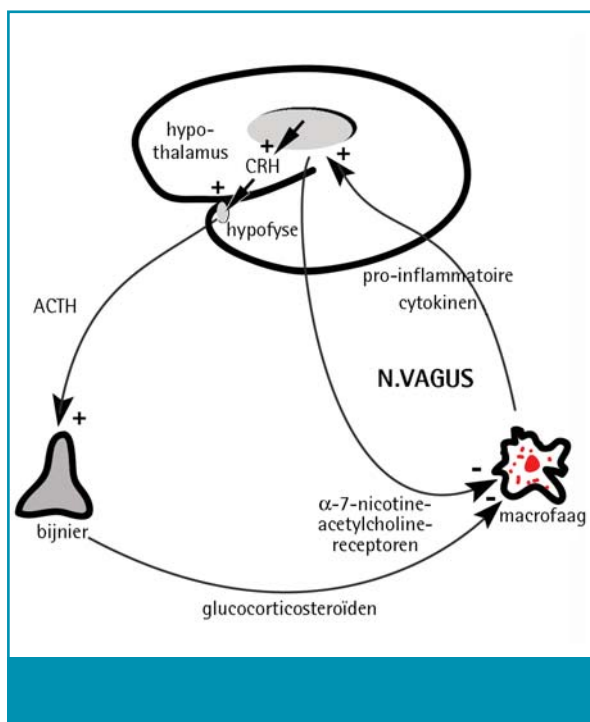
Auteurs: mw. dr. H.J.M. Majoie, Epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Heeze, en afdeling Neurologie, academisch ziekenhuis Maastricht, en Onderzoeksinstituut Hersenen en Gedrag, Universiteit Maastricht, Maastricht, drs. K. Rijkers en dr. M.W. Berfelo, afdeling Neurochirurgie, academisch ziekenhuis Maastricht, en Onderzoeksinstituut Hersenen en Gedrag, Universiteit Maastricht, Maastricht, en drs. E.M. Cornips, afdeling Neurochirurgie, academisch ziekenhuis Maastricht, Maastricht.

VN-basis onderzoeksgroep: Neurochirurgie drs. K. Rijkers, drs. E.M. Cornips en dr. M.W. Berfelo; Kinderneurologie prof. dr. J.S.H. Vles, mw. dr. J.W. Weber en drs. J. Nicolai; Neurologie mw. dr. H.J.M. Majoie; Epilepsieverpleegkundige L. Leenen; Neuropsychologie prof. dr. A.P. Aldenkamp en dr. J. Hendriksen; Klinische chemie dr. J. Hulsman; Cellulaire neurowetenschappen dr. G. Hoogland, drs. A-M. Myint en prof. dr. H.W.M. Steinbusch.

Correspondentie graag richten aan mw. dr. H.J.M. Majoie, neuroloog, Epilepsiecentrum Kempenhaeghe, postbus 61, 5590 AB Heeze, tel: +31 (0)40 227 92 63, e-mailadres: majoiem@kempenhaeghe.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

Ontvangen 14 november 2006, geaccepteerd 12 februari 2007.



Figuur 1. De cholinerge reflexboog. Stimulering van de nervus vagus (n. X) geeft aanleiding tot een tweetal reflexen. 1. Een directe neuronale reactie waarbij α 7-nicotineacetylcholine-receptoren van de perifere macrofagen worden geblokkeerd. 2. Een humorale reactie via activering van de 'hypothalamic-pituitary-adrenal axis' (HPA-as). Deze anti-inflammatoire reacties geven op hun beurt weer aanleiding tot verminderde prikkeling van de n. X en dus verminderde productie van pro-inflammatoire cytokinen in de hersenen en van 'corticotropin-releasing hormone' (CRH). +=activering, en -=remming.

en atone aanvallen, partieel complexe aanvallen en gegeneraliseerd tonisch-klonische aanvallen. Daarnaast manifesteert zich een pervasieve ontwikkelingsstoornis met ontwikkelingsachterstand. Het meisje heeft een ontwikkelingsniveau van een kind van 3 jaar en zij is de enige in de familie met epilepsie. Het EEG laat multifocale epileptische activiteit zien in de vorm van polypieken en trage piekgolven. De occipitale activiteit is gestoord. Bij MRI-onderzoek wordt een dubbele cortex geconstateerd. Anti-epileptica lijken geen invloed te hebben. Uiteindelijk is zij behandeld met NVS. De aanvalsfrequentie daalde met 30%. De alertheid nam toe en de autistische gedragingen namen af, waardoor de communicatie verbeterde.

Patiënt 2

Een 25-jarige jongeman is bekend met symptomatische epilepsie. Op 2-jarige leeftijd ontwikkelde hij het reyesyndroom en heeft nu een encefalopathie die

gekenmerkt wordt door psychomotore retardatie, spastische tetraplegie en een multifocale epilepsie. De epilepsie is therapieresistent. De patiënt wordt behandeld met lamotrigine en clonazepam en bij aanvalsonregeling (ten minste 1-maal per week) met stesolid rectaal. Ondanks deze medicatie heeft hij 1-2 keer per week een tonische aanval en daarnaast een aantal aanvallen waarbij hij met het hoofd naar voren knikt, of aanvallen waarbij hij kort afwezig is. Het EEG laat 40% van de tijd multifocale epileptische activiteit zien. De MRI toont discrete wittestofafwijkingen periventriculair en hoog frontaal. De patiënt komt niet in aanmerking voor epilepsiechirurgie. Sinds 2005 wordt de patiënt behandeld met NVS. Sindsdien geven ouders aan dat hij helderder en vrolijker is, op school actiever en dat hij thuis langere stukken wandelt dan voorheen. De aanvalsernst is verminderd maar de aanvalsfrequentie onveranderd. De ouders gebruiken geen stesolid meer. Zij kunnen de aanval couperen door tussentijdse activering van de stimulator met behulp van een magneet.

Patiënt 3

Een 34-jarige ex-verpleegkundige is vanaf haar dertiende jaar bekend met een extratemporale gelocaliseerde epilepsie waarvan de etiologie niet bekend is. De epilepsie is therapieresistent. Zij heeft ondanks carbamazepine en levetiracetam tot 80 aanvallen per maand, waarvan het merendeel 's nachts. Deze aanvallen beginnen met steunen en zuchten, vervolgens gaat ze plotsklaps rechtop zitten, slaat en schopt met armen en benen, en slaakt kreten. Dit duurt 2-3 minuten, waarna ze in slaap valt.

Het EEG toont een rechts frontaal focus. MRI-, PET- en SPECT-onderzoek laten geen bijzonderheden zien. Sinds 2005 wordt de patiënte behandeld met NVS. De patiënte geeft aan dat zij sindsdien meer energie heeft. Zij is beter in staat haar huishoudelijke activiteiten in de loop van de dag af te ronden, zonder dat zij op het eind van de dag volledig is uitgeput. Het aantal aanvallen is nu gereduceerd met 50%. De aanvallen zijn korter van duur en ze kan onmiddellijk na de aanval haar werkzaamheden weer oppakken. Met uitzondering van heesheid gedurende de stimulatie, zijn er geen hinderlijke bijwerkingen.

Werkingsmechanisme van NVS

De beschreven ziektegeschiedenissen verschillen qua etiologie en beloop. Toch ervaren alle 3 de patiënten een, zij het wisselend, positief effect van NVS. Het werkingsmechanisme van NVS is slechts gedeeltelijk bekend. Verschillende neuroanatomische structuren

en neurofysiologische processen zijn verantwoordelijk voor het effect van NVS:

1. Remming van de nucleus tractus solitarius (NTS). De afferente vezels van de nervus vagus (n. X) eindigen voornamelijk in de NTS. Hoogfrequente stimulatie van de n. X (>4 Hz) veroorzaakt een remming van de NTS. De NTS heeft onder andere verbindingen met de locus ceruleus. Remming van de NTS veroorzaakt een ontremming van de locus ceruleus, waardoor aanvallen worden tegengegaan.³

2. Toename van activiteit en doorbloeding van meerdere structuren.

In dierexperimenten met fos-immunolabeling blijkt na NVS sprake te zijn van een toegenomen activiteit in de medulla, locus ceruleus, thalamus, hypothalamus, amygdala, gyrus cinguli, en retrosplenale cortex. Fos is een nucleair eiwit dat bij hoge neuronale activiteit tot expressie komt.⁴ PET-onderzoek bij NVS-patiënten laat een betere doorbloeding zien van onder andere de thalamus, hypothalamus, cerebellum, insulaire cortex en rechtertemporaalkwab.⁵

3. Elektrische desynchronisatie van neuronen.

In dierexperimenteel onderzoek wordt onder invloed van NVS desynchronisatie gezien van hypersynchrone activiteit. Het EEG van de patiënten laat geen direct aan NVS gerelateerde desynchronisatie zien. Wel worden clustering en afname van interictale epileptische activiteit beschreven ten gevolge van chronische NVS.⁶

4. Beïnvloeding van neurotransmitters.

Excitatoire neurotransmitters in de liquor van epilepsiepatiënten die behandeld worden met NVS, nemen af en inhibitorische neurotransmitters nemen toe.⁷ Studies met transcranieële magneetstimulatie tonen een toename van intracorticale inhibitie onder invloed van NVS.⁸ De dichtheid van corticale gamma-aminoboterzuur (GABA)-A-receptoren kan in beeld worden gebracht met [¹²³I]iomazenil-SPECT. De patiënten die positief reageren op NVS laten een normalisatie van de corticale GABA-A-receptordichtheid zien.⁹ Het effect van NVS op verschillende neurotransmitters is mogelijk het directe gevolg van modulering van het immuunsysteem.

5. Beïnvloeding van cytokinen.

De interacties tussen het immuunsysteem en het zenuwstelsel worden gemedieerd door cytokinen. Pro-inflammatoire cytokinen zijn betrokken bij het ontstaan van epileptische aanvallen. Het neurodegeneratieve effect van pro-inflammatoire cytokinen wordt deels veroorzaakt door overactivering van N-methyl-D-aspartate (NMDA)-receptoren en deels door oxidatieve stress.¹⁰

Verder bestaat er een nauwe relatie tussen het immuun-



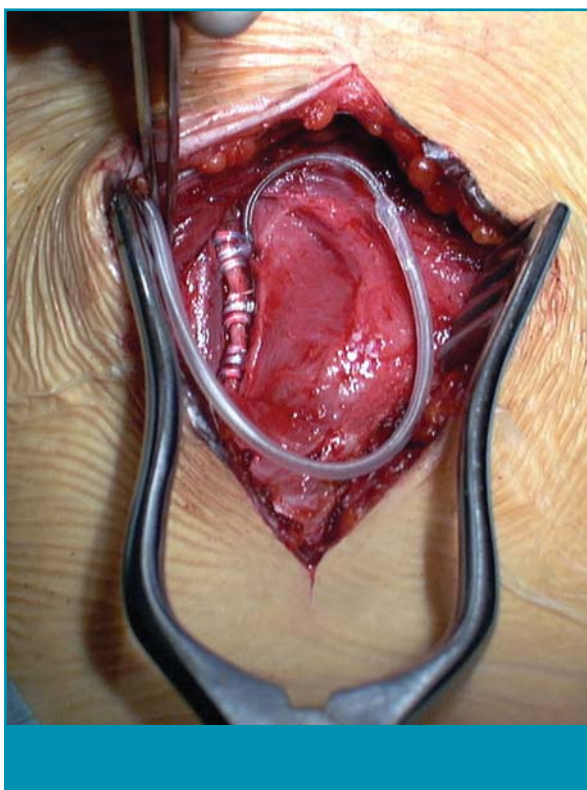
Figuur 2. Pre-operatieve markeringen voor de plaatsing van de elektroden en de stimulator voor de nervusvagusstimulatie.

systeem en de 'hypothalamic-pituitary-adrenal axis' (HPA-as). NVS leidt tot activering van de HPA-as met anti-inflammatoire effecten (verhoogde adrenocorticotroop hormoon; ACTH), cortisol, en remming van perifeer geproduceerde cytokinen). Paradoxaal genoeg veroorzaakt NVS ook een toename van pro-inflammatoire cytokinen in de hersenen en een verhoging van 'corticotropin-releasing hormone' (CRH). Beide stoffen zijn sterk epileptogeen (zie *Figuur 1*).^{11,12}

Techniek

Onder algehele narcose wordt links in de hals ± 4 cm boven de clavicula een ± 4 cm lange huidincisie gemaakt dwars over de m. sternocleidomastoideus (zie *Figuur 2*). De onderliggende m. platysma wordt gekliefd. De mediale rand van de m. sternocleidomastoideus wordt vrijgeprepareerd van de onderlaag en naar lateraal gehouden. Onder de rand van de m. sternocleidomastoideus is de a. carotis palpabel en vaak zijn de pulsaties ook zichtbaar. Lateraal van de a. carotis ligt de v. jugularis interna en samen zijn ze omgeven door een doorzichtige dunne fascia. Na het openen van de fascia kan tussen de vaatstructuren worden geëxploreerd en is de n. X zichtbaar, soms oppervlakkig soms dieper, maar altijd tussen de arterie en de vene. De n. X wordt over een afstand van 4 cm vrijgeprepareerd, waarna de spiraalvormige elektroden om de zenuw kunnen worden gemanipuleerd (zie *Figuur 3*, pagina 83). De elektroden worden subcutaan verbonden met de stimulator die net even caudaal van de clavicula onder de m. pectoralis is gelegd. De wondjes worden intracutaan gesloten. De ingreep neemt ongeveer een uur in beslag.

De stimulator wordt gevoed door een batterij met



Figuur 3. Plaats van de elektroden voor de nervusvagusstimulatie.

een levensduur van 5-10 jaar, afhankelijk van de gebruiksintensiteit. Het systeem wordt telemetrisch ingesteld met behulp van een handpalmcomputer. De patiënten kunnen afhankelijk van de snelheid waarmee ze ontwaken, dezelfde dag of de dag na de ingreep uit het ziekenhuis worden ontslagen. Na een kort interval van 1-2 weken wordt de stimulator ingesteld en geactiveerd.

De volwassen patiënten worden doorgaans met standaardparameters gestimuleerd (puls breedte 0,5 msec; frequentie 30 Hz; aan-periode 30 sec, uit-periode 5 min; stroomsterkte 0,25 mA). Bij onvoldoende effect wordt de stroomsterkte met 0,25 mA verhoogd tot een maximum van 3 mA of tot bijwerkingen optreden. Stappen groter dan 0,25 mA worden niet goed verdragen. Een hogere stroomsterkte is niet zonder meer gecorreleerd aan een beter resultaat.¹³ Om het behandelingseffect te vergroten, kan men ook de stimulatiecyclus verkorten (zogenaamde 'rapid cycling'), dat wil zeggen 7 sec stimuleren afgewisseld door een stimulatievrije interval van 21 sec. Deze kortere stimulatiecyclus met langere stimulatieuur kan echter meer bijwerkingen geven.

Bij kinderen is de prikkel drempel hoger dan bij volwassenen. Dat betekent dat een hogere stroomsterkte

of een langere puls breedte nodig is om hetzelfde resultaat te bereiken als bij volwassenen. Doordat de prikkelgeleiding bij kinderen langzamer is dan bij volwassenen, kunnen kinderen met een lagere frequentie gestimuleerd worden dan volwassenen.¹⁴

De stimulator wordt uitgeschakeld door er een magneet boven te houden. Wordt de magneet weggenomen dan start de stimulator per direct met de eerder ingestelde stimulatiecyclus. Op deze manier kan de patiënt of zijn verzorger de stimulator activeren om epileptische activiteit direct te onderdrukken. De resultaten zijn wisselend: bij 22-67% wordt directe aanvalsonderdrukking beschreven.¹⁵

Effectiviteit

De maat voor de effectiviteit van NVS wordt uitgedrukt in het aantal patiënten dat een aanvalsreductie van 50% of meer laat zien. Placebogecontroleerde studies tonen aan dat NVS bij 12% van de patiënten leidt tot een aanvalsreductie van 50% of meer.¹⁶⁻¹⁸

Observationele studies tonen gunstigere resultaten (48%), maar de bewijskracht van dit type onderzoek is intrinsiek zwakker dan die van placebogecontroleerde studies. De kans op volledige aanvalsvrijheid is gering. De placebogecontroleerde studies werden uitgevoerd bij volwassen patiënten met refractaire localisatiegerelateerde epilepsie. De observationele studies zijn zowel bij kinderen als bij volwassenen uitgevoerd en bij verschillende aanvalstypen en epilepsie-syndromen.¹⁹

Het succespercentage van NVS komt overeen met dat van nieuwe anti-epileptica bij farmacotherapie-resistente patiënten, dat varieert van 12-29%.²⁰ NVS heeft daarnaast een positieve impact op de stemming en het gedrag.²¹ Resultaten uit placebogecontroleerde en observationele studies bij epilepsiepatiënten laten zien dat NVS nagenoeg geen verandering van de cognitie teweegbrengt.^{22,23} Effecten kunnen tijdens de eerste week na instelling van de stimulator al zichtbaar worden, maar meestal is een duidelijke uitspraak over de effectiviteit van NVS pas mogelijk na 2-3 maanden.²⁴

De tot nu toe gepubliceerde studies bieden onvoldoende houvast om tot een goede patiëntselectie te komen. In feite heeft elke therapieresistente patiënt kans op succesvolle aanvalsonderdrukking door middel van NVS. De kans op volledige aanvalsvrijheid is echter gering. Als NVS na een proefperiode van 2 jaar niet effectief blijkt te zijn, dan wordt de stimulator in principe verwijderd. De elektroden rondom de n. X worden echter meestal niet verwijderd.

Tabel 1. Overzicht van de meest voorkomende bijwerkingen en complicaties van nervusvagusstimulatie (NVS).

Bijwerking/complicatie	Actie*	Referentie
1. onaangenaam gevoel in de keel en hoesten bij het verhogen van de stroomsterkte	verdwijnt doorgaans na enkele uren: zoniet dan <i>Bij volwassenen:</i> de stroomsterkte (met 0,25 mA) óf de pulsebreedte (van 0,5 naar 0,25 msec) verlagen <i>Bij kinderen:</i> de stroomsterkte (met 0,25 mA) óf de frequentie (van 30 naar 20 Hz) verlagen	14, 24, 26
2. keelpijn, kortademigheid, tintelingen, spierpijn, hoofdpijn	Zie 1.	27
3. heesheid ten gevolge van spasme van de stembanden	Zie 1.	31
4. slikproblemen	met de magneet kan de stimulator worden uitgeschakeld tijdens het eten	28
5. infectie in het operatiegebied	antibiotica	17, 18
6. aseptische ontstekingen	afwachtend beleid	17, 18
7. acute psychose of extreem dysfore reacties	medicamenteuze behandeling van het psychiatrische beeld, verlagen van de stroomsterkte, of beëindigen van de NVS	29, 30
8. toename obstructievelaapapneusyndroom	stimulatiefrequentie verlagen; verlaging van pulsbreedte, stimulusintensiteit of stimulatieuur heeft geen invloed	32

*=indien aanpassing van de stimulatieparameters onvoldoende helpt, kan overwogen worden de NVS-behandeling te beëindigen. De patiënt kan de pulsgenerator zelf deactiveren met behulp van de magneet.

Bijwerking en complicaties

De bijwerkingen van NVS zijn gering en zijn zelden aanleiding om de behandeling te beëindigen.²⁵ De patiënt kan tijdens de stimulatie een onaangenaam prikkelend gevoel in de keel krijgen. Dit gevoel trekt meestal weg na enkele uren tot dagen.^{24,26} Verder zijn de volgende bijwerkingen van NVS beschreven: heesheid, keelpijn, hoesten, kortademigheid, tintelingen, spierpijn, en hoofdpijn.²⁷ Slikproblemen komen alleen voor bij geretardeerde kinderen.²⁸

De meest voorkomende complicatie is het optreden van een infectie in het operatiegebied. Dit komt voor bij 3% van de ingrepen en kan meestal goed met antibiotica worden behandeld. Aseptische ontstekingen (vocht-accumulatie rondom de pulsgenerator) worden ook beschreven, maar deze behoeven geen behandeling.^{17,18}

Acute psychose of extreem dysfore reacties worden alleen beschreven bij patiënten met mentale retardatie, psychiatrische problematiek in de voorgeschiedenis, of een beeld van 'forced normalisation'.²⁹ Bij patiënten met een belaste voorgeschiedenis is de incidentie 9%.³⁰ Een overzicht van de meest voorkomende bijwerkingen en complicaties staat vermeld in *Tabel 1*. Overige complicaties zijn zeldzaam. Veelal gaat het om casuïstische meldingen. Een opsomming hiervan staat vermeld in *Tabel 2*, pagina 85.

Vanwege de aard van de behandeling is men altijd beducht geweest op een ongecontroleerde beïnvloeding van de hartslag met asystolie tot gevolg. Dit blijkt in de praktijk echter niet op te treden. Immers, de linkervagus innerveert de ventrikels en de rechterslagader de boezems en sinusknoop. Bovendien is 80% van

Tabel 2. Overzicht van sporadisch voorkomende complicaties van nervusvagusstimulatie (NVS).

Sporadisch voorkomende complicaties	Referentie
stembandparese	17, 18
tijdelijke unilaterale zwakte van de gezichtsmusculatuur	17
torticollus door aanspannen van de m. sternocleidomastoideus (waarschijnlijk door lekstroom of verkeerde plaatsing van de elektrode)	33
aanspannen van het diafragma door prikkeling van de n. phrenicus (waarschijnlijk door lekstroom of verkeerde plaatsing van de elektrode)	34
bradycardie en asystolie wanneer tijdens de operatie de stimulator voor het eerst wordt geactiveerd	35
afname van het 1-minuut volume bij patiënten met obstructief longlijden	36
elektrodebreuk. De patiënt heeft het gevoel dat de stimulator niet meer werkt en bij doormeten blijkt een hoge geleidingsweerstand. De breuk hoeft niet op een X-thorax zichtbaar te zijn	cyberonicsdata

de nervusvagusvezels afferent en door de gekozen stimulatieparameters zullen vooral de dikkere (gemyeliniseerde) A- en B-vezels geactiveerd worden en de C-vezels worden nagenoeg niet geactiveerd. De incidentie van 'sudden and unexpected death in epilepsy' (SUDEP) bij NVS-patiënten met refractaire epilepsie komt overeen met de SUDEP-incidentie bij patiënten met refractaire epilepsie zonder NVS.³⁷

Aandachtspunten

De behandeling met NVS kent een aantal beperkingen. Zo mag behandeling met kortegolf-, microgolf- of therapeutische ultrasounddiathermie niet worden toegepast. De energie die hierbij vrijkomt, kan in het geïmplanteerde systeem worden omgezet in warmte waardoor weefschade kan ontstaan. Genoemde diathermie wordt gebruikt door onder andere fysiotherapeuten, verpleegkundigen, chiropractici, tandartsen en oogartsen. Hoge elektromagnetische veldsterkten, zoals bij MRI-onderzoek, kunnen de pulsgenerator beschadigen. Bovendien kan een hoge veldsterkte temperatuurstijging veroorzaken in het weefsel rond de stimulator en/of elektroden, waardoor weefschade kan ontstaan. MRI-onderzoek kan daarom alleen plaatsvinden onder speciale condities.^{38,39} Overleg met de radioloog is dan noodzakelijk.

Procedure

NVS is geïndiceerd voor patiënten met farmaco-

therapieresistente epilepsie die niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie en voor wie een keto-gen dieet geen optie is. Het probleem van de indicatiestelling schuilt vooral in de diagnostiek en evaluatie van deze therapieresistentie. Hierbij spelen factoren als aanvalsobservatie en evaluatie van psychosociale factoren die mede een impact hebben op het behandel-effect, een rol. De patiënt dient dan ook verwezen te worden naar een van de in *Bijlage 1* genoemde poliklinieken. Implantatie vindt uitsluitend plaats op neurochirurgische afdelingen met ervaring in NVS-implantatie (zie *Bijlage 1*).

NVS behoort tot de minder agressieve epilepsie-therapieën. De bijwerkingen zijn mild en de effecten komen overeen met de effecten van de -eveneens minder agressieve- nieuwere anti-epileptica. Er zijn geen absolute contra-indicaties. Extra aandacht is wel nodig bij patiënten met cardiopulmonale problemen, een slaapapneusyndroom, of een psychiatrische voorgeschiedenis. Het gebruik van diathermie en MRI-onderzoek zijn beperkt mogelijk.

Als eenmaal besloten wordt tot NVS dan is het voor een zo optimaal mogelijke behandeling van de patiënt het best om de behandeling zoveel mogelijk in de eigen regio te laten plaatsvinden. De behandeling met NVS vraagt immers om afstemming van stimulatie en medicatie over een periode van maanden tot jaren.

Conclusie

Het voordeel van NVS is het brede indicatiegebied,

Bijlage 1. Verwijs en -implantatiecentra voor nervusvagusstimulatie.

Epilepsiecentra

Kempinhaeghe te Heeze

Neurologen: mw. drs. D.A.J.E. Lambrechts,
dr. A.J.A. de Louw, mw. dr. H.J.M. Majoie en
dr. Th.W. Rentmeester
Epilepsieverpleegkundige: mw. L. Leenen

Kempinhaeghe HBK te Oosterhout

Neuroloog: drs. G.L. Wagner

Slaapcentrum SEIN Zwolle

Neurologen: drs. H.C.E. van Lambalgen en
mw. drs. I. Wegner
Kinderneuroloog: mw. dr. Y. Geerts

SEIN te Heemstede

Neurologen: drs. M. Engelsman en dr. G.J. de Haan
Epilepsieverpleegkundige: B. Vledder

Academische centra en perifere klinieken

Academisch ziekenhuis Maastricht

Kinderneurologen: drs. J. Nicolai, prof. dr. J.S.H.
Vles en mw. dr. J.W. Weber.

Erasmus MC

Kinderneuroloog: prof. dr. W.F.M. Arts

Gemini Ziekenhuis te Den Helder

Neuroloog: dr. F.B.J. Scholtes

Medisch Centrum Leeuwarden

Neuroloog: drs. L.J. Engström

Medisch Centrum Rijnmond Zuid, locatie Clara te Rotterdam

Neuroloog: dr. C.A. van Donselaar

Medisch Spectrum Twente te Enschede

Kinderneuroloog: dr. G. Hageman
Neuroloog i.o.: mw. drs. J. Ardesch

St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg

Neuroloog: dr. G.J.F. Brekelmans

Tergooiziekenhuizen te Blaricum

Neuroloog: dr. J.A. Carpay

Universitair Medisch Centrum Groningen

Kinderneuroloog: prof. dr. O.F. Brouwer

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Kinderneuroloog: prof. dr. O. van Nieuwenhuizen

Neurochirurgische centra

Academisch Medisch Centrum te Amsterdam

F.A. Pennings en dr. P.R. Schuurman

Academisch ziekenhuis Maastricht

dr. M.W. Berfelo, drs. E.M. Cornips en drs. K. Rijkers

Erasmus MC te Rotterdam

drs. A.H.G. Dallenga

Medisch Spectrum Twente te Enschede

dr. M.J. Driessé

St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg

drs. S.T. Lie

Universitair Medisch Centrum Utrecht

dr. P.C. van Rijen en drs. P.H. Gosselaar

Universitair Medisch Centrum St Radboud

dr. H.E. van der Aa

de minimale bijwerkingen, het positieve effect op stemming en gedrag, en de goede therapietrouw. Het is echter een invasieve techniek. De effecten van deze, in principe palliatieve, behandeling zijn vooraf niet in te schatten: responderkarakteristieken zijn nog niet bekend. Een goede patiëntselectie is daarom niet mogelijk.

Evaluatie van NVS door placebogecontroleerde studies is aangewezen, maar hoeft een behandeling in de eigen regio niet in de weg te staan.

Referenties

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
2. Brekelmans GJ. *Clinical neurophysiology in the presurgical*

evaluation of patients with intractable epilepsy [dissertation]. Utrecht: University of Utrecht; 1999.

3. Walker BR, Easton A, Gale K. Regulation of limbic motor seizures by GABA and glutamate transmission in nucleus tractus solitarius. *Epilepsia* 1999;40:1051-7.
4. Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res* 1995;22:53-62.
5. Henry TR, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Bakay RA, Faber TL, et al. Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology* 1999;52:1166-73.
6. Kuba R, Guzaninova M, Brazdil M, Novak Z, Chrastina J, Rektor I. Effect of vagal nerve stimulation on interictal epileptiform discharges: a scalp EEG study. *Epilepsia* 2002;43:1181-8.
7. Ben Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Slater J, et al. Effects of vagus nerve stimulation

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Overweeg verwijzing naar een gespecialiseerd NVS-centrum wanneer een patiënt met epileptische aanvallen niet reageert op 3 eerstekeuzeanti-epileptica en epilepsiechirurgie geen optie lijkt te zijn.
2. Zowel kinderen als volwassenen komen in aanmerking voor NVS.
3. Patiënten met een verstandelijk handicap kunnen ook baat hebben bij NVS.
4. De aanwezigheid van een neurostimulator en/of stimulatie-elektroden vraagt om extra aandacht bij planning van MRI-onderzoek.
5. Kortegolfdiathermie is niet mogelijk bij patiënten met NVS.
6. Nabehandeling dient zoveel mogelijk plaats te vinden in de onmiddellijke woonomgeving van de patiënt.

on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995;20:221-7.

8. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Meglio M, et al. Effects of vagus nerve stimulation on cortical excitability in epileptic patients. *Neurology* 2004;62:2310-2.

9. Marrosu F, Serra A, Maleci A, Puligheddu M, Biggio G, Piga M. Correlation between GABA(A) receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2003;55:59-70.

10. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005;46:1724-43.

11. Brunson KL, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ. How do the many etiologies of West syndrome lead to excitability and seizures? The corticotropin releasing hormone excess hypothesis. *Brain Dev* 2001;23:533-8.

12. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002;420:853-9.

13. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000;41:1195-200.

14. Koo B, Ham SD, Sood S, Tarver B. Human vagus nerve electrophysiology: a guide to vagus nerve stimulation parameters. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:429-33.

15. Boon P, Vonck K, Van Wallegghem P, D'Have M, Goossens L, Vandekerckhove T, et al. Programmed and magnet-induced vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:402-7.

16. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995;45:224-30.

17. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51:48-55.

18. Landy HJ, Ramsay RE, Slater J, Casiano RR, Morgan R.

Vagus nerve stimulation for complex partial seizures: surgical technique, safety, and efficacy. J Neurosurg 1993;78:26-31.

19. Majoie HJ, Berfelo MW, Augustijn PB, Evers SM, De Froe S, Hageman G, et al. Toepassing van nervus vagus stimulatie bij patiënten met farmacotherapie resistente epilepsie. Advies aan het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. *Ned Tijdschr Epilept* 2002;1:22-9.

20. Cramer JA, Ben Menachem E, French J. Review of treatment options for refractory epilepsy: new medications and vagal nerve stimulation. *Epilepsy Res* 2001;47:17-25.

21. Aldenkamp AP, Van de Veerdonk SH, Majoie HJ, Berfelo MW, Evers SM, Kessels AG, et al. Effects of 6 months of treatment with vagus nerve stimulation on behavior in children with Lennox-Gastaut syndrome in an open clinical and nonrandomized study. *Epilepsy Behav* 2001;2:343-50.

22. Dodrill CB, Morris GL. Effects of Vagal Nerve Stimulation on Cognition and Quality of Life in Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001;2:46-53.

23. Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Renier WO, Kessels AG. Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure* 2005;14:10-8.

24. Vonck K, Boon P, D'Have M, Vandekerckhove T, O'Connor S, De Reuck J. Long-term results of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Seizure* 1999;8:328-34.

25. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, Upton AR, Naritoku D, Willis J, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994;35:627-36.

26. Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Evers SM, Kessels AG, Renier WO. Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox-Gastaut syndrome: clinical results, neuropsychological effects, and cost-effectiveness. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:419-28.

27. Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus

- nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. Neurology* 1999;53:1731-5.
28. Lundgren J, Ekberg O, Olsson R. Aspiration: a potential complication to vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998;39:998-1000.
29. De Herdt V, Boon P, Vonck K, Goossens L, Nieuwenhuis L, Paemeleire K, et al. Are psychotic symptoms related to vagus nerve stimulation in epilepsy patients? *Acta Neurol Belg* 2003;103:170-5.
30. Blumer D, Davies K, Alexander A, Morgan S. Major psychiatric disorders subsequent to treating epilepsy by vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2001;2:466-72.
31. Kersing W, Dejonckere PH, Van der Aa HE, Buschman HP. Laryngeal and vocal changes during vagus nerve stimulation in epileptic patients. *J Voice* 2002;16:251-7.
32. Malow BA, Edwards J, Marzec M, Sagher O, Fromes G. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep: a pilot study. *Neurology* 2000;55:1450-4.
33. Iriarte J, Artieda J, Alegre M, Schlumberger E, Urrestarazu E, Pastor MA, et al. Spasm of the sternocleidomastoid muscle induced by vagal nerve stimulation. *Neurology* 2001;57:2319-20.
34. Leijten FS, Van Rijen PC. Stimulation of the phrenic nerve as a complication of vagus nerve pacing in a patient with epilepsy. *Neurology* 1998;51:1224-5.
35. Tatum WO, Moore DB, Stecker MM, Baltuch GH, French JA, Ferreira JA, et al. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 1999;52:1267-9.
36. Lotvall J, Lunde H, Augustinsson LE, Hedner T, Svedmyr N, Ben Menachem E. Airway effects of direct left-sided cervical vagal stimulation in patients with complex partial seizures. *Epilepsy Research* 1994;18:149-54.
37. Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 2000;41:549-53.
38. Benbadis SR, Nyhenhuis J, Tatum WO, Murtagh FR, Gieron M, Vale FL. MRI of the brain is safe in patients implanted with the vagus nerve stimulator. *Seizure* 2001;10:512-5.
39. Shellock FG, Begnaud J, Inman DM. Vagus nerve stimulation therapy system: in vitro evaluation of magnetic resonance imaging related heating and function at 1.5 and 3 tesla. *Neuromodulation* 2006;9:204-13.