

# Vagal Sinir Stimulasyonunun Nöbetler, Bilişsel İşlevler ve Duygudurum Üzerine Etkileri

## The Effects of Vagus Nerve Stimulation on Seizure, Cognition and Mood

Gülengül TORUN\*, İpek MİDİ\*\*, Kadriye AĞAN\*\*, Sennur ZAİMOĞLU\*\*\*, Canan Aykut BİNGÖL\*\*\*\*

\* İstinye Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği

\*\* Marmara Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı

\*\*\* Marmara Üniversitesi Hastanesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Nöropsikiyatri

\*\*\*\* Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı

### Özet

**Giriş:** Vagal sinir stimulasyonu (VNS), özellikle ilaca dirençli parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan hastalarda bir tedavi alternatifi olarak uygulanabilen bir tekniktir. Antiepileptik ilaçlarla etkileşmemesi, herhangi bir sistemik yan etki ya da kognitif kötüleşmeye neden olmaması, VNS takılan hastalarda nöbet sıklığında ve şiddetinde azalmanın gözlenmesi kullanım sıklığını yaygınlaştırmıştır. Antiepileptik ilaçlara düşük toleranslı hastalarda da iyi bir tedavi alternatifi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada dirençli epilepsi olan 9 VNS hastamız, nöbet sıklığı ve ilaç rejimi açısından incelenmiş, nöropsikolojik test uygulanarak VNS'nin bilişsel fonksiyon, depresyon ve anksiyete üzerine olan etkilerine bakılmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Tüm hastalara detaylı nöropsikolojik testler yapılmış, depresyonlarının değerlendirilmesinde Hamilton depresyon ölçeği, anksiyete bozukluklarının değerlendirilmesinde ise Hamilton anksiyete ölçeği kullanılmıştır. **Bulgular:** VNS uygulandıktan sonra hastalarımızın %70'inin nöbetlerinde kısmi yada tama yakın bir düzelme saptanırken, nöropsikolojik testlerinde de sözel akıcılıkta, depresyonu olan hastalarımızın %57'sinde, anksiyete bozukluğu gösteren hastalarımızın %37'sinde iyileşme belirlendi

**Sonuç:** VNS uygulanan hastalarımızda hem nöbet kontrolü sağlanmış, hem de kognitif fonksiyonlar ve duygudurum bozukluklarında düzelme kaydedilmiştir. VNS, maliyeti yüksek olmakla birlikte dirençli nöbetleri olan ve kognitif bozukluğu bulunan hastalarda tercih edilebilecek bir tedavi yöntemidir.

### Summary

**Objectives:** Vagus-nerve stimulation (VNS) is a new treatment approach especially for the patients with partial onset epilepsy refractory to antiepileptic medications. It is getting a widespread usage because VNS does not interact with antiepileptic drugs and does not have cognitive and systemic side effects. Based on clinical observations, VNS decreases the frequency and severity of seizures. It is an alternative treatment even for patients who have poor tolerance of antiepileptic drugs. In this study, we reported the seizure frequency, antiepileptic drugs regime of 9 VNS patients and by the neuropsychological tests, we analyzed the effects of VNS on cognitive function, depression and anxiety. **Material- method:** Detailed neuropsychological tests were applied in all patients. Hamilton depression scale was used for measurement of depression and Hamilton anxiety scale was used for anxiety evaluation. **Result:** Partial or complete seizure control was achieved in 70% of patients, executive function and verbal fluency tests were improved after VNS. Depression and anxiety scores were improved in 57% and 37% of the patients, respectively. **Conclusion:** The patients who were implanted VNS, both reduction of seizure and improvement on cognitive disfunction and mood disorders were accessed. Although VNS is an expensive treatment, it can be favored for the patients that have medically refractory epilepsy and cognitive dysfunction.

## Giriş

Vagal sinir stimülasyonu ilaçlara özellikle dirençli parsiyel başlangıçlı nöbetlerde uygulanan bir tedavi yöntemidir. 1997 yılında FDA tarafından onaylanan bu teknik orbito-frontal, temporal, parieto-okspital ve hipokampus üzerine etkili olabilmektedir. Nöbet kontrolünün yanısıra bilişsel işlevler ve duygudurum üzerine olumlu etkileri vardır.<sup>1,2</sup>

**Gereç ve Yöntem:** Nöroloji Anabilim Dalı epilepsi polikliniğinde takip edilen 6'sı erkek ve 3'ü kadın toplam 9 hastaya VNS uygulanmıştır. Hastalara ilişkin bilgiler Epibase formlarından elde edilmiş ve nöbet tipleri, nöbet sıklığı, nöbet başlangıç yaşları, kullandıkları ilaçlar not edilmiştir. Dokuz hastanın VNS öncesi nöropsikolojik değerlendirilmesi yapılmış ve VNS sonrası 1.yılda testler tekrarlanmıştır (Tablo1).

**Tablo 1: Hastalara İlişkin VNS Öncesi ve VNS Sonrası 1. Yılda Nöropsikolojik Test Değerlendirme Sonuçları**

	VNS öncesi Mean ± SD	VNS sonrası Mean ± SD	p
Sözel Bellek	6.41 ± 1.87	6.33 ± 1.73	0.347
Görsel Bellek	7.88 ± 2.26	8.55 ± 2.35	0.428
Dikkat düz sayı	3.33 ± 1.00	3.66 ± 1.22	0.195
Cancelation	44.11 ± 7.89	45.11 ± 10.81	0.636
Soyutlama	6.44 ± 1.74	6.77 ± 2.04	0.397
Stroop	63.88 ± 35.42	66.77 ± 38.21	0.246
Akıcılık	7.88 ± 3.10	10.11 ± 2.97	0.007*
Görsel beceriler	7.88 ± 2.26	8.55 ± 2.35	0.428
İsimlendirme	20.00 ± 8.26	18.88 ± 7.60	0.308
Yüz tanıma	40.66 ± 16.81	40.11 ± 16.63	0.050**
Depresyon	12.22 ± 5.30	7.33 ± 5.87	0.031*
Anksiyete	15.66 ± 7.77	12.55 ± 8.86	0.194

İstatistiksel değerlendirme: verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t (hasta sayısının az olması nedeni ile nonparametrik Wilcoxon testi) uygulandı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Nöropsikolojik değerlendirmede, sözel bellek süreçleri testi ile sözel anlık bellek, geri çağırma ve tanıyarak hatırlama değerlendirilmiştir. Weschler Memory Scale-R görsel bellek testi ve mantıksal hafıza testi ile görsel bellek ve hikaye belleği test edilmiştir. Digit span, Cancellation testleri ile dikkat işlevi; Stroop test, benzerlikler testi, atasözü açıklama,

bir dakikada hayvan isimleri ve bir dakikada meyva-insan isimleri saydırma testleri ile yürütücü işlevler değerlendirilmiştir. Boston Naming Testi ile isimlendirme; Facial Recognition testi ile yüz tanıma işlevlerine bakılmıştır. Küp, saat çizimi, Benton'ın çizgilerin yönünü belirleme testleri ile görsel-mekansal algılama yetisi değerlendirilmiştir.<sup>3</sup> Hamilton Depresyon ve Anksiyete Skalaları ile duygudurum bozuklukları araştırılmıştır.<sup>4,5</sup>

## Bulgular

Çalışmaya alınan 9 hastanın yaş ortalaması 33,44± 14,35 idi. Nöbet başlangıç yaşları 4,5± 2,5 yaş olarak bulundu. Nöbet sıklığı ortalama olarak 1-3/hafta idi. Nöbet tipi; 6 hastamızda kompleks parsiyel nöbet, iki hastamızda kompleks parsiyel nöbet ve sekonder jeneralize nöbetler, bir hastamızda fokal motor nöbet ve sekonder jeneralize nöbeti. Etiyolojide; 5'inde zor doğum, 1'inde gebelikte teratojen ilaç kullanımı, 1'inde neonatal hipoglisemi mevcuttu. Kranial MRG tetkiklerinde bir hastamızda bilateral mezial temporal skleroz (MTS), 4 hastamızda kortikal gelişim anomalisi ve bir hastamızda ensefalit sekeli mevcuttu.

**İlaç tedavileri:** İki hastamızda ikili, üç hastamızda üçlü, dört hastamızda dördü antiepileptik ilaç kullanımı bulunmaktaydı. Nöbet sıklığı; VNS sonrası hastalarımızın 2'sinde (%22,2) nöbet sıklığında değişme olmazken, 5 hastamızda (%55,5) nöbet sıklığında %50'nin üzerinde iyileşme görüldü. Diğer iki hastamızda sadece aura dönemine rastlandı.

## Tartışma

Vagal sinir stimülasyonunun kognitif fonksiyonlar, duygudurum, yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini inceleyen pek çok araştırma bulunmaktadır. Bunların bir bölümünde olumlu sonuçlar belirtilirken, bir bölümünde değişimin olmadığı üzerinde durulmaktadır. Günümüzde kullanılan ileri görüntüleme yöntemleri sayesinde de fonksiyonel olarak VNS'nin etkileri incelenmektedir.

VNS hastalarında yapılan PET, SPECT, fMRG tetkikleri sonucunda, VNS'nin ön beyin fonksiyonları üzerine etki yaptığı kanıtlanmıştır.<sup>6</sup> Henry ve ark.larının<sup>7</sup> çalışmalarında, PET incelemelerinde bilateral orbitofrontal, parietal, sol temporal korteks üzerine etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca hipokampus ve sol amigdalanın da etkilendiği belirlenmiştir.

Vagal sinir stimulasyonu uygulanan hastaların beyin omurilik sıvısındaki biyokimyasal incelemeler 3 ay sonrasında GABA oranında yükselme olduğunu göstermiştir. Aynı grup hastalarda BOS'ta serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeyinde de yükseklik bulunmuştur.<sup>8</sup> Bu belirlemeler VNS'un nöbetler ve duygudurum üzerine etkileriyle ilişkili olabilir.

Klinik gözlemler, VNS uygulanan epilepsi hastalarında kognisyonda düzelme olduğunu göstermektedir. Bazı hayvan çalışmalarında bellek fonksiyonun spesifik modaliteleri üzerine pozitif etkisinin olduğu vurgulanmaktadır. Literatürde, epilepsi hastalarındaki çalışmalarda kognisyon üzerine olumsuz etkisinin olduğu dair kanıt yoktur ancak açık bir pozitif etkinin olduğu konusunda da kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır.<sup>9</sup>

VNS'nin yaşam kalitesi üzerine yararlarının olduğunu gösteren gittikçe artan yazılar mevcuttur. Hallbook ve ark. ları<sup>10</sup> refrakter epilepsisi olan 15 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, VNS'nin nöbet sıklığı ve şiddetinin yanında kognitif fonksiyon, yaşam kalitesi, davranış ve ruh durumu üzerine olan etkilerini de araştırmıştır. Nöbet sıklığı ve şiddetinde genel olarak azalmanın olduğunu, kognitif fonksiyonlarda bir değişimin izlenmediğini kaydetmişlerdir. 15 çocuktan 12'sinde yaşam kalitesinde iyileşme olurken, 5 çocukta depresyon parametrelerinde, 11 çocukta ise duygudurumda düzelme bulmuşlardır.<sup>10</sup>

Dodrill ve ark.ları<sup>11</sup> VNS uygulanan 160 hastanın nöropsikolojik testlerini yapmışlar ve VNS'un özellikle dikkat ve duygudurum üzerine olumlu etkilerini ortaya koymuşlardır. Hope ve ekibi<sup>12</sup>, 36 hastaya VNS öncesi ve sonrası altıncı ayında uyguladıkları nöropsikolojik testlerde; kognitif değişim olmadığını açıklamışlardır.<sup>12</sup> Helmstaedter ve ark.ları<sup>13</sup> yüksek yoğunlukta VNS uygulamasının görsel bellekte bozulma yaptığını ama sözel belleği etkilemediğini belirlemiştir.

Vagal sinir stimulasyonunun duygudurum üzerine etkileri birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Genellikle olumlu sonuçlar açıklanmıştır.<sup>14-18</sup> Hope ve ekibi<sup>15</sup>, 28 hastanın 6. ay sonunda depresyon oranlarında azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Blummer grubu<sup>16</sup> ise VNS uygulanan hastalarda aynı epilepsi cerrahisinin ilk üç ayında görülen disfori halinin ortaya çıktığını, ancak uzun süreli takipte depresyonda azalma olduğunu belirtmişlerdir. Sackeim ve ark.ları<sup>17</sup> 60 VNS hastasını 3 ay sonra değerlendirdiklerinde depresyonlarında %40 oranında düzelme, %21 tam iyileşme olduğunu görmüşlerdir.<sup>17</sup>

2001 yılında 20 merkezden 235 hastanın metaanalizinde kronik ve dirençli depresyon olgularında VNS uygulanabileceği açıklanmıştır.<sup>18</sup>

Lennox Gastaut sendromu ve multipl sayıda parsiyel dirençli nöbetleri olan 21 hastalık bir çalışmada hastalar 18 ay boyunca takip edilmiştir. Kognitif düzelme gözlenirse de sosyal ilişkilerde belirgin düzelme saptanmıştır. Bu çalışmadan çıkarılan diğer önemli bir sonuç ise, iyileşmenin postoperatif erken evrede başlayıp zaman içinde artarak devam ettiğidir.<sup>19</sup>

Bizim çalışmamızda VNS uygulanan hastaların nöbet sıklığında %55,5 azalma, %22,2 düzelme görüldü. Hastalara 1 yıl sonra uygulanan nöropsikolojik testlerde VNS sonrasında sözel akıcılık, yüz tanıma testinde olumlu sonuçlar elde edildiği, duygudurum bozuklukları olan hastalarda da etkisinin olduğunu kaydettik. Depresyon oranında %57 azalma görüldü. Anksiyete belirlenen hastalarımızın %37.5'inde düzelme sağlandı. Duygudurum üzerine etkileri nöbetlerin azalması ile ilgili olabileceği gibi VNS'in direkt beyin üzerine olan etkisiyle de açıklanabilir.

## Sonuç

VNS dirençli epilepsilerde nöbet sıklığını azaltabilmektedir. Bilişsel işlevler, özellikle dikkat, yürütücü işlevler ve dil becerileri üzerine olumlu etkileri vardır. Duygudurum bozuklukları ve anksiyete üzerine tedavi edici etkisi olabilmektedir. Hasta sayımız az olmasına rağmen literatürlerle uyumlu sonuçlar bulduk. Birçok anti-epileptik ilaç kognitif fonksiyonlar ve affekt üzerine olumsuz etkilere yol açabilmekte, tedaviye dirençli 3'lü yada 4'lü anti-epileptik ilaç tedavisi alan hastalarda bu etki daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tür hastalarda hem nöbet kontrolü, hem de kognisyon üzerine olumlu etkileri nedeni ile VNS tercih edilebilecek ancak maliyeti yüksek bir tedavi alternatifidir

## Referanslar

1. Schachter SC. Vagus nerve stimulation: mood and cognitive effects. *Epilepsy Behav* 2004;5( Suppl 1):S56-9.
2. Schachter SC, Wheless JW. The evolving place of vagus nerve stimulation therapy. *Neurology* 2002 ;59 (6 Suppl 4):S1-2.
3. Weintraub S. Neuropsychological Assessment of Mental State Ed: Mesulam M. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology Chap:2 pp:121-174. Oxford University Press, New York, USA 2000.
4. Akdemir A, Örsel S, Dağ Y, Türkçapar H. Hamilton depresyon derecelendirme. Ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4:251-9.
5. Yazıcı MK, Demir D, Tanrıverdi N, Karçaağaçoğlu E, Yolaç P. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği: Değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9:114-7.
6. Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Faber TL, Grafton ST, Hoffman JM. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 1998;39:983-90.
7. Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002;59(6 Suppl 4):S3-14.
8. Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Slater J, Treig T, Stefan H, Ramsay RE, Wernicke JF, et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res.* 1995;20:221-7.
9. Boon P, Moors I, De Herdt V, Vonck K. Vagus nerve stimulation and cognition. *Seizure* 2006 ;15:259-63.
10. Hallbook T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Stromblad LG, Rosen I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure* 2005 ;14(7):504-13.
11. Dodrill CB, Morris GL. Effects of Vagal Nerve Stimulation on Cognition and Quality of Life in Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001; 2:46-53.
12. Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger CE. No Evidence for Cognitive Side Effects after 6 Months of Vagus Nerve Stimulation in Epilepsy Patients. *Epilepsy Behav* 2001;2:351-356.
13. Helmstaedter C, Hoppe C, Elger CE. Memory alterations during acute high-intensity vagus nerve stimulation. *Epilepsy Res* 2001;47:37-42.
14. Harden CL. Mood changes in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2001;2:17-20.
15. Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger CE. Self-Reported Mood Changes following 6 Months of Vagus Nerve Stimulation in Epilepsy Patients. *Epilepsy Behav* 2001 ;2:335-342.
16. Blumer D, Davies K, Alexander A, Morgan S. Major Psychiatric Disorders Subsequent to Treating Epilepsy by Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav* 2001;2:466-472.
17. Sackeim 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 depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology.* 2001 ;25:713-28.
18. Harden CL. The co-morbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology, and treatment. *Neurology.* 2002 ;59(6 Suppl 4):S48-55.
19. Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti RA, Iacoangeli M, Scerrati M. Vagus Nerve Stimulation: Clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure* 2006; 15: 483-90.