

Entwicklung eines Fragebogens zur systematischen Erfassung unerwünschter Wirkungen der transkutanen aurikulären Vagusnervstimulation

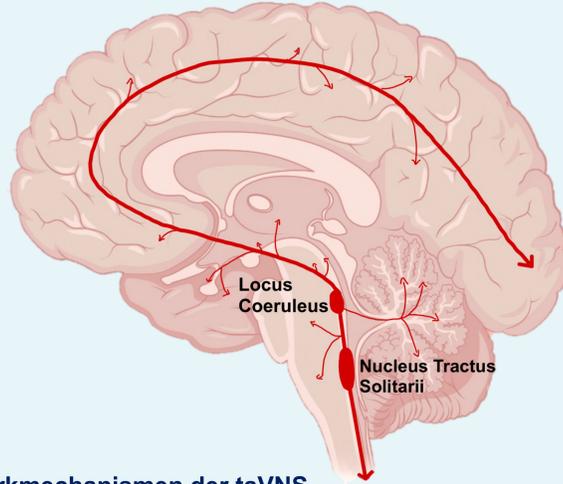
Katharina Meier^{1*}, Luisa Maria Schmidt^{1,2}, Milan Till Chuck Bömmer^{1,2}, Kathrin Janitzky² und Karsten Witt^{1,2,3}

¹ Abteilung für Neurologie, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Deutschland
² Universitätsklinik für Neurologie am Evangelischen Krankenhaus Oldenburg
³ Forschungszentrum für Neurosensorik, Universität Oldenburg

Hintergrund

Transkutane aurikuläre Vagusnervstimulation (taVNS)

- **nicht-invasive Neuromodulationstechnik**
- seit 2010 für die therapeutische Anwendung bei Depressionen und Epilepsien zugelassen
- alternatives **Therapieverfahren** zur invasiven Vorgängertechnik, welche operative Eingriffe voraussetzt



Wirkmechanismen der taVNS

- Stimulation des **aurikulären Seitenastes** des Vagusnervs mit einer Ohrelektrode über die Haut
- elektrische Impulse werden vom aurikulären Seitenast über den **Nucleus tractus solitarii** zum **Locus coeruleus** weitergeleitet [1]
- der LC als Hauptquelle des Botenstoffs **Noradrenalin** hat diverse Funktionen im zentralen Nervensystem [2]

Aktuelle Relevanz

- Studien testen die **Wirkmechanismen** der taVNS und **Effekte** auf verschiedene Krankheitsbilder

Bestehende Lücke: keine standardisierte Methode zur Erfassung unerwünschter Wirkungen der taVNS → dadurch potenzielle Beeinträchtigung der Sicherheit der Anwendungen

Ziele / Fragestellungen

- Analyse von **potenziellen**, unerwünschten Ereignissen der taVNS
- Erfassung der **qualitativen und quantitativen** Ergebnisse von Studien
 - verwendete Messmethoden
 - Häufigkeitsangaben
 - Schweregrad / Abbrüche
 - Zeitdimensionen
- **Schwierigkeiten** bei der bisherigen Detektion erfassen
- **standardisierte Befragung** für unerwünschte Wirkungen entwickeln

Methoden

funktionsorientierte Überlegungen zu unerwünschten Ereignissen anhand anatomischer und funktioneller Gesichtspunkte des Vagusnervs

deskriptive Übersichtsarbeit aus einer systematischen Literatursuche

Entwicklung einer neuen, standardisierten Messmethode

Vortests und Adaptation der Methode

Anwendung der neuen Messmethode an 29 gesunden, jungen Probanden und Weiterentwicklung

Ergebnisse

Theoretische Überlegungen

- Depolarisation **afferenter** und **efferenter Fasern** des Vagusnervs
- Aktivierung verschiedener **Hirnareale**
- Modulation des **parasympatischen** Anteils des vegetativen Nervensystems

- Symptombfelder
- potenzielle unerwünschte Ereignisse

Deskriptive Übersichtsarbeit

- **47 von 133 Studien** haben unerwünschte Wirkungen erwähnt
- **Messmethoden:** verschiedene genutzt (siehe Abbildung unten); heterogene Angaben zu unerwünschten Ereignissen
- **Häufigkeitsangaben:** am häufigsten sind lokal kutane Symptome aufgetreten; durchschnittlich 15 Symptome pro Studie, jedoch sehr hohe Varianz
- **Schweregrad / Abbrüche und Zeit-dimensionen** (Dauer und Beginn): wenige Angaben

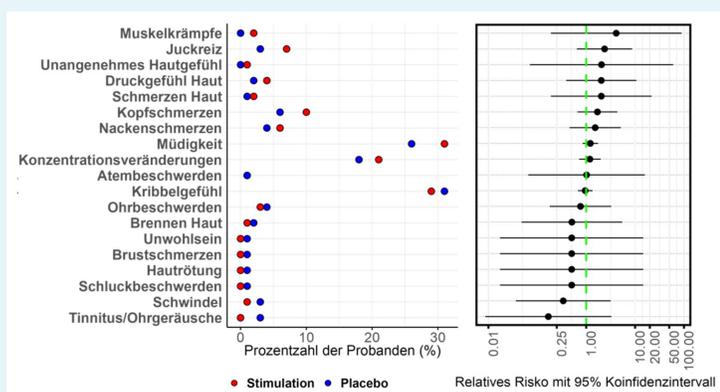
- häufig aufgetretene Symptome
- geeignete Messmethoden
- Defizite bisheriger Studien
- relevante Fragen

Fragebogen zur standardisierten Erfassung

- quantitative und qualitative Dokumentation von unerwünschten Ereignissen in Form von geschlossenen und offenen Fragen sowie Beobachtungen
- enthält 4 Fragen an die **Probanden** und 6 Fragen an die **Testleiter**
- **Kernstück:** Liste mit Symptomen aus diversen Themen- und Symptombfeldern mit Abfrage des Schweregrads, des Zeitpunkt des Auftretens und der Dauer der Symptome

Ergebnisse des Fragebogens bei jungen, gesunden Probanden

- Anzahl: 55 Verum- und 56 Placebostimulationsdurchläufe
- mindestens **1 Symptom in 82,88%** der Anwendungen angegeben
- durchschnittlich **2,12** Symptome pro Studiendurchlauf
- häufigste Symptome: **Kribbelgefühl, Müdigkeit, Konzentrationsveränderungen**
- Symptome insgesamt **nicht häufiger oder schwerer bei taVNS als bei Placebo**



Ausschnitt der Symptomliste des entwickelten Fragebogens

Liste der Symptome	Symptom vorhanden n? Ja oder nein Wenn ja	Schweregrad 1, 2 oder 3 1= mild 2= mittel / moderat 3= schwer	Startzeitpunkt 0, 1, 2 oder 3 0= Beginn 1= Mitte 2= Ende 3= nach dem Studiendurchlauf	Nach Ende Studien-durchlauf 0 oder 1 0= Symptom weiterhin vorhanden 1= Symptom weg	Gesamtdauer des Symptoms 0, 1, 2, 3 oder 4 0= unter 10min 1= 11-25min 2= 26-49min 3= 50min (Anfang bis Ende) 4= nur bei elektrischer Stimulation	Vermutlicher Grund 0, 1, 2 oder 3 0= Studiensettingteilnahme 1= die Stimulation 2= Vorerkrankung / Symptom bekannt 3= zufällig ohne erkennbaren Grund	Symptom stark beeinträchtigend während Studien? Ja oder nein
Nackenschmerzen	Nein Ja	1 2 3	0 1 2 3	0 1	0 1 2 3 4	0 1 2 3	Ja Nein
Brustschmerzen	Nein Ja	1 2 3	0 1 2 3	0 1	0 1 2 3 4	0 1 2 3	Ja Nein
Stimmstörung / Heiserkeit	Nein Ja	1 2 3	0 1 2 3	0 1	0 1 2 3 4	0 1 2 3	Ja Nein
Ohrbeschwerden (Völlegefühl, Druck)	Nein Ja	1 2 3	0 1 2 3	0 1	0 1 2 3 4	0 1 2 3	Ja Nein
Tinnitus / Ohrgeräusch	Nein Ja	1 2 3	0 1 2 3	0 1	0 1 2 3 4	0 1 2 3	Ja Nein
Übelkeit	Nein Ja	1 2 3	0 1 2 3	0 1	0 1 2 3 4	0 1 2 3	Ja Nein

Fragebogen zu unerwünschten Wirkungen. Wenn eines der 24 spezifisch abgefragten Symptome bejaht wird, werden weitere Informationen zu dem Symptom anhand von Skalen gewonnen.

Schlussfolgerungen

- aktuelle Zunahme des **Forschungsinteresses** an der taVNS als Neuromodulationsmethode
- bislang sind unerwünschte Ereignisse der taVNS ein **wenig dokumentiertes und erforschtes Forschungsfeld**

gemäß der Übersichtsarbeit ist die Verwendung eines **Fragebogen** eine geeignete Methode zur **systematischen Erfassung** von unerwünschten Wirkungen, da Symptome detailliert, standardisiert und umfangreich detektiert werden

- bei der ersten Anwendung des Fragebogens lagen keine auffälligen Unterschiede zwischen Placebo- und der Vagusnervstimulation vor

häufige Anwendung des Fragebogens ermöglicht **zukünftig Vergleichbarkeit von Ergebnissen** verschiedener Studiensettings und -populationen und trägt zur **Maximierung von Sicherheitsaspekten** bei

Ausblick

- Anwendung des Fragebogens an **weiteren Studienpopulationen**
- **Digitalisierung** des Fragebogens
- Erstellung einer **Empfehlung für die Auswertung** des Fragebogens

- [1] Fornai, F., et al. (2011). "The role of locus coeruleus in the antiepileptic activity induced by vagus nerve stimulation." Eur J Neurosci 33(12): 2169-2178.
- [2] Benarroch, E. E. (2018). "Locus coeruleus." Cell Tissue Res 373(1): 221-232.
- Abbildungen: <https://app.biorender.com/biorender-templates> (Stand: 31.08.2023)