

# Kronisk intermitterende stimulering av nervus vagus – en ny behandlingsform ved epilepsi

Kronisk intermitterende stimulering av nervus vagus er en ny ikke-farmakologisk behandling av pasienter med vanskelig kontrollerbar epilepsi. Behandlingen, som ble introdusert i USA i 1988, er basert på dyreeksperimenter som viste at elektrisk stimulering av vagusnerven kunne forebygge eller redusere frekvens og varighet av epileptiske anfall.

Ved Rikshospitalet er det siden juni 1993 implantert vagusstimulator hos i alt 47 behandlingsresistente pasienter. Det er benyttet Neuro-Cybernetic Prosthesis-systemet fra Cyberonics, som består av en programmerbar, batteridrevet pulsgenerator, en bipolar nerve-stimuleringsledning, en programmeringsenhet med ledsagende programvare og en bærbar magnet. Alle pasientene hadde en langvarig, alvorlig epilepsi med høy anfallsfrekvens, 36 av pasientene (77 %) hadde daglige anfall. Majoriteten (89 %) hadde lokalisasjonsrelatert epilepsi. Gjennomsnittsalderen var 34,4 år (12–70 år), oppfølgingstiden gjennomsnittlig 2,7 år (0,4–6,5 år).

16 pasienter (34 %) hadde god effekt av behandlingen, definert som > 50 % anfallsreduksjon. Ingen ble helt anfallsfri. 20 pasienter (43 %) fikk ingen reduksjon av anfallsfrekvensen. 24 av pasientene (51 %) angav å ha hatt nytte av magneten. Stimuleringen så ut til å ha gunstig innvirkning på flere anfallsformer, men effekten var best ved sekundært generaliserte tonisk-kloniske anfall. 36 pasienter (77 %) angav å ha bivirkninger, hovedsakelig i tilslutning til stimuleringen, i form av heshet, hosting og kribling i halsen. Hos 14 av pasientene (30 %) er stimulatoren blitt eksplantert, hovedsakelig på grunn av manglende effekt.

Tatt i betraktning at behandlingen er gjennomført på den mest refraktære gruppen av epilepsipopulasjonen, er resultatene lovende. De overensstemmer godt med resultatene fra andre studier. Hvilken plass vagusstimulering vil få i den fremtidige epilepsibehandling er uavklart. Mange ubesvarte spørsmål gjenstår, f.eks. hva er virkningsmekanismene og hvilke pasientgrupper er særlig egnet for denne behandlingsformen?

**Karl O. Nakken**  
karl.otto.nakken@epilepsy.no

**Olaf Henriksen**  
Statens senter for epilepsi  
G.F. Henriksens vei 23  
1337 Sandvika

**Geir K. Røste**  
Nevrokirurgisk avdeling  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

**Rasmus Lossius**  
Statens senter for epilepsi  
G.F. Henriksens vei 23  
1337 Sandvika

20–30 % av epilepsipopulasjonen har anfall som ikke lar seg kontrollere med medikamenter (1), og for disse pasientene kan epilepsikirurgi være et behandlingsalternativ. Etter preoperativ utredning kan imidlertid bare 30–50 % av disse tilbys operasjon (2). For de resterende, og for dem som ikke oppnår anfallskontroll gjennom operativ behandling, kan kronisk intermitterende stimulering av nervus vagus være en mulighet.

Det er en gammel klinisk erfaring at det er mulig å stoppe utviklingen av epileptiske anfall ved at man i aurfasen «avleder de epileptiske cellene» ved å sende sensoriske impulser inn i hjernen. Eksempelvis har flere epilepsipasienter selv oppdaget at de kan stoppe utviklingen av anfall ved å presse en negl hardt mot filtrum, klype seg hardt i armen, konsentrere seg sterkt om noe eller begynne med en eller annen aktivitet. Dette var bakgrunnen for at man startet med å stimulere perifere nerver hos forsøksdyr for å se om dette kunne stoppe utviklingen av epileptiske anfall. Vagusnerven ble valgt først og fremst fordi den, i motsetning til somatiske nerver, ikke er smerteførende (3). Den venstre nerven ble valgt fordi denne innerverer hjertekamrene. Den gir derfor, ved stimulering, mindre tendens til kardioarytmier enn den høyre, som innerverer forkamrene (4). Nerven inneholder rundt 80 % viscerale afferente fibrer (5), og ved stimulering av disse spres impulsene til store områder av hjernen gjennom nucleus tractus solitarius.

Vagusstimulering viste seg å forebygge eller stoppe elektrisk og kjemisk induserte anfall hos katter (6), hunder (7), rotter (8) og aper (9). Oppmuntret av resultatene fra disse dyreforsøkene tok den amerikanske epileptologen Kiffin Penry initiativ til å få implantert den første vagusstimulatoren hos et menneske i november 1988 (10). Per i dag

Nakken KO, Henriksen O, Røste GK, Lossius R.

**Chronic intermittent vagal nerve stimulation.**

**A new therapeutic approach in epilepsy.**

*Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1582–5.*

**Background.** Vagal nerve stimulation is a new non-pharmacological therapy for patients with refractory epilepsy. Introduced in USA in 1988, the treatment is based on animal experiments demonstrating that intermittent stimulation of the vagal nerve could prevent or reduce the frequency and/or duration of seizures.

**Material and methods.** At the National Hospital in Norway, 47 therapy-resistant patients have had a vagal nerve stimulator implanted since June 1993. We have used the Neuro-Cybernetic Prosthesis system from Cyberonics, consisting of a programmable pulse generator, a bipolar vagal nerve stimulator lead, a programming wand with accompanying software, and a hand-held magnet. The mean age of the population was 34.4 years (12–70 years). All had a long-standing epilepsy with frequent seizures, 36 (77%) had seizures every day. The majority (89%) had localization-related epilepsy. Mean follow-up time was 2.7 years (0.4–6.5 years).

**Results.** 16 patients (34%) responded to the treatment with > 50% reduction in seizure frequency. No one, however, became seizure free. 20 patients (43%) had no seizure reduction. 24 of the patients (51%) benefited from extra stimulation triggered by the magnet. The stimulation affected several types of seizures; most often a reduction in frequency of secondary generalised tonic-clonic seizures was noted. Hoarseness, coughing and a tingling sensation in the throat were the most frequently reported side effects occurring during stimulation. The patients tended to habituate to these side effects. In 14 patients (30%), the device has been explanted, mostly due to lack of efficacy.

**Interpretation.** Considering the fact that this patient group belongs to the most refractory part of the epilepsy population, the results are regarded as promising and they are in keeping with results from other studies. However, the role of vagal nerve stimulation in the future treatment of epilepsy is still not settled. Several questions remain unanswered, e.g. what are the exact mechanisms of action behind the seizure reducing effect, and which patients are most suitable for this treatment?

har ca. 10 000 pasienter med epilepsi, hovedsakelig i Europa og USA, fått operert inn vagusstimulator. I juni 1993 fikk den første norske epilepsipasienten implantert vagusstimulator ved Nevrokirurgisk avdeling ved Rikshospitalet i regi av overlege Eivinn Hauglie-Hanssen.

Virkningsmekanismene bak den anfallsreduserende effekten av kronisk intermitterende vagusstimulering er ikke klarlagt. Flere teorier har vært lansert. Kanskje kan slik stimulering påvirke oppmerksomheten gjen-

nom en uspesifikk aktivisering av retikulærsubstansen, eller den utøver sin virkning ved å påvirke monoaminerge, GABA-erge og glutaminerge nevroner (11).

Hensikten med denne åpne, ukontrollerte, retrospektive studien var å undersøke behandlingseffekt og bivirkninger hos pasienter som fra juni 1993 har fått implantert vagusstimulator ved Nevrokirurgisk avdeling ved Rikshospitalet etter preoperativ utredning ved Statens senter for epilepsi.

### Pasienter

I perioden medio 1993 til ultimo 1999 har i alt 47 pasienter fått implantert vagusstimulator ved Nevrokirurgisk avdeling ved Rikshospitalet. Kliniske data fremgår av tabell 1. Statens senter for epilepsi mottar hovedsakelig pasienter med en vanskelig kontrollerbar epilepsi. Subpopulasjonen som har fått vagusstimulator, hører til de aller mest refraktære pasientene, hvor verken medikamenter (gjennomsnittlig antall forsøkte antiepileptika var 9,5) eller kirurgi (12 pasienter var operert) hadde bedret anfallssituasjonen. 18 av pasientene (38%) hadde symptomatisk lokalisasjonsrelatert epilepsi, en epilepsiform som erfaringsmessig er vanskelig å behandle. Åtte av pasientene (17%) var mentalt retardert, hvorav tre hadde Lennox-Gastauts syndrom. Også hos denne pasientgruppen er det erfaringsmessig svært vanskelig å oppnå anfallskontroll. Av de 42 med lokalisasjonsrelatert epilepsi hadde i alt 32 enkle og/eller komplekse partielle anfall med sekundær generalisering.

Epilepsiens alvorlighetsgrad illustreres ytterligere ved at 36 pasienter (77%) hadde daglige anfall til tross for at de i gjennomsnitt brukte 2,45 antiepileptika. De pasientene som ikke var operert for epilepsi (35 pasienter), var alle blitt utredet for epilepsikirurgi, men ikke funnet egnet på grunn av bi- eller multifokal epileptogen aktivitet i EEG.

### Metode

#### Apparaturen

Pasientene har fått implantert vagusstimulator av typen NCP-system (Neuro-Cybernetic Prosthesis, Cyberonics) (12). Denne består av en batteridrevet pulsgenerator (vekt 65 mg, diameter 55 mm), en bipolar vagusnervestimuleringsledning, en programmeringsenhet med ledsagende programvare og en bærbar magnet (fig 1). Ved hjelp av en computer kan programmeringsenheten kom-

**Tabell 1** Pasienter som har fått implantert vagusstimulator. Kliniske data (n = 47)

Gjennomsnittlig varighet av epilepsien	25,3 år (6–68 år)
Årsak til epilepsien	
Ukjent	26 (55%)
Kjent	21 (45%)
Sentralnervøs infeksjon	7
Kortikal dysplasi	4
Cerebrovaskulært insult	3
Sentralnervøst traume	3
Sentralnervøs fødselsskade	3
Arteriovenøs malformasjon	1
Epilepsisyndrom	
Lokalisasjonsrelatert	42
Symptomatisk	18
Kryptogen	24
Generalisert	5
Symptomatisk	3 (2 med Lennox-Gastauts syndrom)
Kryptogen	1 (Lennox-Gastauts syndrom)
Idiopatisk	1 (juvenil myoklon epilepsi)
Anfallsfrekvens i basisperioden	
Ukentlige anfall	47 (100%)
Daglige anfall	36 (77%)
Gjennomgått status epilepticus	17 (36%)
Gjennomsnittlig antall antiepileptika forsøkt	9,53 (6–13)
Gjennomsnittlig antall antiepileptika i bruk i basisperioden	2,45 (1–5)
Gjennomgått epilepsikirurgi	12 (26%) (13 operasjoner)
Temporallappsreseksjoner	9
Ekstratemporale reseksjoner	2
Multippel subpial transseksjon	1
Hemisfærotomi	1
Mental retardasjon (mild og moderat)	8 (17%)
Permanent nevrologisk sekvele	12 (26%)

munisere med generatoren via radiofrekvenssignaler. Legen kan dermed bestemme følgende stimuleringsvariabler: strømstyrke (0,25–4 mA i 0,25 mA trinn), stimuleringsfrekvens (1–145 Hz), pulsbredde (130–1000 millisekunder), stimuleringsstid (7–270 sekunder) og pausen mellom stimuleringene (0,2–180 minutter). På liknende måte kan man programmere impulsene fra den bærbare magneten.

Ved kliniske kontroller er det mulig for legen å kontrollere den gjenværende batteritiden, som for dagens batterier varer gjennomsnittlig 4–5 år om utstyret fungerer som programmert.

#### Kirurgisk prosedyre

Operasjonen, som varer en til to timer, finner sted i full narkose for å unngå at et eventuelt peroperativt anfall vanskeliggjør implantasjonen. Inngangen på halsen svarer til prosedyren ved en carotisendarterektomi. Man går inn medialt for venstre sternocleidomastoideus, og n. vagus identifiseres i carotisskjeden mellom arteria carotis og vena jugularis nedenfor carotisbifurkaturen. 3 cm av nerven friprepareres og mobiliseres, og to strømførende og en forankrende kveil i enden av stimulerings Elektroden vikles rundt nerven. Et annet snitt legges i øvre del av venstre bryst, ca. 3 cm under midtre del av clavícula. Her legges generatoren i en

subkutan lomme og festes til pectoralfascien med en sutur. Ledningen fra venstre vagusnerve føres i en subkutan tunnel fra halsen til brystet, hvor den kobles til generatoren. Før begge incisjoner lukkes, gjøres en diagnostisk test for å undersøke om systemet fungerer (13).

Etter ett til to døgn ved Rikshospitalet overføres pasientene til Statens senter for epilepsi, hvor systemet aktiveres sju til ti døgn etter implantasjonen. Stimulatoren blir i de påfølgende ukene innstilt individuelt, avhengig av pasientens toleranse. Som oftest blir det valgt en strømstyrke på 0,25–1,25 mA, en pulsbredde på 500 millisekunder, en signalfrekvens på 30 Hz og en stimuleringsstid på 30 sekunder og en pause mellom stimuleringene på fem minutter. Strømstyrken som utløses når pasient eller pårørende benytter magneten, blir som oftest satt til 0,25–0,5 mA høyere enn basisstyrken og med en stimuleringsstid på 60 sekunder.

#### Klinisk oppfølging

De tre månedene forut for implantasjonen utgjorde basisperioden. Alle pasientene eller deres pårørende ble instruert i å føre anfallskalender. Etter utskrivningen fra Statens senter for epilepsi, ca. to uker etter implantasjonen, ble alle pasientene innkalt til polikliniske kontroller, den første tiden med korte intervaller (dager – uker), etter hvert med lengre intervaller (3–6 måneder) mellom kontrollene. Ved hver polikliniske kontroll ble pasientene dels undersøkt av nevrofysiolog og dels av sin faste lege ved Statens senter for epilepsi. Anfallstyper, anfallsvarighet og anfallsfrekvens samt bivirkninger ble evaluert og dokumentert. Stimulatoren ble eventuelt justert på bakgrunn av disse parametrene.

Hvis anfallssituasjonen ikke var bedret etter ca. 1½ år, til tross for stimulering opp til tålegrensen, ble stimulatoren omprogrammert til hyppigere stimuleringer, dvs. sju sekunders stimuleringsperioder med 14 sekunders pauser imellom.

Viktigste effektparameter var anfallsfrekvensen, som ble sammenliknet med pasientenes anfallsfrekvens i basisperioden. Ved to anledninger (april 1997 og januar 2000) ble pasientene bedt om å besvare et spørreskjema. Hensikten med dette var å få pasientens eller de pårørendes vurdering av stimulatorenns effekt på anfallsparametere, eventuelle bivirkninger, endring av livskvalitetsparametere og om de, med den erfaring de hadde gjort, ville ha valgt vagusstimulator på nytt.

## Resultater

Gjennomsnittlig behandlingstid med vagusstimulator var 2,7 år (0,4–6,5 år). Ingen er blitt varig anfallsfri, men 16 pasienter fikk en anfallsreduksjon på > 50%. Dvs. at 34% av denne pasientpopulasjonen hadde effekt av behandlingen, her definert som > 50% anfallsreduksjon. Alle 16 som hadde effekt av behandlingen, hadde lokalisasjonsrelatert epilepsi, og blant disse var kryptogene og symptomatiske former nokså likelig fordelt. Pasientene med Lennox-Gastauts syndrom eller juvenil myoklon epilepsi hadde bare beskjeden eller ingen effekt av behandlingen. I alt 20 pasienter (43%) hadde ingen effekt av behandlingen. Ingen ble verre.

24 av pasientene (51%) angav å ha hatt nytte av magneten. Av disse var det ti som hadde > 50% anfallsreduksjon. Ingen hadde nytte av å bytte til hyppigere stimuleringsperioder.

Blant de pasientene som hadde effekt av behandlingen, angav de fleste at de i tillegg til færre anfall også hadde fått en reduksjon i anfallenes varighet, og at de kom fortere til hektene postiktalt. Fire av pasientene oppgav at de hadde opplevd færre fall og dermed færre skader, og tre pasienter anførte at de hadde fått færre anfall med urinavgang. Seks pasienter angav at de hadde fått et mindre behov for benzodiazepiner.

Vagusstimuleringen hadde virkning på flere anfallstyper, men mange av pasientene med bedret anfallskontroll hadde spesielt færre sekundært generaliserte tonisk-kloniske anfall. Noen hevdet at enkle partielle anfall ikke så lett som før utviklet seg til komplekse partielle anfall.

Fire av pasientene som ikke fikk endret anfallsfrekvens, angav å ha fått lettere og mer kortvarige symptomer, både iktalt og postiktalt.

Bivirkninger av vagusstimuleringen fremgår av tabell 2. 11 pasienter (23%) hadde ingen bivirkninger. De resterende 36 pasientene angav bivirkninger i tilslutning til stimuleringen, vesentlig i form av heshet, kremting, hoste eller kribling i halsen. De fleste av pasientene syntes disse bivirkning-



**Figur 1** Vagusstimulering med Neuro-Cybernetic Prosthesis-systemet

gene var lite sjenerende, i hvert fall etter en tid, og det så ut til å skje en habituering.

14 av pasientene (30%) har fått fjernet stimulatoren etter gjennomsnittlig 2,2 år (0,4–4,3 år), og grunnene til dette er anført i tabell 3.

Tre av pasientene er døde, men dødsfallene hadde ingen sikker relasjon til den aktuelle behandlingen.

Parallelt med en anfallsreduksjon angav

11 av dem som hadde effekt av behandlingen å ha fått bedre livskvalitet i form av bedre kognitive evner, økt velvære, bedre humør, de var mer våkne og opplagte. Flere av disse angav at de hadde færre sykedager og sykehusinnleggelses. Også to av pasientene som ikke fikk endret anfallsfrekvens, angav å ha fått en bedre livskvalitet.

På spørsmål om de ville valgt inngrepet på nytt svarte 18 pasienter (38%) ja. De fleste av disse hadde effekt av behandlingen, men tre ville, til tross for den anfallsreduserende effekten, ikke valgt ny implantasjon.

## Diskusjon

Effekt og toleranse av vagusstimulering er beskrevet i flere studier, men mange har begrenset verdi pga. relativt få pasienter og kort oppfølgingstid (14–21). Som i vår studie er de fleste av disse studiene basert på medikamentelt og kirurgisk behandlingsrefraktære pasienter med lokalisasjonsrelaterte epilepsier. Studiene viser at omtrent en tredel av pasientene har > 50% reduksjon av anfallsfrekvensen, ca. en tredel har 30–50% anfallsreduksjon, mens den siste tredelen har liten eller ingen effekt (15, 22). Dette er i god overensstemmelse med resultatene fra vår studie, selv om antall pasienter som ikke hadde effekt av behandlingen, var noe høyere i vår studie (43%). I motsetning til resultatene fra andre studier opplevde tre av våre pasienter en initial effekt som fortok seg i løpet av tre til ni måneder. Blant dem som hadde behandlingseffekt, kom denne etter svært varierende tidsintervall fra implantasjonen (to uker – 1,5 år). I likhet med resultatene fra andre studier fikk fire av pasientene i vår studie en gradvis bedre effekt med tiden (23, 24). Ifølge Uthman og medarbeidere (15) kan pasienter som har effekt av behandlingen, deles i tre grupper: De som får raskt innsettende effekt, de hvor effekten kommer gradvis over tid, og de som ikke får effekt.

Selv om vårt materiale er lite og uten kontrollgruppe, viser våre foreløpige erfaringer med vagusstimulering at pasienter med enkle eller komplekse partielle anfall med sekundær generalisering har best effekt. Særlig egnet er pasienter med enkle partielle anfall (aura), som gjør det mulig for pasient eller pårørende å få utløst en ekstra stimulering ved bruk av magneten.

At bivirkningene som våre pasienter opplevde i tilslutning til stimuleringen var nokså beskjedne, og hadde tendens til å forta seg med tiden, er helt overensstemmende med andres erfaringer (15). Likevel opplevde tre av våre pasienter såpass sjenerende bivirkninger at de ønsket eksplantasjon. Man ville kanskje ventet at kronisk intermitterende stimulering av vagusnerven ville påvirke viscerale funksjoner, men det er ikke funnet vedvarende forstyrrelser av mage-tarm-, hjerte- eller lungefunksjoner hos pasienter med vagusstimulator (3).

Hvilken plass kronisk intermitterende va-

**Tabell 2** Frekvens og type bivirkninger ved vagusstimulering (n = 36)

	Pasienter
36 av de 47 pasientene rapporterte om bivirkninger	
Heshet under stimuleringen	30
Ubehag i halsen eller venstre kjeveparti under stimuleringen	11
Kremting, hosting, kribling i halsen under stimuleringen	9
Kvelningsfølelse under stimuleringen	5
Kortpusthet under stimuleringen	2
Søvnproblemer, snorkelyder under søvn	2
Krampeliknende magesmerter	1
Lokale brystmerter	1
Menstruasjonsforstyrrelser	1
Øsofagitt	1

gusstimulering vil få i den fremtidige epilepsibehandling er uavklart. De initiale kostnader er relativt høye (ca. kr 100 000). Dette svarer til ca. fem års forbruk av et av de nye antiepileptika. Vagusstimulering har flere fordeler i forhold til antiepileptika: Det gir ikke sentralnervøse eller idiosynkratiske bivirkninger, det er ikke nødvendig med regelmessige blodprøver, det er intet etterlevelsesproblem og bruk av magneten kan gi pasienten en følelse av å ha kontroll over sykdommen. Hvis målet med all epilepsibehandling er anfallsfrihet, er imidlertid effekten av vagusstimulering skuffende. Effekten er langt dårligere enn det som oppnås ved resektiv epilepsikirurgi, hvor 80% av pasientene totalt sett blir anfallsfrie (25). Effekten kan sammenliknes med den enkelte nye antiepileptika har gitt på en liknende populasjon (26, 27). Fortsatt er det problematisk å identifisere pasienter der effekt av vagusstimulering kan forventes. Det er også uavklart hvorvidt man kan oppnå en synergieffekt med enkelte antiepileptika. Batteriskifte etter 4–5 år er en ulempe, men på siste generasjon vagustimulator angis batteriene å vare 8–9 år (A. Fischer, personlig meddelelse).

Effekten av ethvert tiltak mot epilepsi er vanskelig å vurdere på grunn av lidelsens naturlige svingninger. Ved intermitterende vagusstimulering må man sannsynligvis regne med en betydelig placeboeffekt. I flere kliniske studier er det dessuten et problem at den antiepileptiske medikasjon, som primært forsøkes holdt konstant, av forskjellige grunner må justeres. I vår studie hadde 19 pasienter (40%) justert noe på medikasjonen i forhold til i basisperioden, men de fleste (16 pasienter) av disse tilhørte gruppen som ikke hadde effekt av behandlingen. Selvførte anfallskalendere kan også representere en feilkilde, men denne ansees som liten i vår studie, ettersom pasientene var sine egne kontrollpersoner.

Intermitterende stimulering av n. vagus er nettopp godkjent i USA som behandlingsform ved terapieresistente depresjoner, og er under utprøving mot fedme og Alzheimers sykdom (A. Fischer, personlig meddelelse). Stimulatoren påvirkes ikke av mobiltelefoner og utgjør intet problem ved magnettomografiske undersøkelser (11).

### Konklusjon

Kronisk intermitterende vagusstimulering fremstår som et relativt lovende og veltolerert behandlingalternativ hos den mest tera-

**Tabell 3** Årsaker til at pasienter fikk fjernet vagusstimulatoren (n = 14)

Pasienter	
Hos 14 av de 47 pasientene er stimulatoren blitt eksplantert	
Manglende effekt	10
Sjenerende bivirkninger	3
Kabelbrudd	3
Infeksjon rundt stimulatoren	1

piresistente gruppen av epilepsipopulasjonen. Kanskje kan dette være starten på en ny, ikke-farmakologisk æra i epilepsibehandlingen? Fortsatt gjenstår imidlertid mange ubesvarte spørsmål. De eksakte virkningsmekanismer er ikke klarlagt, og ennå vet vi lite om hvilke anfallstyper og epilepsisyndromer behandlingen er særlig egnet ved.

Vi takker forskningssjef Svein I. Johannessen for verdifulle kommentarer og Kari Mette Lillestølen for velvillig sekretærhjelp.

### Litteratur

- Goodridge DMG, Shorvon SD. Epileptic seizures in a population of 6 000. II. Treatment and prognosis. *BMJ* 1983; 287: 645–7.
- Boon P, Calliauw L, De Reuck J, Hoksbergen I, Achten E, Thiery E et al. Clinical and neurophysiological correlations in patients with refractory partial seizures and intracranial structural lesions. *Acta Neurochirurgica* 1994; 128: 68–83.
- McLachlan RS. Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia* 1993; 34: 918–23.
- Schachter SC, Saper CB. Progress in epilepsy research: vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 677–86.
- Foley JO, DuBois F. Quantitative studies of the vagus nerve in the cat. I. The ratio of sensory and motor fibers. *J Comp Neurol* 1937; 67: 49–97.
- Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1952; 4: 357.
- Zabara J. Time course of seizure control of brief, repetitive stimuli. *Epilepsia* 1985; 26: 518.
- Woodbury SM, Woodbury JW. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* 1990; 31 (suppl 2): S7–19.
- Lockard JS, Congdon WC, DuCharme LL. Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. *Epilepsia* 1990; 31 (suppl 2): S20–6.
- Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990; 31 (suppl 2): S40–3.

- Schachter SC, Schmidt D. Vagus nerve stimulation. London: Martin Dunitz, 2001.
- Terry RS, Tarver WB, Zabara J. The implantable neurocybernetic prosthesis system. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14: 86–93.
- Reid SA. Surgical technique for implantation of the neurocybernetic prosthesis. *Epilepsia* 1990; 31 (suppl 2): S38–9.
- Wilder BJ, Uthman BM, Hammond EJ. Vagal stimulation for control of complex partial seizures in medically refractory epileptic patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14: 108–15.
- Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, Dean C, Ramsay RE, Reid SA et al. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology* 1993; 43: 1338–45.
- The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995; 45: 224–30.
- Murphy JV, Hornig G, Schallert G. Left vagal nerve stimulation in children with refractory epilepsy. Preliminary observations. *Arch Neurol* 1995; 52: 886–9.
- Patwardhan RV, Stong B, Bebin M, Mathisen J, Grabb PA. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *Neurosurgery* 2000; 47: 1353–8.
- Murphy JV, Hornig G. Chronic intermittent stimulation of the left vagal nerve in nine children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1998; 39 (suppl 6): 169.
- Salinsky MC, Uthman BM, Ristanovic RK, Wernicke JF, Tarver WB. Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures. Results of a 1-year open extension trial. *Arch Neurol* 1996; 53: 1176–80.
- Labar D, Nikolov B, Tarver B, Frazer R. Vagus nerve stimulation for symptomatic generalized epilepsy: a pilot study. *Epilepsia* 1998; 39: 201–5.
- Ben-Menachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures. I: A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994; 35: 616–26.
- George R, Salinsky M, Kuzniecky R, Rosenfeld W, Bergen D, Tarver WB et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 3. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. *Epilepsia* 1994; 35: 637–43.
- 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.
- Engel J jr., Wieser H-G, Spencer D. Overview: surgical therapy. I: Engel J jr., Pedley TA, red. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
- Bauer G, Bechinger D, Castell M, Deisenhammer E, Egli M, Klingler D et al. Gapapentin in the treatment of drug-resistant epileptic patients. *Adv Epileptol* 1989; 17: 219.
- Brodie MJ. Lamotrigine. *Lancet* 1992; 339: 1397–400.

○