

4. Loucks AB, Thuma JR. Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:297-311.
5. Bembien DA, Buchanan TD, Bembien MG et al. Influence of type of mechanical loading, menstrual status and training season on bone density in young women athletes. *J Strength Cond Res* 2004;18:220-26.
6. Helge EW. Høj prævalens af spiseforstyrrelser i eliteidræt. *Ugeskr Læger* 2001;163:3473.
7. Horvath PJ, Eagen CK, Ryer-Calvin D et al. The effects of varying dietary fat on the nutrient intake in male and female runners. *J Am Coll Nutr* 2000;19:42-51.
8. Horvath PJ, Eagen CK, Fisher NM et al. The effects of varying dietary fat on performance and metabolism in trained male and female runners. *J Am Coll Nutr* 2000;19:52-60.
9. Gerlach KE, Burton HW, Dorn JM et al. Fat intake and injury in female runners. *J Int Soc Sports Nutr* 2008;5:1-8.
10. Hubert P, King NA, Blundell JE. Uncoupling the effects of energy expenditure and energy intake: appetite response to short-term energy deficit induced by meal omission and physical activity. *Appetite* 1998;31:9-19.
11. Di Carlo C, Palomba S, De Fazio M et al. Hypogonadotropic hypogonadotropism in obese women after biliopancreatic diversion. *Fertil Steril* 1999;72:905-9.
12. Hilton LK, Loucks AB. Low energy availability, not exercise stress, suppresses the diurnal rhythm of leptin in healthy young women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:43-9.
13. Loucks AB. Introduction to menstrual disturbances in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1551-2.
14. De Souza MJ, Miller BE, Loucks AB et al. High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle-stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4220-32.
15. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974;185:949-51.
16. Drinkwater BL, Nilson K, Chesnut CH 3rd et al. Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. *N Engl J Med* 1984;311:277-81.
17. Loucks AB. Energy availability, not body fatness, regulates reproductive function in women. *Exerc Sport Sci Rev* 2003;31:144-8.
18. Loucks AB, Verdun M, Heath EM. Low energy availability, not stress of exercise, alters LH pulsatility in exercising women. *J Appl Physiol* 1998;84:37-46.
19. Williams NI, Helmreich DL, Parfitt DB et al. Evidence for causal role of low energy availability in the induction of menstrual cycle disturbances during strenuous exercise training. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5184-93.
20. Zanker CL, Swaine IL. Relation between bone turnover, oestradiol, and energy balance in women distance runners. *Br J Sports Med* 1998;32:167-71.
21. Khan AA, Hanley DA, Bilezikian JP et al. Standards for performing DXA in individuals with secondary causes of osteoporosis. *ISCD Canadian Standards. J Clin Densitom* 2006;9:47-57.
22. Grinspoon S, Thomas L, Miller K et al. Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2883-91.
23. Fredericson M, Kent K. Normalization of bone density in a previously amenorrheic runner with osteoporosis. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1481-6.
24. Carlson JL, Curtis M, Halpern-Felsher B. Clinician practices for the management of amenorrhea in the adolescent and young adult athlete. *J Adolesc Health* 2007;40:362-5.
25. Welt CK, Chan JL, Bullen J et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004;351:987-97.
26. Leslie WD, Adler RA, Fuleihan GEH et al. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD official positions. *J Clin Densitom* 2006;9:22-30.

## Behandling af epilepsi ved stimulation af nervus vagus

Christian Pilebæk Hansen, Per Sidenius, Jesper Gyllenborg, Peter Uldall, Jesper Erdal & Lars Kjærsgaard Hansen

### OVERSIGTSARTIKEL

### RESUME

Dansk Epilepsi Selskab

Epilepsi er en hyppig neurologisk lidelse, ved hvilken mellem en fjerdedel og en tredjedel af patienterne ikke opnår anfaldskontrol på medicinsk behandling. Hvis epilepsien er invaliderende, bør de udredes med henblik på operativ behandling. Viser det sig ikke muligt at gennemføre epilepsikirurgi, bør nervus vagus-stimulationsbehandling (VNS) tilbydes. VNS synes virksom ved alle epilepsityper og anfaldstyper. VNS tåles generelt fint, og der kan – foruden virkningen på epilepsien – være gunstig påvirkning af stemningslejet og livskvalitet. Væsentligt flere epilepsipatienter i Danmark bør tilbydes VNS-behandling.

Epilepsi er med en prævalens på 0,5-1% en hyppig neurologisk lidelse, som behandles med antiepileptika (AED). Flertallet af patienterne opnår anfaldsfrihed ved medicinsk behandling, men når en patient har prøvet behandling med tre eller flere relevante AED'er i passende doser og passende lang tid uden at opnå anfaldsfrihed, er patienten at betragte som medicinsk behandlingsrefraktær, idet sandsynligheden for at opnå anfaldsfrihed ved brug af yderligere AED'er er ringe. Chansen for anfalds-

frihed efter passende lang afprøvning i passende doser af to AED'er er i størrelsesordenen 2-5% ved anvendelse af et tredje AED [1]. Andre nyere studier med langtidsopfølgning af tilsyneladende medicinsk refraktære patienter har dog vist, at en ikke ubetydelig andel blev anfaldsfri [2]. De medicinske behandlingsrefraktære epilepsipatienter søges udredt med henblik på kirurgisk behandling af epilepsien, og hvis dette ikke er muligt, kommer to andre behandlingsmuligheder i betragtning, nemlig elektrisk stimulation af nervus vagus (VNS) og hos børn ketogen diætbehandling.

VNS kunne afbryde den epileptiske anfaldsaktivitet i en dyremodel for epilepsi [3, 4]. Venstre nervus vagus blev anvendt, fordi dens fibre overvejende er afferente. I 1987 blev firmaet Cyberonics, som producerer nervus vagus-stimulatorer, grundlagt, og i 1988 blev den første stimulator implanteret i et menneske med epilepsi [5]. Efter påvisning af virkningen af VNS i to dobbeltblindede undersøgelser med aktiv kontrol, blev VNS godkendt som behandling ved epilepsi i Europa i 1994 og i USA i 1997 [6, 7]. Den tekniske udvikling har medført mindre stimulatorer og

batterier med længere levetid, aktuelt mindst seks år på standardindstilling.

**Figur 1** viser, hvorledes nervus vagus-stimatoren, som er en batteridrevet pulsgenerator, er placeret subkutant til venstre på forsiden af thorax. En ledning fører op på siden af halsen, hvor den er fastgjort omkring nervus vagus.

Nervus vagus, tiende hjernenerve, er en stor nerve med mange afferente og efferente fibre. Effekten af VNS kan ikke henføres til en enkelt mekanisme, men må tilskrives påvirkning af afferente nervefibre, som medfører aktivitetsændringer i en række hjerneområder, herunder i det retikulære aktiveringssystem, centrale autonome baner, det limbiske system og diffust projicerende noradrenerge baner [8]. Detaljeret kendskab til virkningsmekanismerne haves ikke.

På verdensplan er der behandlet ca. 47.000 epilepsipatienter med VNS, heraf ca. 220 i Danmark. Bestyrelsen for Dansk Epilepsi Selskab (DES) besluttede i 2006 at gennemgå den videnskabelige litteratur om VNS som epilepsibehandling og fremkomme med anbefalinger vedrørende behandlingen. DES udpegede en arbejdsgruppe, som er forfatterne af nærværende oversigtsartikel. Nedenstående litteraturgennemgang er opbygget omkring relevante kliniske spørgsmål, og herefter følger DES' anbefalinger for behandling af epilepsi med VNS.

## MATERIALE OG METODER

Der er søgt litteratur i Pub Med på søgeprofilen »Vagus nerve stimulation AND epilepsy«. På forhånd opstillede arbejdsgruppen nedenstående kliniske spørgsmål og temaer, som er relevante for bedømmelsen af VNS som behandling ved epilepsi. Ved den seneste søgning i Pub Med 2009 fremkom 688 referencer, herunder et Cochrane-review [9]. Referencer, som beskæftiger sig med de anførte kliniske spørgsmål, er gennemgået, og en komplet referenceliste kan rekvireres fra forfatterne.

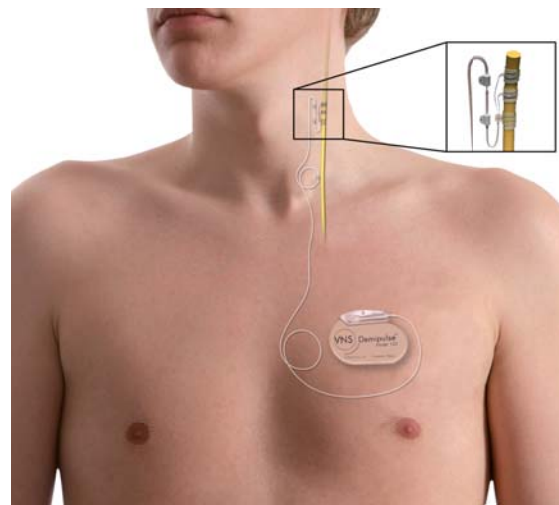
## LITTERATURGENNEMGANG

### Er der effekt af nervus vagus-stimulationsbehandling?

Ved udarbejdelsen af Cochrane-oversigten [9], som belyser effekten af VNS, blev litteraturen gennemgået for at finde dobbeltblindede, randomiserede og kontrollerede afprøvninger af VNS ved partiel epilepsi hos børn og voksne. Kun to studier viste sig at opfylde kriterierne [7, 10]. Konklusionerne i det eneste foreliggende Cochrane-review er således baseret på to undersøgelser af i alt 312 patienter i alderen 12-60 år. Alle patienter havde medicinsk behandlingsrefraktær, lokalisationsrelateret epilepsi, var i behandling med 0-3 samtidige AED'er og afprøvede VNS i

**FIGUR 1**

Nervus vagus-stimatoren er placeret subkutant til venstre på forsiden af thorax og ledningen omkring venstre nervus vagus. Billedet anvendes efter tilladelse fra Cyberonics.



minimum tre måneder. I begge undersøgelser blev elektrisk stimulation på lavt niveau (lav frekvens og lav strømstyrke) sammenlignet med højt stimulationsniveau (høj stimulationsfrekvens og høj strømstyrke). Det bemærkes, at effekten af VNS ikke er sammenlignet med placebo eller med antiepileptika. Som ved afprøvning af AED defineres en responder som en patient, der under behandlingen får en reduktion af anfaldsfrekvensen på mindst 50%. VNS med højt stimulationsniveau var signifikant bedre end VNS med lavt niveau, idet den samlede oddsratio for respondere var 1,93 (95% konfidensinterval: 1,1 til 3,3). Der var ikke signifikant forskel mellem de to grupper, hvad angik andelen af patienter, der opførte sig med VNS-behandling. De statistisk signifikante bivirkninger, der var forbundet med implantation af stimulatoren, var hæshed, hoste, smerte og paræstesi. De statistisk signifikante bivirkninger, der var forbundet med stimulation, var hæshed og dyspnø. På baggrund af dette Cochrane-review kan det konkluderes, at VNS er en virksom og veltolereret behandling af lokalisationsrelateret epilepsi. Bivirkningerne hæshed, hoste, smerte, paræstesi og dyspnø er forbundet med behandlingen, men synes at være milde, idet behandlingsophør sjældent forekommer. Typiske AED-bivirkninger fra centralnervesystemet som ataksi, svimmelhed, træthed, kvalme og sløvhed var ikke statistisk signifikant forbundet med VNS-behandling.

### Afhænger nervus vagus-stimulationseffekten af epilepsi- eller anfaldstype?

Dokumentationen for virkningen af VNS ved lokalisationsrelateret epilepsi består som anført navnlig af to randomiserede, kontrollerede undersøgelser. Der er

**BEHANDLING AF EPILEPSI VED STIMULATION AF NERVUS VAGUS**

Prævalensen af epilepsi er 0,5-1%.

Heraf er mellem en fjerdedel og en tredjedel medicinsk behandlingsrefraktære.

De ikke medicinske behandlingsmuligheder er epilepsikirurgi, nervus vagus-stimulator-behandling og ketogen diætbehandling.

Ca. 47.000 epilepsipatienter er blevet behandlet med nervus vagus-stimulator, heraf ca. 220 i Danmark.

Der er videnskabeligt holdepunkt for virkningen af nervus vagus-stimulator ved epilepsi.

også effekt af VNS ved generaliserede epilepsiformer, men her er evidensen svagere, idet der ikke foreligger randomiserede, kontrollerede undersøgelser. Effekten er af samme størrelsesorden ved generaliserede som ved fokale epilepsier. Hos patienter med generaliseret epilepsi fandtes, at den mediane reduktion i anfaldsfrekvensen var 46%, og at 46% af patienterne var respondere [11]. Virkningen af VNS på patienter med generaliserede krampeanfald har været sammenlignet med kallosotomi [12]. Der var 50% respondere med VNS, mens der var flere respondere på kallosotomi. Risikoen for komplikationer var større ved kallosotomi end ved VNS-behandling.

Der er holdepunkt for virkning af VNS ved absencer og andre generaliserede anfaldsformer som myoklonier, toniske anfald, atoniske anfald og kloniske anfald [13], samt ved generaliserede tonisk-kloniske krampeanfald. Der er virkning af VNS ved Landau-Kleffner-syndrom [14], progressiv myoklonus epilepsi [15], epilepsi ved hypotalamiske hamartomer [16], katastrofal epilepsi i den tidlige barndom [17], og Lennox-Gastaut syndrom [18, 19]. VNS synes således virksom ved alle epileptiske anfaldstyper og ved forskellige epileptiske syndromer.

**Effekten af nervus vagus-stimulation over tid**

Ved medicinsk behandling af epilepsi viser effekten sig almindeligvis i løbet af uger til få måneder. Derimod er det for VNS-behandling blevet observeret, at virkningen tiltager over tid. *Uthman et al* fandt i et observationstudium over 12 år, at den gennemsnitlige anfaldsfrekvens var faldet 26% efter et år, 30% efter fem år og 52% efter 12 år [20]. I en hel ny opgørelse [21] af patienter, som var behandlet i minimum fem år, steg responderraten tilsvarende. Efter de fem år var anfaldsfrekvensen gennemsnitligt faldet med 55,9%. I undersøgelser, hvor man har fulgt patienterne over længere tid, fandtes 5-10% af patienterne at blive helt anfaldsfri [21, 22]. Ved langtidsopfølgning af tilsyneladende medicinsk refraktære patienter, der ikke blev behandlet med VNS, har man dog også fundet, at en ikke ubetydelig andel blev anfaldsfri [2].

Langtidseffekten af VNS ved epilepsi er ikke undersøgt i randomiserede, kontrollerede undersøgelser.

Selv om VNS tilsyneladende kan anvendes ved ethvert tilfælde af behandlingsrefraktær epilepsi uanset syndromtype og anfaldstyper, får ikke alle patienter en reduktion af anfaldsfrekvensen, og indtil videre er det ikke muligt at forudsige den kliniske effekt ved VNS [22]. I undersøgelser, hvor behandlingen blev fulgt over længere tid, var 72,1% fortsat i behandling efter tre år, mens kun 43% responderede [23]. VNS er således en veltolereret behandling.

**Alder og intelligens**

Effekten af VNS ved epilepsi synes uafhængig af alder, idet der er holdepunkt for virkning ikke blot hos voksne personer, men tillige hos børn [24] og hos ældre voksne med epilepsi [25]. Fra randomiserede, kontrollerede undersøgelser af VNS er der dog indtil videre blot holdepunkt for effekt ved epilepsi i aldersgruppen 12-60 år [7, 10]. Det er vist, at personer med mental retardering kan have god effekt af VNS [26].

**Betydning af stimulationsparametre**

Ved VNS kan stimulationsparametrene varieres ved brug af computer. Det drejer sig om strømstyrken, pulsbredden, puls-frekvensen, stimulationsvarigheden og tiden uden stimulation. Strømstyrken øges trinvis, og almindeligvis er stimulatoren aktiv i 30 sekunder afløst af 3-5 minutters pause. Ved undersøgelse af stimulatorindstillingerens betydning fandtes en hurtig cyklus med syv sekunders aktivitet afløst af 12 sekunders pause at give bedre effekt end førstnævnte cyklus, men i øvrigt fandtes det ikke at være evidens for bestemte stimulatorindstillinger [27]. Ved randomiseret sammenligning af tre stimulationsindstillinger fandtes ingen forskel i virkning [28]. Der foreligger således ikke evidens for hvilke stimulatorindstillinger, der giver bedst effekt.

**Nervus vagus-stimulation kan afbryde anfald**

Virkningen af VNS som anfaldsforebyggende behandling kan suppleres med en akut behandlingsmulighed, som kan afbryde epileptiske anfald. Patient eller pårørende fører en magnet hen på huden over stimulatoren, der afgiver ekstra elektrisk stimulation, som hos en del kan medføre afbrydelse af anfaldet [29].

**Betalers nervus vagus-stimulationssbehandlingen sig?**

Behandling med VNS kræver en operation i generel anæstesi med implantation af udstyr, som koster ca. 100.000 kr. Ved undersøgelse af patienter i epilepsikirurgiudredning fandtes, at behandlingen af patienter, som kan opereres for epilepsien, koster betydeligt mindre end konservativ behandling [30].

Endvidere viste det sig, at de direkte medicinske omkostninger falder betydeligt for patienter ved behandling med VNS sammenlignet med fortsat konservativ behandling. Dette skyldes bl.a. et fald i forbruget af akutte hospitalsindlæggelser [31]. Ved *cost-utility*-analyse af VNS ved medicinsk behandlingsrefraktær epilepsi fandtes, at der ikke er stærke økonomiske argumenter imod VNS-implantation [32]. Omkostningerne i månederne efter VNS-implantation hos patienter med Lennox-Gastaut syndrom falder så betydeligt i forhold til månederne før, at tilbagebetalingstiden for behandlingen er 2,3 år [18].

#### Andre virkninger af nervus vagus-stimulation

En stor del af de vanskeligt behandlelige epilepsipatienter har depression. Systematisk undersøgelse af sådanne patienter har vist, at stemningslejet hæves under behandling med VNS [33]. Livskvaliteten er blevet undersøgt med skalaer, som sammenfatter patienternes vurdering af hukommelse, fysisk og psykisk velbefindende, energi og sociale begrænsninger. VNS-behandling er forbundet med en signifikant forbedring i den subjektivt bedømte livskvalitet [34]. Endvidere øges epilepsipatienters vigilans under VNS-behandling [35]. Ved behandling af børn med VNS er der observeret tilsvarende virkninger, som ikke korrelerede med virkningen på anfaldsfrekvensen [36]. VNS styrker muligvis hukommelsen [37]. Der er også nyere studier, som ikke viser bedring i kognitive test efter VNS [38].

VNS blev registreret til behandling af depression i 2004 i Europa og i 2005 i USA. På verdensplan har 3.600 patienter fået implanteret en VNS på indikationen depression, men i Danmark er der endnu ikke implanteret stimulatorer på denne indikation.

#### Magnetisk resonans-skanning og andre tekniske aspekter

Hvis epilepsipatienter med VNS får behov for magnetisk resonans (MR)-skanning af cerebrum, skal skanningen finde sted i en MR-skanner med lukket magnetspolesystem, og VNS skal være slukket under skanningen. MR-skanning af regionen med stimulatoren er udelukket, ligesom behandling med diatermi (kortbølge, mikrobølge, ultralyd) ikke kan finde sted [39]. VNS påvirkes ikke af almindeligt anvendt elektronisk udstyr inklusive mobiltelefoner, men i lufthavnes sikkerhedskontrol bør patienter have skriftlig dokumentation for deres VNS. Forud for evt. kremering af en afdød person med VNS skal stimulatoren fjernes.

#### ORGANISERING AF NERVUS VAGUS-STIMULATIONSBEHANDLINGEN I DANMARK

I Danmark foregår implantationen af stimulatorer på de neurokirurgiske afdelinger på Rigshospitalet og

Århus Sygehus. Der er opereret ca. 220 patienter i Danmark. Udredning til VNS finder sted på afdelinger, som er højt specialiserede i epilepsi, og i mange tilfælde involveres epilepsikirurgigruppen under Rigshospitalet og Epilepsihospitalet. Kontrollen finder for voksnes vedkommende sted på Epilepsihospitalet, Rigshospitalet, Århus Sygehus og Glostrup Hospital, mens samtlige børn med VNS følges på Epilepsihospitalet.

#### ANBEFALINGER

Efter ovenstående litteraturgennemgang anbefaler Dansk Epilepsi Selskab følgende vedrørende VNS ved epilepsi.

1. Ved fortsatte epileptiske anfald efter to års epilepsi og behandling med tre eller flere antiepileptika er der indikation for epilepsikirurgiudredning, hvis epilepsien medfører hyppige og invaliderende anfald. Hvis patienten ikke kan tilbydes epilepsikirurgi, eller patienten fravælger dette, bør VNS tilbydes.
2. For mindre børns vedkommende, under syv år, bør behandling med ketogen diæt forsøges inden evt. behandling med VNS, fordi diætbehandlingen ikke er invasiv, og det i løbet af få måneder afklares, om den har effekt. Af praktiske grunde er implantation af VNS på spædbørn vanskelig, men i øvrigt er der ingen aldersbegrænsninger ved VNS.
3. Mental retardering kontraindicerer ikke VNS-behandling, men der kan hos mentalt retarderede forekomme selvmutilerende adfærd, som kontraindicerer VNS-implantation.
4. Ved udredningen af patienter til VNS er det afgørende at undersøge muligheden for egentlig epilepsikirurgisk behandling. Patienterne skal derfor henvises til en afdeling med højt specialiseret funktion i epilepsi, så muligheden for epilepsikirurgi ikke overses. Det er ikke nødvendigt at involvere den nationale epilepsikirurgigruppe i alle sager, idet en del – navnlig ved generaliseret eller multifokal epilepsi – afklares på de højt specialiserede afdelinger. Den tidlige indstilling af VNS efter implantation skal også finde sted på en højt specialiseret afdeling.
5. Implantation af VNS bør kunne finde sted to til tre steder i Danmark.
6. Før VNS-behandling bør der foreligge en MR-skanning af cerebrum af høj kvalitet og et elektroencefalogram (EEG) – begge dele ikke væsentligt over et år gamle. EEG bør ideelt være suppleret med et ikkalt video-EEG, som indgår i den epilepsikirurgiske udredning.
7. Der er evidens for, at et højt stimulationsniveau er mere virksomt end et lavt stimulationsniveau, men herudover er der ikke evidens for at anbefale bestemte værdier af stimulationsparametrene.

8. Kontrollen af patienterne kræver ikke samme specialiseringsniveau som udredning til og tidlig indstilling af VNS, men det aktuelle antal patienter tilsiger en samling af patienterne på få behandlingssteder. I specialeplanen for neurologi er kontrol af VNS-patienter en regional opgave. Efter DES' opfattelse kan behovet for fem kontrolsteder for voksne VNS-patienter vise sig, hvis flere patienter får implanteret en VNS. Antallet af børn med VNS tilsiger at holde kontrollen af disse på 1-2 højtspecialiserede steder i landet.

9. Der er i Danmark 30.000-50.000 patienter med epilepsi, hvoraf mellem en fjerdedel og en tredjedel er svært behandlelige. VNS synes virksom ved alle anfaldstyper og alle epileptiske syndromer, men effekten hos den enkelte kan ikke forudsiges. Der er positiv indvirkning på stemningsleje og livskvalitet, og behandlingen tåles generelt fint. De direkte udgifter til behandlingen kan tjene sig ind i løbet af 2-3 år. På baggrund af alle disse faktorer bør langt flere patienter tilbydes behandling med VNS.

**KORRESPONDANCE:** Christian Pilebæk Hansen, Epilepsihospitalet Filadelfia, 4293 Dianalund. E-mail: cphn@filadelfia.dk

**ANTAGET:** 4. oktober 2009

**FØRST PÅ NETTET:** 8. marts 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

#### LITTERATUR

- Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006;13:277-82.
- Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D et al. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62:382-9.
- Chase MH, Stermann MB, Clemente CD. Cortical and subcortical patterns of response to afferent vagal stimulation. *Exp Neurol* 1966;16:36-49.
- Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 1992;33:1005-12.
- Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;31 (Suppl. 2):S40-3.
- Ben-Menachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures. *Epilepsia* 1994;35:616-26.
- Handforth A, DeGiorgio CM, Schacter SC et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures. A randomised active trial. *Neurology* 1998;51:48-55.
- Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002;59 (Suppl. 4):S3-S14.
- Privitera MD, Welty TE, Ficker DM et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002896.
- VNS Study Group 1995. The vagus nerve stimulation study group. *Neurology* 1995;45:224-30.
- Labar D, Murphy J, Tecoma E et al. Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. *Neurology* 1999;52:1510-2.
- Nei M, O'Connor M, Liporace J et al. Refractory generalized seizures: Response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 2006;47:115-22.
- Holmes MD, Silbergeld DL, Drouhard D et al. Effect of vagus nerve stimulation on adults with pharmaco-resistant generalized epilepsy syndromes. *Seizure* 2004;14:340-5.
- Park YD. The effects of vagus nerve stimulation therapy on patients with intractable seizures and either Landau-Kleffner syndrome or autism. *Epilepsy & Behavior* 2003;4:286-90.
- Smith B, Shatz R, Elisevich K et al. Effects of vagus nerve stimulation on progressive myoclonus epilepsy of Unverricht-Lundborg Type. *Epilepsia* 2000;41:1046-8.
- Murphy JV, Wheless JW, Schmoll CM. Left vagal nerve stimulation in six patients with hypothalamic hamartomas. *Pediatr Neurol* 2000;23:167-8.
- Majoie HJM, Berfelo MW, Aldenkamp AP et al. Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure* 2005;14:10-8.
- Majoie HJM, Berfelo MW, Aldenkamp AP et al. Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox-Gastaut syndrome. *J Clin Neurophys* 2001;18:419-28.
- Hosain S, Nikalov B, Harden C et al. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut Syndrome. *J Child Neurol* 2000;15:509-12.
- Uthman BM, Reichl AM, Dean JC et al. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. *Neurology* 2004;63:1124-6.
- Kuba R, Kalina M, Procházka T et al. Vagus nerve stimulation: Longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure* 2008 (Epub ahead of print).
- Janszky J, Hoppe M, Behne F et al. Vagus nerve stimulation: predictors of seizure freedom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:384-9.
- Morris GL, Mueller WM, the vagus stimulation group E01-E05. *Neurology* 1999;53:1731-5.
- Patwardhan RV, Stong B, Bebin EM et al. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *Neurosurgery* 2000;47:1353-7.
- Sirven JI, Sperling M, Naritoku D et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy in older adults. *Neurology* 2000;54:1179-82.
- Wheless JW, Maggio V. Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. *Neurology* 2002;59 (Suppl. 4):S21-S25.
- Heck C, Helmers C, Degiorgio C. VNS stimulation therapy, epilepsy and device parameters. *Neurology* 2002;59 (Suppl. 4):S31-7.
- DeGiorgio C, Heck C, Bunch S et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: Randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology* 2005;65:317-9.
- Murphy JV, Torkelson R, Dowler I et al. Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy. The first 100 patient receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy centre. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:560-4.
- Boon P, Havé MD, Van Walleghem PV et al. Direct medical costs of refractory epilepsy incurred by three different treatment modalities: A prospective assessment. *Epilepsia* 2002;43:96-102.
- Ben-Menachem E, Hellström K, Verstappen D. Analysis of direct medical costs before and 18 months after treatment with vagus nerve stimulation therapy in 43 patients. *Neurology* 2002;59:S44-S47.
- Forbes RB, Macdonald S, Eljamel S et al. Cost-utility analysis of vagus nerve stimulators for adults with medically refractory epilepsy. *Seizure* 2003;12:249-56.
- Elger G, Hoppe C, Falkai P et al. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Research* 2000;42:203-10.
- Ergene E, Behr P, Shih JJ. Quality-of-life assessment in patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy and Behavior* 2001;2:284-7.
- Galli R, Boanni E, Pizzanelli C et al. Daytime vigilance and quality of life in epileptic patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy & Behavior* 2003;4:185-91.
- Hallböök T, Lundgren J, Stjernqvist K et al. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life behaviour and mood. *Seizure* 2005;14:504-13.
- Chacibeh GA, Shenker JJ, Shenal B et al. The influence of vagus nerve stimulation on memory. *Cog Behav Neurol* 2006;19:119-22.
- Borghetti D, Pizzanelli C, Maritato P et al. Mismatch negativity analysis in drug-resistant epileptic patients implanted with vagus nerve stimulator. *Brain Res Bull* 2007;73:81-5.
- Physician's Manual, NeuroCybernetic Prosthesis System, Model 200. 3, 2002.