

Epilepsi Tedavisinde Vagal Sinir Stimülasyonu: İlk Tecrübelerin Değerlendirilmesi

The Evaluation of First Experiences in Vagus Nerve Stimulation in Epilepsy Treatment

EFKAN ÇOLPAN, LEVENT ÜÇKADEŞLER, AYŞE SERDAROĞLU,
GÜLŞAH BADEMCI, ERHAN BİLİR, ATILLA ERDEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji A.D. (EÇ, GB), Medart Medical Center, Nöroloji A.D. (LÜ),
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D. (EB), Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji B.D. (AS),
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji A.D. (AE)

Geliş Tarihi: 01.11.2000 ⇔ Kabul Tarihi: 19.02.2001

Özet: Vagus sinir stimülasyonu medikal tedaviye dirençli epilepsilerde yeni alternatif cerrahi tedavi seçeneğidir. Bu yazıda vagus sinir stimülasyonun'da ilk tecrübelerimizi sunduk ve bu yöntemi gözden geçirdi.

Abstract: Vagus nerve stimulation (VNS) is a new alternative surgical treatment option of medical refractory seizures. In this article, we present preliminary experience of vagus nerve stimulation and review this method.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Vagal Sinir Stimülasyonu

Key Words: Epilepsy, Vagus Nerve Stimulation

GİRİŞ

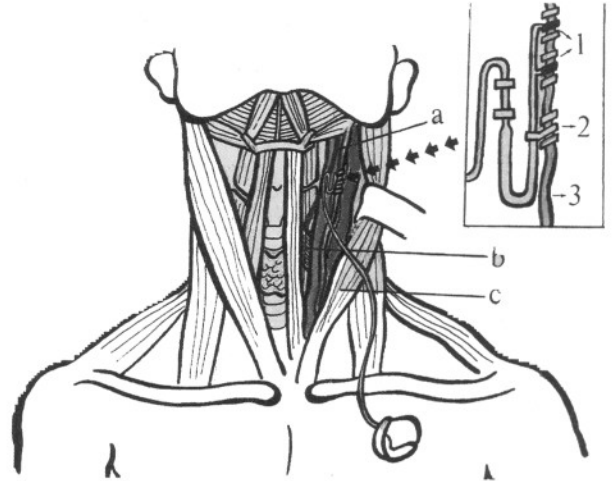
Epilepsi tarih boyunca insanların çözmeye çalıştığı ve bazen de çaresiz kaldığı bir hastalık olmuştur. Günümüzde gelişen teknoloji ve bilim ışığında epilepsi tedavisinde umut verici boyutlara ulaşılmıştır. Antiepileptik ilaçlardaki gelişmeler bir çok hastada fayda sağlamıştır. Gelişen ilaç kombinasyonlarına rağmen nöbetleri durdurulamayan hastalar için cerrahi yöntemler alternatif tedavi yöntemi olmuştur. İlaç tedavisine yanıt vermeyen ve epilepsi cerrahisi için belirgin epileptik odağı bulunmayan hastaların nöbetlerinin önlenmesi için halen araştırmalar sürmektedir. Günümüzde, bu araştırmaların bir

ürünü olan vagal sinir stimülasyonu uygun vakalarda epilepsi cerrahisine alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Vagal sinir stimülatörleri ile son zamanlarda yapılan klinik çalışmalar ilaç tedavisine dirençli epilepsi vakalarında uygulanabilecek alternatif tedavi yöntemi olarak görülmektedir (1,3,8,11,14,15,18,19). Vagal stimülasyonun etki mekanizması açık olmamakla birlikte öne sürülen bir kaç hipotez mevcuttur. Vagal sinir afferent lifleri nükleus solitarius'da sinaps yaparak hipotalamus, amigdala, talamus, insular bölgelerde kortikal ve subkortikal dağılım göstermektedir. Bu anatomik ilişki nedeniyle vagusun stimülasyonunun kortikal aktivitede değişikliklere neden olduğu ileri sürülmektedir.

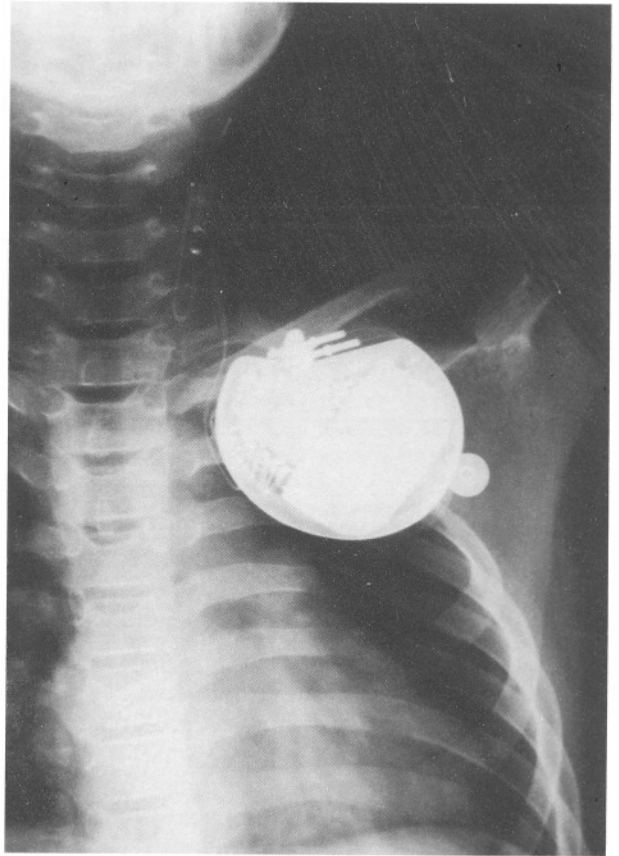
Yapılan EEG çalışmalarında vagus stimülasyonu ile EEG'de desenkronizasyon oluşması bu hipotezi desteklemektedir(9,17). Bu desenkronizasyonun senkronize epileptik dalgaları baskılayabileceği ve antiepileptik etki oluşturabileceği öne sürülen bir hipotezdir. Diğer araştırmacılar ise vagus stimülasyonu ile beyin omurilik sıvısında inhibitör nörotransmitterlerin arttığını göstermişlerdir ve bunun sonucu olarak vagus sinir stimülasyonunun inhibitör nörotransmitterleri artırarak nöronal eksitasyon potansiyelini azaltmak suretiyle antiepileptik etki gösterebileceği düşünülmüştür (2,10). Fakat bütün bu teorilerin hiç birisi vagus stimülasyonunun antikonvülsan etkisini açık olarak ortaya koyamamakla birlikte vagal sinir stimülasyonu ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda % 33-89 (3,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,17) oranında nöbet sıklığında ve şiddetinde azalma gözlenmiştir. Food Drug Administration (FDA) tarafından kullanımı onaylanan bu yöntem günümüzde dünya genelinde yaklaşık 11.000 (Cyberonics, Inc, Houton, TX. tarafından bildirilen yayınlanmamış veri.) epileptik hastanın tedavisinde kullanılmaktadır ve bu uygulamanın geniş klinik takiplerinin sonuçları bildirilmeye başlamıştır. Vagal sinir stimülasyonu cerrahi aday olamayan dirençli epilepsilerde kullanılabilir güncel bir yöntem olarak sunulmakta ve uygun hasta grubunda faydalı olabileceği belirtilmektedir. Bu yazımızda vagal sinir stimülasyonu uygulanan sekiz hastanın erken sonuçları sunulmuş ve bu yöntem gözden geçirilmiştir.

CERRAHİ TEKNİK

Vagal sinir stimülasyonunda sol vagus sinirinin anatomik seyri ve innervasyonu nedeniyle uygulamanın sol taraftan yapılması tercih edilmektedir. Hasta supin pozisyonda baş simit başlık üzerinde hafif ekstansiyona getirilerek sternokleidomastoid (SCM) kasın ön sınırına uyan 3-4 cm cilt insizyonu yapılır. SCM kasın ön kısmından derinleşilerek karotis kılıf bulunur ve diseke edilir. Omohiyoid kas hizasından karotis kılıf içerisinde karotis arter ve internal juguler ven arasında bulunan vagus siniri ortaya konularak perinöryumu mikro diseksiyon ile sıyrılır. Mikroskop yardımıyla stimulatörün spiral bipolar elektrodları ve tespit spirali vagus siniri üzerine sarılır. Ardından subklavikular bölgeye uzanan cilt altı tünel hazırlanarak elektrod distal kısmı stimulatörün yerleştirileceği bölgeye uzatılır ve burada stimulatöre bağlanarak, gerekli empedans ölçümlerini takiben düşük voltajda stimülasyona başlanır ve subklavikular bölgede cilt altına açılan bir cep içerisine yerleştirilerek operasyona son verilir (1,12) (Şekil 1 ve Şekil 2).



Şekil 1: Subklaviküler bölgeye cilt altına yerleştirilen stimulatör ve elektrodun cilt altı tünelinden uzatılarak vagus sinirine yerleştirilmesi şematik olarak görülmektedir. Vagal sinir (3), tespit spirali (2), bipolar elektrod (1), Ansa nervus hipoglossus (a), Omohiyoid kas (b), Sternokleidomastoid kas (c).



Şekil 2: Vagus sinir stimulatörü takılan bir hastada (Hasta 6) direkt röntgen filminde stimulatörün yerleştirildiği yer ve stimulatör elektrodunun yerleştirilme şekli görülmektedir.

HASTA SEÇİMİ

Vagal sinir stimülasyonu ilk yıllarda kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize basit parsiyel nöbetlerde kullanılmıştır. Yeni çalışmalar, medikal tedaviye dirençli ve rezektif epilepsi cerrahisi adayı olamayan epilepsi hastalarında uygulanabileceği yönündedir (3,8,15,18,19). Vagal sinir stimülasyonunun endikasyonu, epilepsi konusunda spesifikleşmiş birimlerde nöroloji, nöroşirürji, psikiatri dallarından oluşan hekimlerin bulunduğu multidisipliner çalışma grubu tarafından değerlendirilmelidir. Hastaların vagal stimülasyon adayı olmadan önce EEG, MRI, nöropsikiyatrik testler ve antiepileptik ilaç kullanımı yönünden dikkatle değerlendirilmiş olması gereklidir. Vagal sinir stimülasyonunun inatçı kompleks parsiyel veya basit parsiyel ve/veya generalize olan epilepsilerde daha faydalı olduğu vurgulanmakla birlikte FDA tarafından epilepsi cerrahisi adayı olamayan ilaca dirençli epilepsilerin tümünün tedavisinde önerilmektedir. Ayrıca vagal stimülatör adaylarının antiepileptik tedavi kombinasyonları uygun düzenlenmeli, antiepileptik ilaçlara direnç iyi değerlendirilmelidir. Kullanılan antiepileptik ilaçların kan düzeyleri ve etkinlikleri takip edilmelidir. Hastalarda nöbetleri engelleyebilecek tedavi edilebilir bir hastalık olup olmadığı değerlendirilmelidir. Klasik uygulamada yer alan epilepsi cerrahisi yöntemlerinin hasta için uygun olmaması vagal stimülasyon için bir endikasyondur. İlerleyici nörolojik ve sistemik hastalık olması ve mental retardasyon, stimülatör takılması için göreceli kontrendikasyonlardır. Çünkü hastanın tedaviye uyumu ve stimülasyonun nöbetlere faydasının değerlendirilmesi güçleşmektedir. Hastanın son iki yıl içerisinde status epileptikus geçirmemiş olması tedaviden optimal yararlanmayı sağlamaktadır.

Ayrıca vagus stimülasyonu sonucu provake olabilecek hastalığın bulunması da göreceli kontrendikasyon olarak değerlendirilmektedir. Vagus stimülasyonu ile provake olabilecek hastalıklar şunlardır; astma, gastrit, gastrik ve duodenal ülser, insülin bağımlı diabetes mellitus ve daha önce vagotomi geçirilmiş olmasıdır. Hastaların ilaç ve alkol bağımlılığı, psikiyatrik bozukluğu olması tedaviye uyumunu zorlaştırdığı için göreceli diğer kontrendikasyonlardandır.

VAGAL STİMULASYONDA GÖRÜLEBİLECEK YAN ETKİLER

Vagal stimülasyon esnasında görülen yan etkiler stimülasyon akım şiddeti ile yakın ilgili olup

yüksek akım şiddetlerinde daha fazla yan etki görülmektedir. Buna karşın hastaların bir çoğunda epileptik nöbetlerin durdurulması veya azaltılması için yüksek akım şiddetlerinde stimülasyona ihtiyaç duyulmaktadır (1,3,8,9,11,15,17,18,19). Bu tezat durum nedeni ile hastanın tedaviden maksimum faydalanması ve en az yan etki oluşması için akımın şiddeti çok dikkatli değerlendirilmeli, düşük akım şiddetleri ile başlanarak gerektiği ve yavaşça artırılmalıdır. Vagus stimülasyonu ile görülebilecek yan etkiler şöyle sıralanabilmektedir. Seste kalınlaşma (%14-35), boğazda ağrı hissi (%13-14), öksürük (%8-13), boğazda elektriklenme hissi (%15-33), parestezi (%8-10), infeksiyon (%3-5), dilde ağrı (%13-14). Daha az görülen yan etkiler ise; ateş, abdominal ağrı, kas ağrısı, baş ağrısı, uykusuzluk, göğüs ağrısı, depresyon, adet düzensizliğidir. Vagal stimülatörlerde yan etkinin stimülasyon akım şiddeti ve frekansı ile yakın ilişkili olması bu parametrelerde düzenleme yapılarak yan etkilerin azaltılmasına olanak sağlamaktadır. Ayrıca stimülasyonun durdurulması ile yan etkilerin önlenmesinde en son seçenek olarak kullanılabilir. Genellikle voltaj ve frekansın hastaya uygun olarak düzenlenmesi yan etkileri oldukça azaltmaktadır. Hastaların tedaviye yanıtlarının 6-9 ay sonra değerlendirilmesinin daha uygun olacağı belirtilmektedir. Stimülasyonun nöbetleri azaltıcı etkisinin uzun dönemde daha belirginleştiği ve yan etkilerin kaybolduğu veya azaldığı bildirilmektedir (8,15,18).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Ağustos 1999 – Kasım 2000 tarihleri arasında Anakara Üniversitesi Nöroşirürji Anabilim Dalında medikal tedaviye dirençli epilepsi nedeniyle vagus sinir stimülasyonu uygulanan sekiz hastanın ilk sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların hepsine rutin olarak kan ilaç düzeyleri, nöroloji konsültasyonu, psikiyatri konsültasyonu, nöropsikiyatrik testler, IQ ölçütlenmesi, kranial manyetik rezonans görüntüleme, uzun dönem uyku EEG değerlendirmesi ve pediatrik hastalar için pediatri konsültasyonu ve çocuk nörolojisi konsültasyonları yapılmıştır. Hastaların tümünde çoklu antiepileptik ilaç kombinasyonları kullanılmış ve nöbetlerin önüne geçilememiştir. Hastaların EEG ve uyku EEG incelemeleri ile multipl epileptojenik alanının olduğu ortaya konmuş ve rezektif cerrahi yönünden değerlendirilmiştir. Hastaların rezektif cerrahi adayı olmadığı saptanmıştır. Tablo 1'de hastaların yaş, cinsiyet, nöbet süresi, nöbet sıklığı ve antiepileptik kullanımı görülmektedir. Vagus stimülasyonunda NCP-100 ve NCP-101 model

Tablo 1: Hastaların özellikleri (GTK: Generalize Tonik Klonik Nöbet).

No	Yaş	Cins	Nöbet Tipi	Hikaye	Kullanılan Antiepileptik Sayısı	Nöbet Sayısı/ hafta	Nöbet Süresi/Yıl
1	22	K	GTK	Menenjit	3	5-6	16
2	25	K	GTK	Travma	3	1	15
3	9	K	GTK	Ateşli hastalık	3	4-5	8
4	10	E	GTK	Özellik yok	3	3-4	7
5	13	E	GTK	Özellik yok	2	2-3	1.5
6	11	E	GTK	Ateşli hastalık	4	3-4	7
7	19	K	GTK	Özellik yok	3	20-30	8
8	6	E	GTK	Özellik yok	3	20-25	6

Neuro Cyberonitic marka vagus sinir stimulatorü kullanılmıştır. Cerrahi esnasında impedans ölçümleri yapılarak stimülasyona başlanmıştır. Hastaların nöbet takipleri yüzyüze görüşlerle ve telefon ile sorgulanarak takip edilmiştir.

SONUÇLAR

Hastaların cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası nöbet sıklıkları haftalara göre değişkenlik gösterdiği için hastaların gözlenen en az ve en çok nöbet sayıları değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların stimülasyondan faydalanmaları minimal ve maksimal yüzde değerleriyle bildirilmiştir. Haftada 5-6 nöbeti olan birinci hastanın stimülasyon uygulandıktan sonra nöbet sayısının haftada 2-3 nöbete düştüğü gözlenmiştir. Hastanın erken dönemde yaşam kalitesinde belirgin değişiklik olmamıştır. Stimülatöre bağlı yan gözlenmemiş, 17. aydaki takibimizde hastanın nöbetlerinde %40-70 azalma izlenmiştir. İkinci hasta haftada bir nöbet geçirmekteydi. Stimülatör uygulandıktan sonra 13. aydaki takibinde 15 günde veya 20 günde bir nöbeti olduğu gözlemlendi; stimülatör takıldıktan sonra insomni ve stimülasyonla seste kalınlaşma yakınması olan hastanın 3 aydan sonra bu yakınmaları azaldı. Hastanın stimülasyon sonrası yaşam kalitesinin arttığı, sosyal aktivitelerinde artış olduğu gözlemlendi. Hastada stimülasyon sonrası nöbetlerinde % 50-64 oranında azalma tespit edilmiştir. Üçüncü hasta stimülatör yerleştirilmeden önce haftada 4-5 nöbet geçirirken, stimülasyon sonrası 12. aydaki takibimizde 2-3 nöbet geçirdiği gözlemlendi. Hastanın stimülasyon sonrası günlük aktivitelerinde belirgin düzelmeye saptandı. Hastaya stimülatör yerleştirildikten sonra belirgin bir yan etki gözlenmedi. Stimülasyon sonrası nöbetlerinde ise % 50-60 oranında azalma gözlemlendi. Dördüncü hasta

stimülasyon öncesi haftada 3-4 nöbet geçirirken stimülasyon başladıktan sonra 7. aydaki takibimizde haftada 2 nöbet geçirmeye başladı. Bu tedaviden sonra nöbetlerinde % 44-50 oranında azalma gözlemlendi. Hastanın cerrahi sonrası yaşam kalitesinde düzelmeye ve nöropsikiyatrik testlerinde belirgin iyileşme gözlemlendi. Stimülasyona bağlı yan etki saptanmadı. Beşinci hasta stimülasyon öncesi haftada 2-3 nöbet geçirmekteyken stimülasyon sonrası 7. ayındaki takibimizde haftada 2 nöbeti olduğu gözlemlendi. Stimülasyon sonrası seste geçici kalınlaşma gözlemlendi. Stimülasyon sonrası yaşam kalitesinde belirgin değişiklik gözlenmedi. Hastanın stimülasyondan % 40-44 oranında faydalandığı gözlemlendi. Altıncı hasta stimülasyon öncesi 3-4 nöbet geçirmekteyken stimülasyon sonrası 3. aydaki takibinde haftada 1-2 nöbet geçirdiği gözlemlendi, hastanın yaşam kalitesinde belirgin değişiklik gözlenmedi. Stimülasyon sonrası belirgin bir yan etki gözlenmedi. Hastanın nöbetlerinde %50-70 azalma saptandı. Yedinci hasta stimülasyon öncesi haftada 20-30 nöbet geçirirken stimülasyon sonrası 1. ayındaki takiplerinde haftada 10 nöbet geçirdiği gözlemlendi. Hastanın yaşam kalitesinde belirgin iyileşme gözlemlendi. Stimülasyona bağlı yan etki saptanmadı. Nöbetlerinde %50-70 azalma gözlemlendi. Sekizinci hastanın stimülasyon öncesi haftada 20-25 nöbeti olmaktadırken stimülasyon sonrası 1. aydaki takibinde haftada 10-15 nöbet geçirdiği gözlemlendi. Hastanın yaşam kalitesinde düzelmeye gözlemlendi, stimülasyona bağlı belirgin yan etki saptanmadı. Hastanın nöbetlerinde %40-50 azalma gözlemlendi.

TARTIŞMA

Vagus stimülasyonu cerrahi aday olmayan ilaca dirençli epilepsi olgularında yeni bir tedavi yöntemi olarak sunulmuştur. Bu tedavi yönteminin

bilinmesi, hasta seçim kriterleri ve stimülatör yerleştirilmesinin cerrahi temellerinin öğrenilmesi gelecekte ülkemizde yaygın olarak kullanılacağını düşündüğümüz bu tedavi protokolünün doğru kullanılması açısından oldukça büyük önem taşımaktadır. Bu tedavi yönteminde hasta seçimi, hekim hasta ilişkisi, hekim hasta yakını ilişkisi oldukça önemlidir. Hasta seçiminde dikkat edilmesi gereken temel şartlar hastanın ilaca dirençli epilepsi hastası olması ve rezektif epilepsi cerrahisi adayı olmamasıdır. Ayrıca tedaviye uyum açısından hastanın zeka durumunun tedaviye uyumu sağlayacak düzeyde olması tercih edilmektedir. Hasta yakınları ile hekim arasında tedavinin yönlendirilmesi ve tedavi sürecinde iyi diyalogun sağlanması çok önemlidir. Hasta yakınlarına bu tedavi protokolü açıklıkla anlatılmalı ve bu tedavinin amacının öncelikle hastanın nöbet sıklığını azaltmak ve hastanın yaşam kalitesini düzeltmek olduğu anlatılmalıdır. Vagus stimülasyonu bazı hastalarda nöbetleri tamamen ortadan kaldırma bilmekte ve bazı hastalarda ise nöbet sıklığını azaltabilmektedir. Bu uygulama ile antiepileptik ilaç kullanımına devam edilmesi gerektiğinin ve daha sonraki dönemlerde tedaviden faydalanma durumuna göre ilaçların azaltılarak kesilme şansının olduğunun bilinmesi ve hasta yakınlarına anlatılması gerekmektedir.

Morris ve ark. tarafından yapılan prospektif 454 vakanın değerlendirildiği bir çalışmada uzun dönem takip sonuçlarında hastaların nöbetlerinde %50 azalma olduğu bildirilmektedir (13). Ben-Menachem ve ark.nın yaptığı diğer bir prospektif çift kör karşılaştırmalı çalışmada da benzer olarak nöbet sıklığında vagal stimülasyon ile %50 azalma belirtilmektedir (1,2,3,4). DeGiorgio ve ark. tarafından yapılan vagus sinir stimülasyonu ile hastalarda bir yıl sonunda %75 ve üzerinde nöbet sıklığında azalma bildirilmektedir (6). Salinsky ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada erken dönemde ilk üç ayda %20 ve birinci yıl sonuna doğru %32 oranında nöbetlerde azalma bildirilmiştir (16).

Bizim vagus stimülasyonu uyguladığımız sekiz hastanın tümüne Low-Stimulation on time 5 min, off time 30 min) uygulanmıştır ve nöbetlerinde en az %40, en fazla %70 oranında azalma saptanmıştır. Hastaların nöbet sürelerinde ve şiddetinde belirgin değişiklik olmamıştır. Yan etki olarak iki hastada seste kalınlaşma ve yine bu iki hastanın birinde insomnia gözlenmiştir. Bu yan etkilerde 6 ay içerisinde düzelme gözlenmiştir.

Stimülasyon uygulanan hastalardan beş tanesinde yaşam kalitesinde iyileşme saptanmış ve bir hastanın nöropsikiyatrik testlerinde düzelme gözlenmiştir. Hastaların antiepileptik tedavilerinde bu dönem içerisinde değişiklik yapılmamıştır. Bizim kısıtlı sayıda uyguladığımız hasta grubundaki erken sonuçlarımız dünya literatüründe bildirilen sonuçlarla benzerlik göstermiştir. İlk tecrübelerimizin ve dünya literatürünün ışığında vagus sinir stimülasyonu medikal tedaviye dirençli epilepsi olgularında önerilebilecek bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir.

Ülkemizde yeni uygulanmaya başlayan bu yöntemin; kötüye kullanımının önlenmesi, endikasyonlarının iyi değerlendirilmesi, hasta seçiminin iyi yapılması ile yakın gelecekte yaygınlaşacağını ve bu tedavi seçeneğinde gündeme gelebilecek problemlerin önlenilebileceğini ümit ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. Ben-Menachem E: Vagus nerve stimulation for treatment of seizures?. Arch Neurol. 55(2): 231-2, 1998
2. Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T: Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. Epilepsy Res. 20(3): 221-7, 1995
3. Ben-Menachem E, Hellstrom K, Waldton C: Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. Neurology. 12; 52(6):1265-7, 1999
4. Ben-Menachem E, Manon-Espaillet: Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: I. A controlled study of effect on seizures. Epilepsia 35: 616-626, 1994
5. DeGiorgio CM, Handforth A: Multicenter, double-blind, controlled trial of VNS for medically intractable partial-onset seizures: Initial report of the US EO5 study group. Epilepsia 38 (Supp 8):133, 1997
6. DeGiorgio CM, Scachter SC: Prospective lonr-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. Epilepsia 41(9); 1195-1200, 2000
7. Fisher RS, Krauss GI: Assessment of vagus nerve stimulation for epilepsy: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the Academy of Neurology. Neurology 48:293-297, 1997
8. George R, Salinsky M, Kuzniecky R: Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 3. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. Epilepsia. 35(3):637-43, 1994

9. Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ: Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: I. EEG effects. *Epilepsia*. 33(6):1013-20, 1992
10. Hammond EJ, Uthman BM, Wilder BJ: Neurochemical effects of vagus nerve stimulation in humans. *Brain Res*. 26; 583(1-2):300-3, 1992
11. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC: Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*. 51(1):48-55, 1998
12. Landy HJ, Ramsay RE, Slater J: Vagus nerve stimulation for complex partial seizures: surgical technique, safety, and efficacy. *J Neurosurg*. 78(1):26-31, 1993
13. Morris GL, Mueller WM: Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The vagus nerve stimulation group EO1-EO5. *Neurology* 10; 53(8):1731-1735, 1999
14. Murphy JV: Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr*. 134(5):563-6, 1999
15. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE: Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia*. 35(3):627-36, 1994
16. Salinsky MC: The vagus nerve stimulation group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 45: 224-230, 1995
17. Salinsky MC, Burchiel KJ: Vagus nerve stimulation has no effect on awake EEG rhythms in humans. *Epilepsia*. 34(2):299-304, 1993
18. Salinsky MC, Uthman BM, Ristanovic RK: Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures. Results of a 1-year open-extension trial. Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Arch Neurol*. 53(11):1176, 1996
19. Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK: Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology*. 43(7): 1338-45, 1993