

Erişkin Hastalarda Vagal Sinir Stimülasyonunun Etkisi: Genç Bir Epilepsi Polikliniğinin Deneyimi



Dr. Abidin ERDAL

Efficacy of Vagal Nerve Stimulation in Adult Patients: Experience of a Young Epilepsy Outpatient Clinic

Abidin ERDAL,¹ Fatma GENÇ,¹ Cezmi Çağrı TÜRK,² Gülnihal KUTLU,³ Yasemin BIÇER GÖMCELİ¹

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Antalya

²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahisi Kliniği, Antalya

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Muğla

Özet

Amaç: Epilepside antiepileptik ilaçlar en sık kullanılan tedavilerdir. Ancak ilaca dirençli epilepsi dediğimiz antiepileptik ilaçlarla nöbet kontrolü tam sağlanamayan yaklaşık tüm epilepsi hastalarının üçte birini oluşturan-grupta epilepsi cerrahisi, vagal sinir stimülasyonu (VNS), nörostimülasyon ve ketojenik diyet önemli tedavi yöntemleridir. Bu çalışmada, ilaç tedavisine dirençli refrakter epilepsisi bulunan ve VNS uygulanan kliniğimizin hastaları geriye dönük olarak gözden geçirilerek sonuçlar değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2014 yılından, Ocak 2019 tarihine kadar kliniğimizde takipli VNS uygulanmış hastalar değerlendirildi. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve VNS sonrası nöbet sonlanımları gözden geçirildi.

Bulgular: Vagal sinir stimülasyonu ile takibi yapılan 17 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan üç tanesi dış merkezde VNS takılıp, kliniğimizde takip ettiğimiz hastalardı. Hastaların 8'i (%47.1) erkek, 9'u (%52.9) kadındı; ortalama yaş 32 ± 8.40 yıl; (minimum 19 yaş, maksimum 52 yaş) idi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama VNS takılma yaşı 28.06 ± 8.37 yıl, VNS uygulanması sonrası ortalama takip süresi 38.82 ± 14.67 aydı. Hastaların %52.9'unun nöbetleri %50'den fazla azalmıştı, %11.8'inde nöbet sıklığı ve şiddetinde değişiklik yoktu, %35.3'ünde ise %50'den az düzelme görüldü. Hastaların %47.1'inde kognitif olarak iyileşme görüldü.

Sonuç: Vagal sinir stimülasyonu, ilaca dirençli epilepsi hastalarında, epilepsi cerrahisi kadar etkin olmasada, nöbet sıklığı ve şiddetini hafifletmesi ayrıca kognitif ve davranışsal iyileşme sağlayabilmesi açısından bu grup hastalarda önemli bir tedavi yöntemidir.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; ilaca dirençli epilepsi; vagal sinir stimülasyonu.

Summary

Objectives: Antiepileptic drugs are the most commonly used treatments in epilepsy. However, in a group of about one-third of all epilepsy patients who have not been able to control seizures with antiepileptic drugs called drug-resistant epilepsy, epilepsy surgery, VNS (vagal nerve stimulation), neurostimulation, and the ketogenic diet are important treatment modalities. In this study, the patients who had refractory epilepsy and had VNS were reviewed retrospectively, and the results were evaluated.

Methods: Patients who were followed-up with VNS in our clinic between July 2014 and January 2019 were evaluated in this study. Demographic and clinical features of the patients and seizure outcome after VNS were reviewed.

Results: Seventeen patients who underwent vagal nerve stimulation were enrolled in this study. Three of these patients were VNS in the external centers and the patients we followed in our clinic. Eight (47.1%) of the patients were male, and nine (52.9%) were female; average age 32 ± 8.40 years; (minimum 19 years, maximum 52 years). The mean age of VNS was 28.06 ± 8.37 years, and the mean follow-up period after VNS was 38.82 ± 14.67 months. The seizure of 52.9% of the patients decreased by more than 50%, 11.8% had no change in seizure frequency, 35.3% less than 50% improved. Cognitive improvement was observed in 47.1% of the patients.

Conclusion: VNS is an important treatment modality in this group of patients to alleviate the frequency and the severity of the seizures, and to provide cognitive and behavioral improvement in drug-resistant epilepsy patients.

Keywords: Epilepsy; drug-resistant epilepsy; vagus nerve stimulation.

Geliş (Submitted): 12.02.2019

Kabul (Accepted): 24.04.2019

İletişim (Correspondence): Dr. Abidin ERDAL

e-posta (e-mail): abidinerdal@gmail.com



Giriş

Epilepsi; nörolojik, bilişsel, sosyal ve psikolojik sonuçlara neden olan epileptik nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Epilepsi prevalansı gelişmiş ülkelerde 1000'de 5–8 olup, erişkinlerde en sık fokal epilepsiler görülmektedir.^[1,2] Epilepsi tedavisinin temelinde antiepileptik ilaçlar yer alır.^[3] Ancak hastaların %30'undan fazlası antiepileptik ilaç tedavisi ile remisyona girmezler ve bu durum hastaların yaşam kalitelerini bozar, engellilik yaratır ve ani beklenmedik ölüm riskini arttırır.^[4] İlaça dirençli epilepsi dediğimiz bu durum Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği [(ILAE) International League Against Epilepsy] tarafından 2010 yılında yeniden tanımlanmış olup, bu tanıma göre; uygun seçilmiş, tolere edilebilen iki antiepileptik tedavi rejimine (monoterapi veya kombinasyon tedavisi şeklinde) rağmen, nöbetlerin devam ettiği duruma refrakter epilepsi denilmektedir.^[5]

Refrakter epilepsili hastalarda; antiepileptik ilaç tedavisinin yanı sıra epilepsi cerrahisi, vagal sinir stimülasyonu (VNS), nörostimülasyon ve ketojenik diyetle önemli tedavi yöntemleridir.^[6] Dünyada VNS ilk olarak 1988 yılında, ülkemizde de ilk uygulama 1998 yılında yapılmıştır.^[7,8] VNS, sekonder jeneralizasyon görülsün veya görülmesin tedaviye dirençli, rezektif cerrahi adayı olmayacak, olup da fayda görmeyen fokal epilepsi hastalarında ek tedavi olarak onay almıştır.^[7] VNS, implante bir jeneratör ve sarmal elektrodların sol vagus sinirini devamlı veya aralıklı olarak uarması temelinde işlev görmektedir.^[8] Ancak etki mekanizması tam olarak bilinmemekte fakat sinaptik aktivite üzerinde etkili olduğu, vagus sinirinin uyarılmasıyla boşalıkların senkronizasyonunu bozduğu öne sürülmektedir. Olası hedef bölgeleri ise, talamus, hipokampus, amigdala ve neokorteks gibi alanlar olduğu düşünülmektedir.^[7,9]

Bu çalışmada, genç bir klinikte takip edilen, ilaç tedavisine dirençli refrakter epilepsisi bulunan ve VNS uygulanan erişkin hastalar geriye dönük olarak gözden geçirilerek, elde edilen sonuçlar değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Epilepsi polikliniğimizde VNS takılmış olan ve en az 6 ay düzenli takip edilen 17 hasta geriye dönük olarak incelendi. VNS operasyon sonrası ikinci haftada başlatıldı. Hasta vizitlerinde, bir nöroloğun gözetiminde yan etki profili, hasta toleransı ve nöbet sıklığına göre çıkış akımı (out put) 0.25–0.5 mA artışlarla kademeli olarak yükseltildi. Cihazın stimüla-

yon parametreleri; 0.25–3.50 miliamper (mA) çıkış akımı (out put), 1.0–3.0 mA stimülasyon amplitüdü (stimulation amplitüde), 1–30 Hertz (Hz) stimülasyon frekansı (stimulation frequency), 130–1000 milisaniye (ms) atım genişliği (pulse width), 7–60 saniye (sn) açılma (on time), 0.2–180 sn kapanma süresi (off time), standart uyarıma göre programlandı. Hastaların çıkış akımları en düşük 1.25 mA, en yüksek 3 mA idi. Tüm hastaların stimülasyon frekansı 30 Hz, açılma süresi 30 sn, kapanma süresi 5 sn ve atım genişliği 500 ms idi. Tüm veriler hasta dosyalarından geriye dönük elde edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, epilepsi başlangıç, VNS uygulama yaşı gibi sosyo-demografik özellikleri, nöbet tipleri ve medikal tedavileri değerlendirildi. Hastaların VNS sonrasında ki prognozları iki farklı şekilde incelendi. Bunlardan birincisi hastaların nöbet sıklığının %50'den az veya fazla azalması, ya da değişiklik olmaması şeklindeydi. Bir başka inceleme de McHugh ve ark.nın^[10] 2007 yılında önerdiği VNS'ye özgü sonuç ölçeğinin kullanılarak değerlendirilmesiydi. Bu sınıflandırmada, hastalar nöbet sıklıklarındaki azalma yüzdesine göre beş sınıfa ayrılmaktadır. %80–100 arasında nöbet sıklığında azalma olanlar sınıf 1'e, %50–79 arasında nöbet sıklığında azalma olanlar sınıf 2'ye, %50'den az nöbet sıklığında azalma olanlar sınıf 3'e, sadece miknatis yararı olanlar sınıf 4'e ve iyileşme göstermeyen hastalar sınıf 5'e eklenerek incelendi. Ayrıca ilk üç sınıf, iktal ve postiktal aktivitede gelişme olup (A) olmamasına (B) göre iki ayrı alt gruba ayrılarak sınıflandırma tamamlandı. Hasta verileriyle ilgili tanımlayıcı istatistik yapıldı. Özet istatistikleri ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v20 programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

VNS uygulanan, dirençli epilepsi tanısıyla kliniğimiz epilepsi polikliniğinde en az 6 ay takip edilen 17 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan üç tanesi dış merkezde VNS takılıp, kliniğimizde takip ettiğimiz hastalardı ve yine bunlardan bir tanesi 18 yaşından önce (17 yaşında) VNS takılan ancak erişkin dönemde takibi bizde yapılan bir hastaydı. Hastaların 8'i (%47.1) erkek, 9'u (%52.9) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 32 ± 8.40 yıl (minimum 19 yaş, maksimum 52 yaş) idi. Hastaların epilepsi süresi 25.59 ± 8.93 yıl (minimum 10 yıl, maksimum 43 yıl) VNS takılma yaşı 28.06 ± 8.37 yıl, VNS uygulanması sonrası ortalama takip süresi 38.82 ± 14.67 aydı (Tablo 1). Dış merkezde VNS uygulanan 3 hasta epilepsi polikliniğimizde en az 6 ay takibi yapılarak çalışmaya alındı. Hastaların epilepsi açısından etiyolojilerine bakıldığında;

Tablo 1. Hastaların cinsiyet ve klinik bilgileri

Cinsiyet, n (%)	
Kadın	9 (52.9)
Erkek	8 (47.1)
Yaş ortalaması (yıl)	32±8.40 (min. 19, maks. 52)
Epilepsi süresi (yıl)	25.59±8.93 (min. 10, maks. 43)
VNS takılma yaşı (yıl)	28.06±8.37 (min. 17, maks. 48)
VNS sonrası takip süresi (ay)	38.82±14.6 (min. 12, maks. 60)

VNS: Vagal sinir stimülasyonu.

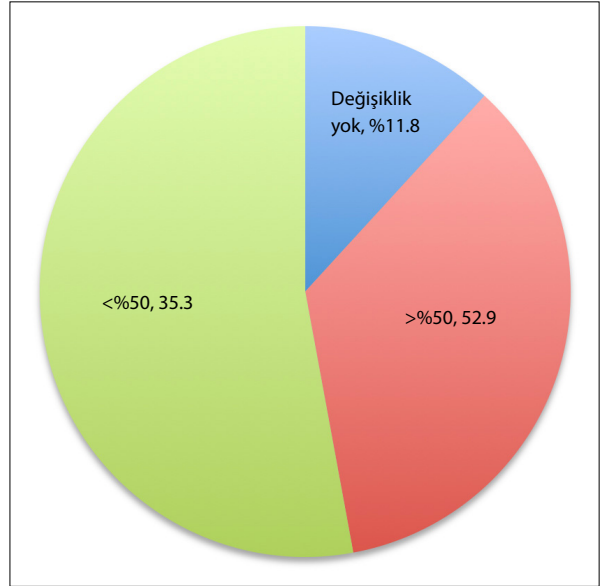
Tablo 2. Hastaların epilepsi etiyolojisi

	n	%
Hipoksi	7	41.2
Santral sinir sistemi enfeksiyonu	2	11.8
Lennox-Gastaut Sendromu	1	5.9
Kafa travması	1	5.9
Bilinen bir etiyolojinin olmadığı	6	35.3

%41.2'sinde (7 hasta) hipoksi öyküsü, %11.8'inde (2 hasta) santral sinir sistemi enfeksiyonu, %5.9'unda (1 hasta) Lennox-Gastaut sendromu, %5.9'unda (1 hasta) kafa travması ve 6 hastada (%35.3) da bilinen bir etiyoloji yoktu (Tablo 2). VNS öncesi ve sonrası kullanılan antiepileptik ilaç sayısı ortalaması ise VNS öncesinde; 4.12 ± 1.11 ve VNS sonrasında; 4.59 ± 0.79 idi. Yan etkilere bakılacak olursa en sık olarak ses değişikliği veya ses kısıklığı %35.3'ünde (6 hasta) izlendi. Bir hastada ise öksürük izlendi. Hastaların %58.8'inde hem fokal başlangıçlı hem de fokalden bilateral tonik-kloniğe dönen nöbetler izlenirken, %17.6'sında sadece fokal başlangıçlı nöbetler, %23.5'inde ise fokalden bilatera tonik-kloniğe dönen nöbetler vardı. Hastaların %52.9'unun nöbetleri %50'den fazla azalmıştı, %11.8'inde nöbet sıklığı ve şiddetinde değişiklik yoktu, %35.3'ünde ise %50'den az düzelleme görüldü (Şekil 1). Hastaların McHugh sınıflandırmasına göre hastaların bilgileri Tablo 3'te özetlenmiştir. Hasta yakınlarından ve hastaların poliklinik ziyaretlerindeki muayenelerine dayanılarak elde edilen bilgilere göre hastaların %47.1'inde kognitif olarak iyileşme görüldü.

Tablo 3. McHugh Sınıflaması'na göre nöbet sonuçları

	Sınıf 1a	Sınıf 1b	Sınıf 2a	Sınıf 2b	Sınıf 3a	Sınıf 3b	Sınıf 4	Sınıf 5
Hasta sayısı/yüzdesi	4/23.5	0/0	3/17.6	2/11.8	5/29.4	1/5.9	0/0	2/11.8

**Şekil 1.** Vagal sinir stimülasyonu sonrası nöbet sıklığında azalma yüzdeleri.

Tartışma

VNS; epilepsi cerrahisi için uygun olmayan veya epilepsi cerrahisi uygulanmış ancak başarısızlıkla sonuçlanmış olan ilaca dirençli epilepsili hastalarda ek bir tedavi yöntemi olarak kullanılan nöromodülatör bir tedavidir.^[11] Yapılan çalışmalarda VNS uygulanma yaşı ile etkinlik arasında farklı sonuçlar bildirilmiştir. Genç gruplarda daha olumlu yanıtlar alındığını gösteren çalışmaların yanı sıra erişkin hastalarda etkinliğin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.^[12-14] Meng FG ve ark.^[15] yaptığı 2015 yılında ki bir çalışmada ise 94 VNS hastası geriye dönük olarak incelenmiş ve yaş ve cinsiyetten bağımsız VNS'nin nöbet sıklığını azalttığını bulmuşlardır.

Bu çalışmada hastalar minimum 19, maksimum 52 yaşında idi ve yaş ortalaması 32 ± 8.40 yıldır. Epilepsi polikliniğinde 18 yaş ve üzerindeki hastaları gördüğümüz için çocuk hastalara ait deneyimimiz bir tek dış merkezde VNS takılan ve 18 yaşından sonra bizim takibimize giren erkek hastamızdaydı. VNS'li hastalarda takip süresi ve nöbet sıklığı ilişkisi değerlendirildiğinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki takip süresi arttıkça nöbet sıklığı da azalmaktadır. Eliot ve ark.nın^[16]

yaptığı bir çalışmada ikinci yıldan sonra nöbet sıklığında azalmanın anlamlı olmadığı gösterilmiştir.^[7] Bu da hastaların izlemi sırasında dikkat edilmesi gereken bir noktadır. Bizim çalışmamızda da VNS uygulanması sonrası minimum takip süremiz 12 ay maksimum takip süremizde 60 aydı. Üç hastada 24 aydan daha kısa süreli (17, 17, 12 ay) takibimiz vardı.

Çalışmamızda hastaların %58.8'inde hem fokal başlangıçlı hem de fokalden bilateral tonik-kloniğe dönen nöbetler izlenirken, %17.6'sında sadece fokal başlangıçlı nöbetler, %23.5'inde ise fokalden bilatera tonik-kloniğe dönen nöbetler vardı. Literatürde ise fokalden bilateral tonik-kloniğe dönen nöbetleri olan hastalarda nöbet sıklığında %57.5 azalma gözlenirken fokal başlangıçlı nöbetleri olanlarda %42.5, her iki tip nöbeti olanlarda ise %53.7'dir.^[7]

VNS'nin fokal başlangıçlı epilepsi hastalarında kullanımı yanı sıra bazı vaka serileri jeneralize epilepsi sendromlarında özellikle semptomatik olanlarda idiopatik olanlara göre iyi sonuçlar alınabildiğini göstermiştir. Ancak bunun tam tersini iddia eden ya da arada fark olmadığını bildiren çalışmalarda vardır. Lennox-Gastaut sendromu olan hastalarda ise VNS'nin bu hastaların yaklaşık üçte ikisinde nöbet sıklığında yüzde 50'den daha fazla azalmaya, nöbet süresinde azalmaya yol açmaktadır. Özellikle VNS, bu hastalarda atonik ve tonik nöbetleri azaltmada özellikle etkili olmaktadır.^[17] Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda da en çok fayda gören grubun post-travmatik epilepsi ve tüberoskleroz hastaları olduğu belirtilmiştir.^[7] Bizim çalışmamızda ise 7 hastada hipoksi öyküsü, 2 hastada santral sinir sistemi enfeksiyonu öyküsü, 1 hastada Lennox-Gastaut sendromu, 1 hastada kafa travması ve 6 hastada da bilinen bir etiyoloji yoktu. Çalışmamızda; hastaların %52.9'unun (McHugh sınıflandırılmasına göre sınıf 1a, 2a ve 2b) nöbetleri %50'den fazla, %35.3'ünde (McHugh sınıflandırılmasına göre sınıf 3a ve 3b) ise %50'den az düzelmeye görüldü. Ancak %11.8 (McHugh sınıflandırılmasına göre sınıf 5) hastanın nöbet sıklığı ve şiddetinde değişiklik yoktu. Literatüre baktığımızda ise yapılan çalışmalarda %50'den fazla nöbet sıklığında azalma ilk yılda %24.5–46.6 oranında iken bir başka çalışmada bu oran %60.2'dir.^[18] Bizim çalışmamızda da benzer oranlar elde edilmiştir.

Antiepileptik ilaçların yan etkilerine maruz kalan özellikle dirençli epilepsi hastalarında ilaç azaltılması oldukça önemlidir. Ancak çalışmamızda VNS öncesi ve sonrası kul-

lanılan antiepileptik ilaç sayısı ortalaması ise VNS öncesinde; 4.12 ± 1.11 adet ve VNS sonrasında; 4.59 ± 0.79 adet idi. Bunun sebebinin de kliniğimize başvurduğunda hastaların uygun olmayan antiepileptik tedavi şemaları ile düşük dozlarda kullanması ve nöbet sıklığının fazla olması nedeniyle takiplerinde kullanılan antiepileptiklerin hastaların tolare edebileceği şekilde artırılması olabilir.

VNS bağlı en sık görülen yan etki ses değişikliği ve ses kısıklığıdır. Yapılan bir çalışmada özellikle VNS takıldıktan sonraki ilk 3 ayda ses değişikliği ve ses kısıklığı %62 oranında izlenirken, 5.yılda bu oran %20'ye düşmektedir. Bunun dışında imlantasyon alanında enfeksiyon, hemoraji, ağrı, dispne, öksürük, ataksi, diziness, parestezi, yorgunluk, bulantı, başağrısı ve somnolansda hastalarda görülebilir.^[18,19] Bu çalışmada ise en sık olarak ses değişikliği veya ses kısıklığı %35.3'ünde (6 hasta) izlendi, özellikle 2 hastada bu şikayet oldukça şiddetliydi. Ancak zamanla literatürle uyumlu olarak zamanla şikayetlerde bir miktar azalma izlendi.

Geriye baktığımızda hasta yakınlarından ve hastaların poliklinik ziyaretlerinde ki muayenelerine dayanılarak elde edilen bilgilerle değerlendirdiğimiz %47.1 oranındaki kognitif iyileşmenin daha objektif bulgularla tespit edilmesinin gerekliliği çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç

Bu çalışmada erişkin dönemde VNS uygulanan ve takip ettiğimiz hastalarımızda VNS tedavisinin etkinliğini araştırdık. VNS, ilaca dirençli epilepsi hastalarında, epilepsi cerrahisi kadar etkin olmasada, nöbet sıklığı ve şiddetini hafifletmesi ayrıca kognitif ve davranışsal iyileşme sağlayabilmesi açısından bu grup hastalarda önemli bir tedavi yöntemidir.

Etik Komite Onayı

Bu çalışmanın etik kurul onayı 6/17 karar numarasıyla Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan oy birliği ile alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Y.B.G., G.K.; Veri Toplama veya İşleme: A.E., F.G., C.Ç.T., Y.B.G., G.K.; Analiz ve Yorumlama: A.E.; Literatür Arama: F.G.; Yazan: A.E.

Kaynaklar

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475–82. [CrossRef]
2. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe—a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12(4):245–53. [CrossRef]
3. Kinay D. Antiepileptik İlaç Tedavisi Ne Zaman ve Nasıl Bırakılmalıdır? In: Yeni SN, Gürses C, editors. *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi* 2015. 2nd edd. Ankara: Türk Nöroloji Derneği; 2015. p. 58–63.
4. Brodie MJ. Diagnosing and predicting refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2005;181:36–9. [CrossRef]
5. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069–77. [CrossRef]
6. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. *Neurologia* 2015;30(7):439–46. [CrossRef]
7. Bek S, Erdoğan E, Gökçil Z. Vagal Sinir Stimülasyonu ve Hasta Seçimi. *Epilepsi* 2012;18(Ek 1):63–7.
8. Yalınzoğlu D, Turanlı G, Açıkgöz D, Bilginer B, Oğuz KK, Erbaş B. Çocukluk çağında ilaca dirençli epilepside vagal sinir stimülasyonu. *Epilepsi* 2008;14(1):87.
9. Velioğlu SK. Epilepsi Tedavisinde Vagal Sinir Stimülasyonu ve Diğer Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri. In: Dervent A, Ayta S, Çokar Ö, Uluduz D. editors. *Çocuk ve Ergende Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehber Kitabı* 2015. 1st ed. Ankara: Türk Nöroloji Derneği; 2015. p. 108–112.
10. McHugh JC, Singh HW, Phillips J, Murphy K, Doherty CP, Delanty N. Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. *Epilepsia* 2007;48(2):375–8.
11. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4):CD002896. [CrossRef]
12. Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bingaman WE. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure* 2006;15(7):491–503. [CrossRef]
13. Kuba R, Brázdil M, Kalina M, Procházka T, Hovorka J, Nezádal T, et al. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure* 2009;18(4):269–74. [CrossRef]
14. De Herdt V, Boon P, Ceulemans B, Hauman H, Lagae L, Legros B, et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a Belgian multicenter study. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11(5):261–9.
15. Meng FG, Jia FM, Ren XH, Ge Y, Wang KL, Ma YS, et al. Vagus Nerve Stimulation for Pediatric and Adult Patients with Pharmacoresistant Epilepsy. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(19):2599–604. [CrossRef]
16. Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, Grobelny B, Geller E, Carlson C, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. *Epilepsy Behav* 2011;20(3):478–83. [CrossRef]
17. Schachter SC. Vagus nerve stimulation therapy for the treatment of epilepsy. UpToDate. Web site. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/vagus-nerve-stimulation-therapy-for-the-treatment-of-epilepsy> accessed Apr 27, 2018.
18. Panebianco M, Zavanone C, Dupont S, Restivo DA, Pavone A. Vagus nerve stimulation therapy in partial epilepsy: a review. *Acta Neurol Belg* 2016;116(3):241–8. [CrossRef]
19. Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, Silberstein S. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *Eur J Neurol* 2015;22(9):1260–8. [CrossRef]