

난치성 간질에 대한 미주 신경 자극술의 임상 경험

신일영¹ · 임효주¹ · 이정교¹ · 강중구² · 이상암² · 고태성³

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경외과학교실,¹ 신경과학교실,² 소아과학교실³

Clinical Experiences with Vagus Nerve Stimulation for Medically Intractable Epilepsy

Il-Young Shin, M.D.¹, Hyo-Joo Lim, M.D.¹, Jung-Kyo Lee, M.D.¹,
Joong-Koo Kang, M.D.², Sang-Ahm Lee M.D.² and Tae-Sung Ko, M.D.³

Department of Neurosurgery,¹ Neurology,² Pediatrics,³ Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Purpose : Recently, Vagus nerve stimulation (VNS) has been reported to show promising results as an adjunctive therapy for medically intractable seizures. We report early experiences with VNS for medically intractable epilepsy in young adults and pediatric patients.

Methods : Eleven patients ages ranging from 7 years to 29 years underwent implantation of vagal nerve stimulators (Cyberonics, Houston, TX) from September 1999 to April 2003. We reviewed clinical findings in 11 patients and recorded changes of seizure frequency, quality of life (QOL), and antiepileptic drug (AED).

Results : The mean age of seizure onset was 4.5 years old (range : 3 months-11 years). The seizure duration before VNS was mean 8.7 years (range : 1.5-19 years). Seven patients had symptomatic partial epilepsies, and one had cryptogenic partial epilepsy. Unclassified patients had 2 Lennox-Gastaut syndrome and 1 reflex epilepsy. Two patients received total callosotomy for reducing drop attack, but refractory. One patient, who underwent a temporal lobectomy, failed to obtain desirable results. One implantation was performed with total callosotomy, simultaneously. All of implantations were successful, except for one wound revision due to a subcutaneously protruded anchoring device of electrode. About two weeks

after the implantation, programming of the stimuli was started and increased the output current to the levels, at which patients was tolerated. The most common adverse effect was hoarseness or voice alteration (44%). Mean reduction of seizure frequency compared with baseline before VNS was 23.6% after 3 months, 33.5% after 6 months, 41.3% after 1 year, and 46.6% at latest follow-up. Three patients had no response to VNS. One patient was added 1 one new AED after VNS. Two patients were reduced 1 or 2 drugs. But there was no correlation between VNS effect and AED change. Six patients had some improvement of QOL. Mean follow-up period, which was 28 months (range : 12-48 months).

Conclusions : We concluded that VNS has a role of adjunctive therapy for medically intractable epilepsy and the further studies should be focused on the prediction of unresponsiveness and the adjustment of VNS parameters for maximal efficacy in patients with various backgrounds. (J Korean Epilep Soc 2005;9(1):80-85)

KEY WORDS : Medically intractable epilepsy · Vagus nerve stimulation · Seizure frequency.

서 론

간질은 비교적 흔한 질환으로 미국 통계에 따르면 2억의 미국인 중 약 1.3%의 유병율을 보이고, 그 중 약 8%

는 2-3년간 경험있는 신경과 의사의 진료하에 적절한 약물치료를 받았음에도 불구하고 경련이 재발하는 약물 불응성 간질 환자로 분류된다.^{1,2} 이러한 난치성 간질환자를 위한 외과적 치료법으로 다양한 수술술기가 있으나, 간질 유발 부위가 너무 광범위하거나 양측성으로 존재해서 수술로 인한 치명적인 신경학적 결손과 장애가 예상되거나 제거가 불가능한 경우, 또는 기존의 수술을 받은 후에도 약물 치료에 지속적으로 저항을 보이는 환자의 경우 최근 소개된 미주 신경 자극술을 고려해볼 수 있다. 미주 신경 자극술은 1997년 미국 식약청(FDA)의 공인을 받은 후 현재까지 전 세계적으로 17,000여건 이상의 시술이 이루어

Received 30 January 2005

Accepted 28 April 2005

Corresponding author: Jung-Kyo Lee, M.D., Department of Neurosurgery, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, 388-1 Poongnap 2 dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

E-Mail: jklee@amc.seoul.kr

어졌으나 우리나라에서는 고비용의 문제와 홍보의 부족 등으로 현재까지 약 34 여건 정도 시술되었다고 알려져 있다.³ 최근 여러 문헌에서는 항경련제로 쉽게 조절되지 않는 난치성 간질에 있어 미주 신경 자극술은 보조적 치료수단으로 효과적이라는 보고가 되고 있다. 저자들은 소아와 성인에서 약물 저항성 간질환자들에게 미주 신경 자극기를 이용하여 미주 신경 자극술을 시행한 초기의 치료 경험과 결과를 보고하고자 한다.

대상과 방법

대 상

본 연구는 1999년 9월부터 2003년 4월까지 난치성 간질로 진단되어 본원 신경외과에서 미국 Cyberonics사의 NeuroCybernetic Prosthesis(NCP)를 사용하여 미주신경자극 치료를 받은 11명의 환자를 대상으로 하였다 (Table 1).

수술방법 및 미주신경자극

전신마취하에 목 부위의 좌측 미주신경에 전극을 부착시킨 후 전극리드(Bipolar lead)를 NCP(NeuroCybernetic Prosthesis, Cyberonics, Houston, TX)라 불리는 작은 발전기에 연결하여 좌측 가슴부위 피하에 이식하는 시술을 시행하였다. 1예에서는 NCP 시술과 전뇌량 절단술을 동시에 시행하였다. 약 2주간의 회복기를 거친 후 외래 방문시 자극값을 프로그래밍하였다. 초기 자극값의 입력은 모두 동일하게 자극강도 0.25 mA, 자극빈도 30 Hz,

펄스 폭 500 μ s로 하였고, 30초간 자극 후 5분간의 무자극이 24시간내내 반복되도록 프로그래밍하였다. 이후 2주 간격으로 부작용, 발작빈도의 변화를 관찰하면서 주로 자극 강도를 0.25 mA씩 증가시켰고 최대 자극 강도는 3.5 mA 이하로 하였다.

자료 수집 및 분석

연구 대상의 성별, 첫 간질 발작 연령, 과거력상의 간질의 원인 유무, 수술 전 발작 기간, 수술 당시 연령, 발작 유형, 간질 분류, 뇌자기공명영상 소견 등에 대한 자료를 임상 기록을 토대로 후향적으로 수집하였다. 수술 전 3개월 동안 발작 빈도 및 복용중인 항경련제의 개수를 관찰하여 술 후와 비교하기 위해 평균값을 정하였다. 미주신경 자극 후의 발작빈도는 3개월, 6개월, 12개월과 최근 추적 관찰을 통해 기록하였고, 가장 최근 외래를 통한 추적에서 항경련제 복용 개수와 삶의 질의 변화를 관찰하였다. 미주신경 자극 효과는 자극 전과 비교해서 경련 빈도의 감소율로 평가하였는데, 50% 이상 감소했을 때 효과가 있다고 판정하였다. 추적관찰 기간은 VNS 치료 시작 후 최소 12개월부터 48개월사이로 평균 29.7개월이었다.

결 과

임상양상

남자가 7명, 여자가 4명이었으며 첫 간질 발작 당시의 나이는 평균 4.5세(생후 3개월~11세), 미주신경자극 치료 전의 발작 기간은 평균 8.7년(1.5~19년), 시술 당시의

Table 1. Clinical characteristics of vagus nerve stimulation group

Case	Sex	Age at VNS (year)	Onset (year)	Seizure type	Epilepsy Classification	Background problem	Previous surgery	Drug before VNS
Adult group (A1-4)								
A1	F	21	11	CPS	SPE	Encephalitis	Temporal lobectomy	5
A2	M	19	6	Reflex Seizure	UE	Encephalo-malacia	None	6
A3	M	19	4	CPS	SPE	Hippocampal atrophy, both	None	4
A4	F	29	10	Multiple*	SPE	Schizencephaly	Total callosotomy	3
Pediatric group (P1-7)								
P1	F	7	1	Multiple*	LGS	None	Total callosotomy	4
P2	M	7	5	PS, GTC	SPE	Encephalitis	None	3
P3	M	8	6	PS, GTC	SPE	Encephalitis	None	5
P4	M	8	1	Multiple*	CPE	None	None	3
P5	F	10	1	Atonic, Absence	LGS	Pachygyria	None	3
P6	M	9	4	CPS	SPE	Encephalitis	None	3
P7	M	10	2	CPS	SPE	Bilateral TLE	None	3

*Multiple seizures more than 3 types.

CPE, cryptogenic partial epilepsy; CPS, complex partial seizure; GTC, generalized tonic-clonic; LGS, lennox-gastaut syndrome; PS, partial seizure; SPE, symptomatic partial epilepsy; TLE, temporal lobe epilepsy; UE, unclassified epilepsy.

나이는 평균 13.3세(7~29세)였다. 과거력에서 간질의 원인을 알 수 없었던 환자가 7명이었고 4명의 환자가 뇌염을 앓은 적이 있었다. 수술 전 뇌자기공명영상에서 정상 소견 6예, 해마위축 2예, 큰뇌이랑중(pachygyria) 1예, 뇌연화증 1예와 뇌갈림증(schizencephaly) 1예가 발견되었다. 11명을 간질분류로 구분해보면 증상성 부분 간질(symptomatic partial epilepsy) 7예, 레녹스-가스토 증후군 2예, 잠복성 부분 간질(cryptogenic partial epilepsy) 1예, 반사성 간질(reflex epilepsy) 1예였다. 3명의 환자가 시술 전 다른 간질 수술을 받았으나 간질조절에 실패한 과거력이 있었다(Table 1). 미주 신경자극 전 연구대상들이 복용하였던 항경련제는 3개에서 6개 사이로 평균 3.8개를 복용함에도 불구하고 하루 10회 이상부터 한달에 5회까지 다양하게 약물 불인성 간질이 관찰되었다.

미주신경자극 효과

초기 11명의 환자에서 3개월이 지난 시점에서 평균 23.6%의 경련 감소효과를 얻었고 6개월과 1년 후 경련 감소율은 술 전 대비 33.5%와 41.3%였다. 그러나 3명의 환자에서는 관찰기간 내내 경련 빈도의 변화를 얻지 못하였다(Table 2). 상기 11명의 환자를 7명의 12세 이하와 4명의 젊은 성인 그룹으로 나누어 볼 때 통계적 의의는 없으나 12세 이하에서는 3개월, 6개월, 1년, 마지막 추적관찰 시점에서 발작 빈도의 감소율이 각각 31.4%, 37.9%, 44%, 52.4%로 시간이 지남에 따른 증가 양상을 보였고, 성인에서도 각각 10%, 25.8%, 36.5%, 36.3%의 감소율을 관찰 할 수 있었다(Figure 1). 치료효과가 있다고 성공적이라고 판정되어지는 50% 이상의 경련 감소율

은 11명의 환자 중에서 3개월 후 3명, 6개월 후와 1년 후에는 각각 5명과 6명에서 관찰 되었다. 환자들의 마지막 추적관찰에서는 7명(63.6%)의 환자에서 수술 전 대비 50% 이상의 경련 빈도의 감소를 보였고 평균 70.2%의 감소율을 가졌다. 특징적으로 뇌량절단술을 동시에 시행한 1예(소아 case 5)에서 경련 감소율은 매우 좋은 것으로 나타나고 있다. 환자의 행동 변화 등을 보면 보호자들의 주관적 보고이기는 하나 의식의 명료와 정동의 호전이 가장 많았고, 특히 발작 빈도의 감소가 전혀 없었던 3명의 환자에서도 이러한 호전을 관찰 할 수 있었다고 한다.

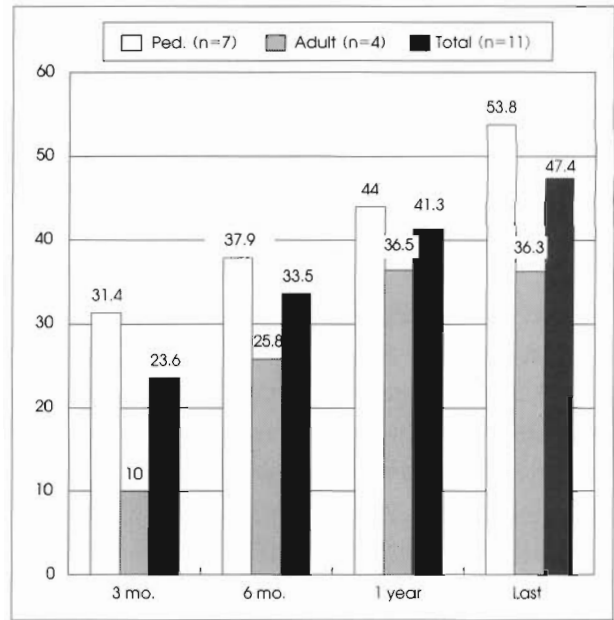


Figure 1. Comparison of seizure reduction rate between pediatric and adult group who underwent vagus nerve stimulation.

Table 2. Seizure reduction rate (%), post-VNS change of medication, side effect, and change of a quality of life

Case	Sz frequency	VNS 3 mo	VNS 6 mo	VNS 1 yr	Last F/U	Drug After VNS	Side effect	QOL Improvement	F/U (month)
Adult group (A1-4)									
A1	5/mo	0	20	30	20	-1	Coughing	Yes	48
A2	10/d	0	0	0	0	-2	None	Yes	45
A3	3/d	40	50	50	50	0	None	Yes	40
A4	4/d	0	33	66	75	0	Hoarseness	Yes	20
Pediatric group (P1-7)									
P1	8/d	0	0	0	0	0	None	Yes	42
P2	2/wk	25	50	50	90	+1	Hoarseness	No change	31
P3	1/d	29	29	43	52	0	None	No change	27
P4	6/mo	66	66	50	50	0	Hoarseness	Yes	25
P5	10/d	50	70	90	90	0	None	No change	18
P6	2/wk	0	0	0	0	0	Voice change	Yes	19
P7	2/wk	50	50	75	95	0	None	No change	12

d, day; F/U, follow-up; mo, month; wk, week; yr, year.

VNS (3 mo, 6 mo, 1 yr, Last F/U): Seizure frequency reduction rate (%).

부작용 및 합병증

수술과 관련된 심각한 합병증은 없었으나 1예에서 술 후 1주 내에 목 부위 전극선의 고정장치가 피하표면에 가까이 돌출되어 다시 재 위치시키기 위한 시술을 시행하였다. 일시적인 애성이나 목소리의 변화가 4명의 환자(36.4%)에서 나타나 가장 흔한 부작용이었고 1예(9%)에서는 기침이 나타났는데, 모두 자극 시에만 나타나고 초기 자극 4주에서 3개월 사이에 나타나 시간이 지날 수록 점차 약해지다가 나타나지 않았다.

고 찰

본 연구에서 국소적인 절제술의 적응증이 되지 않거나 기존의 간질 수술이 실패한 난치성 경련 환자에게 시행한 미주 신경 자극 치료법이 발작의 조절에 효과가 있음을 확인하였다. 항경련제 중 1차 선택 약물을 사용한 단일 약물요법으로 초기 간질 치료는 약 47%의 환자에서 효과적이었지만 나머지 환자 중 2차 선택 항경련제에 반응을 보이지 않는 경우 약물치료를 지속할 경우 만족할 만한 결과를 얻을 확률은 4% 미만이라는 보고가 있다.⁴ 따라서 약물 불응성 난치성 간질을 치료하는 비약물 요법으로 케톤 식이, 외과적 절제술, 시상 및 소뇌 자극술과 함께 미주 신경 자극술 등을 고려할 수 있다. 미주 신경 자극술은 1988년 Penry 등⁵에 의해 인간을 대상으로 최초로 시행된 이후 많은 임상 시험을 거쳐 1997년 미국 식품 안전청에서 “항경련제에 저항성을 보이는 부분 발작으로 시작되는 12세 이상의 성인 및 청소년 난치성 간질 환자에게 경련의 빈도를 줄이기 위한 보조적 치료수단으로 사용할 수 있다.”고 승인된 치료법이다.⁶ 최근 권고되어지는 적용대상으로는 2가지 내지 4가지 적절한 항경련제를 사용했음에도 불구하고 치료효과가 없는 부분 간질 환자로 외과적 수술의 적응이 되지 않거나 두 개강내 수술적 치료를 거부하는 경우이다. 미주 신경 자극에 의한 경련의 조절 기전은 아직까지 명확히 밝혀지지 않았으나 많은 연구에서 항경련의 효과는 단일 기전에 의하지 않고 망상 활성화, 중추 자율신경 네트워크, 변연계와 넓게 분포된 노르아드레날린 투사 경로를 이루는 구조물들의 활성도를 변화시킴으로써 나타난다고 추정된다.⁷ 시상과 소뇌자극이 간질을 조절하는 역할을 한다고 알려져 있는 데 H₂¹⁵O PET 연구에서 밝혀진 시상과 소뇌의 활성화는 미주신경의 해부학적 구심성 경로를 반영할 뿐 아니라 간질 억제 기전도 반영한다.⁸ 즉, 목 부위에서 약 80%의 신경섬유가 구심성 섬유로 이루어진 미주신경

을 자극하게 되면 연수에서 여러 구조물과 시냅스한 뒤 다음과 같은 이론적인 작용으로 항경련 효과를 가져오게 된다. 첫째, 시상과 시상-피질 투사로에서 시냅스의 활성도를 증가시켜 각성 효과를 증가시키고 피질 부위의 시냅스 활성도의 동조화(synchrony)를 감소시킨다. 둘째, 섬엽(insula), 시상하부, 그리고 다른 중추 자율신경계의 시냅스를 증가시킨다. 셋째, 편도, 해마와 다른 변연계의 구조물들의 시냅스를 감소시킨다. 넷째, 광범위한 대뇌 부위로 항경련 효과를 가지는 노르에피네프린, 세로토닌의 분비를 증가시킨다.³ 미주 신경 자극술의 효용성과 안정성을 검증한 대표적인 임상연구로는 EO3와 EO5연구가 있다.⁹⁻¹¹ 부분 발작이 주된 발작 유형인 114명을 대상으로 한 EO3 연구와 복합부분발작 환자 198명을 대상으로 한 EO5 연구는 두 연구 모두에서 무작위 추출 후 조절된 이중맹검으로 고강도 자극군과 저강도 자극군으로 나누어 시술 후 12~14주에 시술전 3개월간의 평균 경련 빈도와 비교하였다. 고강도 자극군과 저강도 자극군의 평균 경련 감소율이 EO3연구와 EO5연구에서 각각 24.5%와 6.1%, 28%와 15%로 고강도 자극군에서 의미있게 높았고 시술전 경련 빈도와 비교할 때 두 자극군 모두 통계학적으로 의미있는 감소를 보였다. 또한 DeGiorgio 등¹²은 EO5 연구가 끝난 환자들(저강도 자극군에게도 적용할 수 있고 경련 감소 효과가 최대로 나타나는 최대 자극을 주었다)를 대상으로 1년간 경련 감소효과를 전향적으로 관찰 하였는데 시술 3개월 후 34%의 평균 경련 감소율과 비교할 때 시술 1년 후의 45%는 통계학적으로 의미가 있었다고 보고하였다. 위 연구는 부분 발작을 대상으로 한 것으로 Labar 등¹³의 연구에 의하면 24명의 약물 저항성 전신 발작 환자들을 대상으로 미주 신경 자극술을 시술한 3개월 후 46%의 경련 감소 효과가 있었고 경련 빈도가 매우 낮고 경련 시작 연령이 높을 수록 효과적이었다고 보고하였다. 상기 연구는 12세 이상을 대상으로 하였는데 최근 소아와 청소년기 간질환자를 대상으로 한 미주 신경 자극술의 결과 및 안정성도 최근 보고가 되고 있다.

Nagarajan 등¹⁴은 3세에서 17세사이의 소아와 청소년기 환자에게 VNS 치료를 한 결과 경련의 빈도 뿐 아니라 정도와 기간이 줄어들었고 다이아제팜 사용이 감소하였다고 보고 하였다. 또한 Frost 등¹⁵은 50명의 소아 레녹스-가스토 증후군 환자를 대상으로 3개월 58.2%, 6개월 57.9%의 경련 빈도 감소율을 얻었고 부작용으로 자극시에만 나타나는 목소리의 변화와 기침이 가장 흔하였다고 보고하였다. 따라서 Fisher 등¹⁶은 VNS는 난치

성 간질을 가진 성인과 소아를 위한 안전하고 효과적인 보조적 치료수단이라고 하였다. Wakai 등¹⁷은 특정 경련 유형이 VNS에 더 민감하게 효과적이지 않다고 했으나, Patwarhan 등¹⁸은 무긴장성 경련이 특히 80% 감소를 보였고 레녹스-가스토 증후군이거나 전에 뇌량 절단술을 한 경우 더 성적이 좋았다고 보고하고 있다. 저자들은 2명의 레녹스-가스토 증후군 환자에게 미주신경 자극술을 시행하였는데 1예(성인 case 4)에서는 20개월 추적 관찰에서 75%의 경련 감소효과를 가졌으나 다른 1예(소아 case 1)에서는 감소효과가 계속 나타나지 않았다. 두 경우 각각 VNS 시술 2년과 5년 전에 전 뇌량 절단술을 받고 초기에는 효과가 있다가 재발을 보인 경우였다. 저자들은 1예(소아 case 5)에서 VNS와 동시에 전뇌량 절단술을 시행하였는데 초기 3개월에 보였던 50%의 경련 감소율이 다음 3개월에는 더 증가하여 70%가 되었다가 1년 시점 이후 부터는 90%의 감소율을 보였는데, 이는 뇌량 절단술이 초기에 그 효과를 보인 후 6개월 후 부터는 두 치료법의 효과가 안정적으로 유지됨에 기인하는 것으로 사료된다. 경련 빈도로 측정된 VNS의 효과는 시간이 지남에 따라 증가하는 반면 부작용은 감소한다고 알려져 있으며 현재까지 장기간 사용해도 중추신경계에 심각한 부작용을 초래하지 않는다고 알려져 있다.^{19,20}

본 연구에서도 1년 간 추적 조사한 11명 중 반응을 보이지 않았던 3명을 제외한 8명 중 7명에서 시간이 지남에 따라 경련 빈도의 감소율이 증가하는 것으로 나타났다. 또한 부작용은 자극시에만 나타나다가 한 달 내지 3개월의 적응기간이 지남에 따라 점차 감소하다가 사라졌다. VNS는 항경련 효과 뿐 아니라 삶의 질의 향상에도 효과적이라고 보고되고 있는 데 이는 VNS의 부가적인 작용으로 환자의 기분과 의식의 명료함 등을 호전시킴으로써 나타나게 된다.^{18,25,22} 저자들의 결과에서도 주로 의식의 명료함과 기분에 있어서 호전을 보였고 경련의 감소효과와는 독립적으로 나타났다. VNS는 경련으로 인한 응급실과 입원에 관련된 비용감소를 가져오기 때문에 비용 대비 효과적이라는 보고도 있다.²³

결론적으로 요약하면, 본 후향적 연구에서 볼 때 VNS는 발작 빈도의 감소에 있어 효과적이며 삶의 질의 호전도 가져온다고 볼 수 있다. 그러나, VNS는 약물 불응성 간질의 보조적 치료 수단으로 안전하고 효과적 일 수 있으나 그 결과가 반응이 없는 환자부터 탁월한 효과를 보이는 환자까지 다양하고 예측하기 힘들다. 향후 다양한 원인 요소를 가진 환자들에게 적용 할 때 가장 큰 효과를 보이는 자극값을 정하고 시술 전 최대 효과를 가질 수 있는

환자를 선별할 수 있는 적응증 확립에 보다 많은 연구가 필요하겠다.

REFERENCES

1. Begley CE, Annerggers JF, Lairson DR, et al. Cost of epilepsy in the United States: A model based on incidence and prognosis. *Epilepsia* 1994;35:1230-43.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy: Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndrome. *Epilepsia* 1985;26:268-78.
3. Schachter SC. Vagus nerve stimulation therapy summary: five year after FDA approval. *Neurology* 2002;59:15-29.
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Eng J MED* 2000;342:314-9.
5. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizure by intermittent stimulation in human: preliminary results. *Epilepsia* 1990; 31:40-3.
6. Amar A, Heck C, Levy M, et al. An institutional experience with cervical vagus nerve trunk stimulation for medically refractory epilepsy: rationale, technique and outcome. *Neurosurgery* 1998;43: 1265-80.
7. Henry TR. Vagus nerve stimulation for epilepsy: anatomical, experimental and mechanistic investigations in Schachter SC, Schmidt D, eds. *Vagus nerve stimulation*, 2nd ed. London: Martin Dunitz, 2002;25-6.
8. Ko D, Heck C, Grafton S, et al. Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET H₂¹⁵O blood flow imaging. *Neurosurgery* 1996;39:426-31.
9. Ben-Mechachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994;35:616-26.
10. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. *Epilepsia* 1994;35:627-36.
11. Handforth A, Degiorgio CM, Schachtet SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active control trial. *Neurology* 1998;51:48-55.
12. Degiorgio CM, Schachtet SC, Handforth A, et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000;41:1195-200.
13. Labar D, Murphy J, Tecoma E. Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy: EO4 VNS study group. *Neurology* 1999;52:1510-2.
14. Nagarajan L, Walsh P, Gregory P, Lee M. Vagus therapy in clinical practice in children with refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2002;105:13-7.
15. Frost M, Gates J, Helmers SL, et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001;42:1148-52.
16. Fisher RS, Handforth A. Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy? A report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999;53:666-9.
17. Wakai S, Kotagal P. Vagus nerve stimulation for children and adolescents with intractable epilepsies. *Pediatrics International* 2001; 43:61-5.
18. Patwarhan RV, Stong B, Bebin EM, Methisen J, Grabb PA. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *Neurosurgery* 2000;47:1353-8.
19. Morris GL 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy: The vagus nerve

- stimulation study group E01-E05. *Neurology* 1999;53:1731-5.
20. Ben-Mechachem E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:415-8.
21. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Haloer JP, Labar DR. A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2000;1:93-9.
22. Dodrill CB, Morris GL. Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001;2:46-53.
23. Boon P, D'Have M, Van Wallegem P, et al. Direct medical cost of refractory epilepsy incurred by three different treatment modalities: a prospective assessment. *Epilepsia* 2002;43:96-102.