

난치성 간질환아에서 미주신경 자극술의 치료효과: 시술 후 12개월간의 경험

전남대학교 의과대학 소아과학교실

오수민 · 박은영 · 최익선 · 조영국 · 김영옥 · 김찬종 · 우영종* · 김재휴

Therapeutic Effects of Vagus Nerve Stimulation in Intractable Childhood Epilepsy: Experience for 12 Months after VNS Implantation

Soo Min Oh, Eun Young Park, Ik Sun Choi, Young Kuk Cho,
Young Ok Kim, Chan Jong Kim, Young Jong Woo* and Jae Hyoo Kim

Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Vagus nerve stimulation (VNS) is presently considered an effective mode of treatment in intractable epilepsy. Its efficacy in children, however, has not been as well studied. This study was performed to evaluate the efficacy of the procedure in the pediatric age group. 6 patients who received VNS implantation in Chonnam National University Hospital from July 2006 to February 2008 have been evaluated about the efficacy of seizure control and the presence of side effects after VNS implantation for more than a year at least. Mean age of the patients at the time of VNS implantation were 10 years 3 months. Mean duration of follow-up was 14 months. Six patients included three cases with Lennox-Gastaut syndromes, one generalized tonic seizure, one generalized tonic clonic seizure, and one complex partial seizure. Three patients showed more than 50% reduction in seizure frequency compared with baseline at 3 months after the implantation. Among them, one showed complete seizure ablation, another showed no change in seizure frequency and the other showed increased frequency of seizure at 9 months after the implantation. The other three patients showed no change in seizure frequency. One of them, however, showed reduction of seizure intensity. Cough (2 cases), hoarseness (2), and wobbling voice (1) developed after VNS implantation. Most of these adverse effects disappeared without any treatment. In this study, one patient showed complete seizure ablation, but VNS was insignificant in five patients. Long-term follow up and adjustment of parameters such as output current, duty cycle are in need.

Keywords: *Epilepsy; Vagus Nerve; Electric stimulation*

서 론

간질은 소아기의 가장 흔한 신경학적 질환 중 하나로, 약 0.5~1%의 소아가 간질로 진단된다. 전체 간질 환자 중 70~80%는 완치되나 20~30%는 약물치료에 잘 반응을 하지 않는 난치성 간질로 진행된다.¹ 최근 간질의 치료에 있어 다

게재결정: 2008년 3월 20일

*교신저자: 우영종, 500-757, 전남대학교 의과대학 소아과학교실, Phone: 062-220-6646, FAX: 062-222-6103, E-mail: yjwoo@chonnam.ac.kr

양한 방법이 시도되고 있는데 phenytoin, phenobarbital, valproic acid, carbamazepine 등의 기존에 사용되던 항경련제와 1990년대부터 사용되기 시작한 topiramate, vigabatrin, oxcarbazepine, gabapentin, zonisamide, lamotrigine, felbamate 등의 새로운 항경련제, 케톤 생성 식이, 수술적 치료, 미주신경자극술 등 다양한 치료가 단독 또는 복합적으로 사용되고 있다.²

기존의 항경련제 치료에 반응하지 않는 경우에 새로운 항경련제들에 의하여 발작이 조절되는 경우가 있으나 일부에서는 이러한 약제에도 전혀 반응을 보이지 않는다. 이러한 경우 간질 발작병소가 확인되면 수술적 치료를 시도해 볼 수 있으나, 수술이 가능한 경우는 30~50%에 불과하다.³ 간질 유발범위가 너무 광범위하거나 양측성이어서 약물 치료로 효과를 볼 수 없는 경우, 간질 유발 부위를 발견할 수 없거나 수술로써 제거가 불가능한 경우, 또는 기존의 수술치료의 결과가 좋지 않은 경우에 미주신경자극술을 많이 고려한다. 미주신경자극술은 1988년에 처음 사람에게 시도되었으며,⁴ 1997년에 12세 이상의 난치성 간질 환자의 치료방법으로 FDA 승인을 받았고, 현재 10,000명 이상의 간질 환자들에게 미주신경자극술이 시행되었다.⁵ 미주신경자극술은 난치성 간질의 새로운 치료법으로서 효과가 인정되고 있으나, 소아간질 환자에서의 본 시술에 대한 연구는 아직 많이 이루어져 있지 않다.^{6,7} 이에 본 연구에서는 미주신경자극술을 시행받은 난치성 소아간질 환자를 대상으로 미주신경자극술의 효과에 대해서 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 7월부터 2008년 2월까지 전남대학교병원에서 간질로 치료받고 있는 환자 중 미주신경자극술로 간질조절을 시도했던 환자 6명을 최소 1년 이상 추적관찰하였다. 4명은 남아였고 2명은 여아였다. 대상 환자들은 세종류 이상의 약물치료에 반응하지 않거나 케톤 생성식에 효과가 없었거나 수술적 치료가 불가능하거나 효과가 없었던 난치성 간질환아였다. 대상 환자들의 경련 발생 평균연령은 14개월(1일~2년 4개월)이었다. 6명중 3명은 Lennox-Gastaut 증후군(patient 1, 2, 3; P1, P2, P3), 1명은 복합 부분 발작(P6), 1명은 전신 긴장간대 발작(P5), 1명은 전신 긴장 발작(P4)이었다. 간질의 원인으로는 Lennox-Gastaut 증후군을 보인 3명중 P1과 P3은 원인미상의 뇌위축을 보였으며, P2는 헤르페스 뇌염이후 발병하였다. P4는 신경섬유종증 환자였으며, P5는 저산소성 허혈성 뇌증 환자였으며, P6는 결절성 경화증 환자였다. 6명 중 2명의 환자는 이전에 수술적 치료를 받았는데 P3는 뇌량절개술을 시행하였으며, P6는 뇌실막밑 거대세포 별세포종 절제술을 시행하였다. P3와 P4는 이전에 케톤 생성 식이요법을 시도하였으나 발작 조절에 실패하였다.

미주신경자극술을 시행하지까지 간질 지속기간은 평균 9년(5년 1개월~15년 5개월)이었으며 미주신경자극술 시행 후 평균 추적기간은 14개월(12~19개월)이었다(Table 1, 2).

2. 방법

미주신경자극 발생기는 6명의 환자 모두에서 Cyberonics

Table 1. Clinical profile of patients before vagus nerve stimulator (VNS) implantation

Patients (No)	Sex	Age at seizure onset	Etiology	Treatment before surgery	Epilepsy classification
1	F	2Y4M	Cryptogenic	AED (PB, CBZ, TPX, VPA, CZP, LTG)	LGS
2	M	2Y1M	Herpetice encephalitis	AED (CZP, LTG, TPX, VPA, VGT)	LGS
3	M	1Y6M	Cryptogenic	AED (VPA, CBZ, PB, CZP, TPX, ZSM, OCZ) Ketogenic diet Nearly total callostomy	LGS
4	F	4M	NF	AED (OCZ, PB, CZP, PHT VGT, VPA, LTG, ZSM, CBZ) Ketogenic diet	GT type
5	M	1D	HIE	AED (LTG, TPX, OCZ, VPA, VGT, ZSM, CZP, PB, PHT)	GTC
6	M	10M	Tuberous sclerosis	AED (VPA, PHT, CZP, CBZ, VGT, LTG, ZSM) Subependymal giant cell astrocytoma resection	CPS

AED, antiepileptic drug; PB, phenobarbital; PHT, phenytoin; CBZ, carbamazepine; CZP, clonazepam; LTG, lamotrigine; TPX, topiramate; VGT, vigabatrin; ZSM, zonisamide; VPA, valproate; OCZ, oxcarbazepine; LGS, Lennox-Gastaut syndrome; GT, generalized tonic seizure; NF, neurofibromatosis; GTC, generalized tonic clonic seizure; HIE, hypoxic ischemic encephalopathy; CPS, complex partial seizure

(Houston, TX) generator model 102를 사용하였다. 자극 발생기는 좌측 쇄골아래 삽입하고, 좌측 미주신경자극이 우측 미주신경자극보다 서맥과 부정맥의 발생률이 낮기때문에 전극리드를 좌측 미주신경부위에 부착하였다. 미주신경자극술을 시행받은 시점의 환아들의 평균연령은 10년 3개월(7년~16년 3개월)이었다. 시술 2주후부터 기계작동을 시작하였으며 초기에는 output current는 0.25 mA, frequency는 30 Hz, pulse width는 0.5 msec, duty cycle은 30 seconds “on” and 5 minutes “off” time으로 설정하였다. 시술 후 환아들은 효과와 부작용을 평가하고 parameter를 재설정하기 위해 2주마다 병원을 방문하였다. Output current는 효과가 있을 때 까지 방문시마다 0.25 mA씩 증가하였다. 미주신경자극술의 치료효과는 발작의 횟수감소여부, 발작강도의 감소여부로 판단하였으며 발작 횟수와 발작 강도는 환아의 부모에 의해 기록되었다. 미주신경자극술의 치료효과 및 부작용 등에 대해 매 방문 시 마다 환아의 부모에게 정보를 얻었다.

결 과

1. 발작횟수와 강도의 변화(Table 3)

Lennox-Gastaut 증후군 환아 2명(P1, P3)과 저산소성 허

Table 2. Characteristics of six patients with VNS implantation

Patients (No)	Duration of seizure before surgery	Age at surgery	Duration of follow up	Output current (mA)
1	5Y 1M	7Y 5M	12M	1.75
2	6Y 3M	8Y 4M	12M	1.75
3	11Y 5M	12Y 11M	13M	2.0
4	6Y 8M	7Y	16M	2.5
5	9Y 9M	9Y 9M	19M	3.0
6	15Y 5M	16Y 3M	13M	2.0

Table 3. Seizure frequency at every 3 months after VNS implantation compared to baseline

Patients (No)	3M	6M	9M	12M	15M	18M
1	Decreased	No change	No change	No change		
2	No change	No change	No change	No change		
3	Decreased (50%)	Decreased (no seizure)	Increased	Increased		
4	No change	No change	No change	No change	No change	
5	Decreased (30%)	Increased	Increased	Decreased (no seizure)	Decreased (no seizure)	Decreased (no seizure)
6	No change	No change	No change	No change		

혈성 뇌증 환아(P5)에서 3개월 후 50% 이상의 발작횟수 감소를 보였다. P5에서는 6개월 후부터 발작 횟수가 이전보다 증가하였다가 12개월 후부터 완전한 발작 소실을 보였다. P1은 6개월 후에는 발작횟수가 시술전과 별 차이가 없었으며, P3는 6개월 후 완전한 발작 소실을 보였으나 9개월 후에는 시술전보다 발작횟수가 증가하였다. Lennox-Gastaut 증후군(P2), 신경섬유종증(P4)과 결절성 경화증(P6) 환아에서는 추적관찰 기간동안 발작횟수에 변화가 없었다. 그러나 이중 P6에서는 3개월 후에 발작의 강도가 완화되었다.

2. 삶의 질 개선효과

P1, P3, P6에서 부모의 관찰에 의하면 정신의 명료함과 언어능력의 향상이 있다고 하였다.

그러나 이를 확인하기 위한 인지발달검사는 시행하지 못하였다.

3. 미주신경자극술 시행후 항경련제의 사용(Table 4)

P1은 추적기간동안 1가지 항경련제를 추가하였으며 6개월 후에는 발작횟수가 시술전과 별 차이가 없었다. P2는 추적기간동안 기존에 사용하던 1가지 항경련제의 용량을 증량, 2가지 항경련제의 용량을 감량하고 1가지 항경련제를 추가하였으며 발작횟수에 변화가 없었다. P3는 추적기간동안 1가지 항경련제를 추가하였고 6개월후 완전한 발작 소실을 보였으나 이후 발작횟수가 증가하여 2가지 약물을 추가하였으나 9개월 후에는 시술전보다 발작횟수가 증가하였다. P4는 추적기간동안 1가지 항경련제를 추가하고 기존에 사용하던 1가지 항경련제의 용량을 감량하였으며 발작횟수에 변화가 없었다. P5는 추적기간 동안 발작횟수가 증가하여 3가지 항경련제를 추가하고 기존에 사용하던 항경련제의 용량을 증량하였으며 12개월 후 완전한 발작소실을 보여 기존의 항경련제의 용량을 감량할 수 있었다. P6는 추적기간 동안 1가지 항경련제를 추가하고 기존에 사용하던 2가지 항경

Table 4. Antiepileptic drug treatment during VNS

Patients (No)	AED	
	Initial	Add on (time)
1	CZP, LTG, VPA	LEV (5M)
2	LTG, VPA, TPX, CZP	LEV (5M)
3	LTG, TPX, VPA, PB	LEV (4M), PHT (7M), PB (9M)
4	ZSM, CZP, VGT, PB, PHT	LEV (8M)
5	LTG, OCZ	VPA (5M), VGT (7M), LEV (10M)
6	CBZ, VGT, LTG, PHT, ZSM	LEV (5M)

AED, antiepileptic drug; CZP, clonazepam; LTG, lamotrigine; VPA, valproate; LEV, levetiracetam; TPX, topiramate; PHT, phenytoin; ZSM, zonisamide; VGT, vigabatrin; OCZ, oxcarbazepine

Table 5. Complications of VNS implantation

Patients (No)	Complication (onset after VNS implantation)
1	No
2	No
3	Hoarseness (1M)
4	Wobbling voice (2M)
5	Hoarseness, cough (2M)
6	Cough (1M)

련제의 용량을 감량하였으며 발작횟수에는 변화가 없었으나 3개월 후에 발작의 강도가 완화되었다.

4. 부작용(Table 5)

미주신경자극법에 의한 부작용으로는 기침 2예, 쉼 목소리 2예, 목소리 떨림 1예가 있었으며 이는 별다른 치료 없이 1~2개월 내에 점차 호전되었다.

고 찰

미주신경은 심장, 대동맥, 폐, 위장관으로부터 기원한 구심신경(80%)과 심장, 대동맥, 폐, 위장관의 부교감 신경지배 및 인두와 후두의 수의적 횡문근을 지배하는 원심신경(20%)으로 이루어져 있다. 원심신경의 세포체는 등쪽 운동핵(dorsal motor nucleus)과 의문핵(nucleus ambiguus)에 위치해 있다. 구심신경은 nodose ganglion에서 기원하여 고립로 핵(nucleus of the solitary tract)으로 투사된다. 목부근에서 미주신경은 작은 직경의 무수신경인 C-fibers (65~80%), 중간 직경의 유수신경인 B-fibers, 큰 직경의 유수신

경인 A-fibers 로 구성된다. 고립로 핵에서 간질유발에 중요한 부위인 편도핵(amygdala)과 시상(thalamus), 뇌간(brain-stem)과 앞뇌(forebrain)로 투사된다.⁸

미주신경자극이 뇌파에 미치는 영향은 동물 실험에서 증명된 바 뇌파의 동기화(synchronization) 및 비동기화(desynchronization), 급속 안구운동, 수면 또는 서파수면을 유발할 수 있다.⁸ 간질성 경련이 뇌파의 발작성 비정상적 동기성을 특징으로 하기 때문에 미주신경자극이 뇌파를 비동기화하여 경련을 조절할 수 있을 것으로 생각되었으며 이러한 동물실험 결과를 토대로 하여 사람에서 난치성 간질의 치료 방법으로 미주신경자극술이 시도되었다.⁸ 사람에서의 미주신경자극술의 기전에 대한 연구는 뇌파, 신경화학물질, 뇌혈류, 신경해부연구에 주로 초점이 맞추어져 있다. 사람에서는 미주신경자극에 의하여 동물실험에서와 같은 뇌파변화가 재현되지 않으며 간질발작 사이 활동의 억제도 일어나지 않는다.⁹ 동물 및 사람을 대상으로 한 연구에서 세로토닌성 시스템과 도파민성 시스템이 항경련 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 미주신경자극술 후에는 뇌척수액에서 아미노산과 신경전달물질 농도가 변화하며¹⁰ 5-hydroxyindoleacetic acid, homovanillic acid, serotonin과 dopamine의 대사물질의 증가와 aspartate의 감소,¹¹ gamma-aminobutyric acid와 ethanolamine의 증가등이 보고되어 있다.¹¹ 미주신경자극술이 중추신경계에 미치는 영향은 뇌혈류 실험을 통해서도 연구되어 있으며 천막위의 혈류와 소뇌의 혈류의 다양한 변화가 관찰된다. 동측의 시상과 띠이랑(cingulate gyrus)의 활성화,¹² 소뇌와 조가비핵(putamen)의 좌측 후방, 관자이랑과 시상의 좌측 내측의 뇌혈류 증가,¹³ 우측 방사가각모양이랑(fusiform gyrus)의 뇌혈류 감소가 보고되어 있다.¹⁴ 신경해부연구에서는 청반(locus ceruleus)과 고립로 핵이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데, 이는 미주신경자극시 이러한 구조물에서 경련을 억제시키는 신경전달물질이 분비된다는 신경화학물질 연구에 의해 뒷받침된다.⁸

1989년 이후 10,000명 이상의 환자들에게 미주신경자극술이 시행되었다. 국내에서는 현재까지 총 228명에서 미주신경자극술을 시행하였으며, 이 중 54%가 18세 미만이다. 미주신경자극술의 효과에 대한 초기연구에서는 복합 부분 발작을 보인 454명의 성인에서 22~48%에서 발작횟수의 감소를 보였으며 29~50%에서는 50% 이상의 발작 횟수의 감소를 보였다.¹⁵ EO5 연구에서는 195명의 환자들을 1년간 추적관찰하였는데, 3개월 후에는 34%, 1년 후에는 45%의 경련감소를 보였다.¹⁶ EO1~EO5 연구에서는 440명의 환

자들을 3년간 추적관찰하여 3개월 후, 1년 후, 2년 후 50% 이상의 경련 감소를 보인경우가 각각 23%, 37%, 43%였다.¹⁷

소아 간질환아에서 미주신경자극술의 효과에 대한 연구는 많지 않다. EO4 연구에서는 3세에서 18세의 60명의 환아들을 장기간 추적관찰하였으며 3개월 후에는 23%, 6개월 후에는 42%, 12개월 후에는 34%, 18개월 후에는 42%의 경련 감소를 보였다고 하였다.¹⁸ Hornig 등¹⁹은 19명의 환아(4~19세)를 대상으로 연구하였는데 이중 4명의 환아는 이전에 수술적 치료를 받았었다. 대상 환자 중 8명은 전신발작, 10명은 전신화를 동반한 부분발작, 1명은 부분발작을 보였다. 53% (10/19)에서 50%이상의 발작 횟수감소를 보였으며 32% (6/19)에서 90%이상의 발작횟수 감소를 보였다. 2명에서는 발작 횟수가 증가하였다. 특히 Lennox-Gastaut 증후군 환자 6명 중 5명에서 90% 이상의 발작 횟수 감소를 보였으며 13명의 환자에서는 인지능력향상을 보였다고 하였다. Lundgren 등²⁰은 16명의 환아(4~19세)를 16~24개월간 추적관찰하여 6명에서 50%이상의 발작횟수 감소를 보였다고 보고하였다. Murphy 등¹⁸은 60명의 환아(3.5~18세)를 대상으로 연구하였다. 55명의 환아는 6개월간, 51명의 환아는 12개월간, 46명의 환아는 18개월간 추적관찰하여 3, 6, 12, 18개월 후 각각 23%, 31%, 34%, 42%에서 발작횟수 감소를 보고하였다. Hosain 등²¹은 13명의 Lennox-Gastaut 증후군 환자(4~16세)에서 처음 6개월간 평균 50%의 발작횟수 감소를 보였으며 미주신경자극술이 특히 Lennox-Gastaut 증후군 환자에서 효과적이라고 주장하였다.

본 연구에서는 Lennox-Gastaut 증후군 1명만 추적 기간 동안 완전한 발작소실을 보였고, 4명은 발작횟수에 변화가 없었으며, 1명은 발작횟수가 증가하였다. 발작횟수에 변화가 없었던 환자 중 1명에서는 3개월 후에 발작의 강도가 완화되었다. 미주신경자극술 시행 후 추적기간 동안 발작횟수에 변화가 없거나 증가한 환자에서 기존에 사용하던 항경련제의 용량을 증량하거나 새로운 항경련제를 추가하였는데 새로운 항경련제인 levetiracetam 은 모든 환자에서 추가하였다. 발작횟수가 감소하는 경우 기존에 사용하던 항경련제의 용량을 감량하였다. 미주신경자극술후 3명의 환자에서 부모의 관찰에 의하면 정신의 명료함과 언어능력의 향상이 있다고 하였으나 이를 확인하기위한 인지발달검사는 시행하지 않았다. 기존의 연구 결과들과는 달리 본 연구에서 미주신경자극술에 대한 효과는 만족할 만한 것은 아니었다. 그러나 미주신경자극술이 시술 후 18개월에서 24개월 이상 경과할

수록 효과가 증대되는 것을²² 감안할 때 효과판정에는 좀더 장기간 추적관찰이 필요할 것으로 사료된다. 또한 대상 환아수가 적어 좀 더 많은 대상 환아를 통한 임상경험이 필요할 것으로 사료된다.

알 림

본 연구는 전남대학교병원 임상시험센터(A050174)의 지원을 받았습니다.

References

1. Pellock JM, Appleton R. Use of new antiepileptic drugs in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 6):S29-38.
2. Nam SO. The pharmacotherapy of childhood epilepsy. *Korean J Pediatr* 2004;47:821-6.
3. Boon P, Vandekerckhove T, Achten E, Thiery E, Goossens L, Vonck K, et al. Epilepsy surgery in Belgium, the experience in Gent. *Acta Neurol Belg* 1999;99:256-65.
4. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;6(Suppl 4):S40-3.
5. Wheless JW, Maggio V. Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. *Neurology* 2002;59(6 Suppl 4):S21-5.
6. Fisher RS, Krauss GL, Ramsey E, Laxer K, Gates J. Assessment of vagus nerve stimulation for epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1997;49:293-7.
7. 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.
8. Vonck K, Van Laere K, Dedeurwaerdere S, Caemaert J, De Reuck J, Boon P. The mechanism of action of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: the current status. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:394-401.
9. Zabara J. Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;61:162.
10. Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Slater J, et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995;20:221-7.
11. Hammond EJ, Uthman BM, Wilder BJ, Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, et al. Neurochemical effects of vagus nerve stimulation in humans. *Brain Res* 1992;583:300-3.
12. Garnett E, Nahmias C, Scheffel A, Firnau G, Upton AR. Regional cerebral blood flow in man manipulated by direct vagal stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1579-80.

13. Ko D, Heck C, Grafton S, Apuzzo ML, Couldwell WT, Chen T, *et al.* Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET H₂(15)O blood flow imaging. *Neurosurgery* 1996;39:426-30.
14. Ko D, Grafton S, Gott P, Heck C, DeGiorgio C. PET 15O cerebral blood flow study of vagus nerve stimulation: progressive changes over time and correlation with efficacy. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 6):S101.
15. 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.
16. 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.
17. Morris GL 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group EO1-EO5. *Neurology* 1999;53:1731-5.
18. Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr* 1999;134:563-6.
19. Homig GW, Murphy JV, Shallert G, Tilton C. Left vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: an update. *South Med J* 1997;90:484-8.
20. Lundgren J, Amark P, Blennow G, Strömblad LG, Wallstedt L. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:809-13.
21. Hosain S, Nikalov B, Harden C, Li M, Fraser R, Labar D. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 2000;15:509-12.
22. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 2002;1:477-82.