

# Nervus vagus stimulatie bij de behandeling van epilepsie

## Plaatsbepaling en neurochirurgische aspecten

### T R E F W O O R D E N

EPILEPSIE; ELEKTRISCHE STIMULATIE; NERVUS VAGUS; EPILEPSIEBEHANDELING; NEURO-MODULATIE.

door H.P.J. Buschman, L. Schimmel, A.M.A.J. Janssen, G. Hageman, H.E. van der Aa

### Samenvatting

Linkszijdige chronische intermitterende elektrische stimulatie van het cervicale deel van de n. vagus is werkzaam gebleken bij de behandeling van medicamenteus onbehandelbare vormen van epilepsie. Dit artikel beschrijft de implantatietechniek van de Nervus Vagus Stimulator, de mogelijke werkingsmethoden, de huidige behandelresultaten en geeft aan welke plaats deze behandeling mogelijk in Nederland gaat innemen bij de behandeling van refractaire epilepsie.

(Ned Tijdschr Neurol 2000;1:35-41)

### Inleiding

Volgens gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek komt epilepsie voor bij 0,6 % van de Nederlandse bevolking. Ondanks uitgebreide kennis omtrent de oorzaak van epilepsie, hersenchirurgie voor epilepsie en een redelijk arsenaal van werkzame anti-epileptica blijft een bevredigende aanvalscntrole bij circa 30% van de patiënten onbereikbaar.<sup>1</sup> Als gevolg van bevindingen uit dierexperimenteel onderzoek is er begin jaren tachtig belangstelling ontstaan voor behandeling van epilepsie door middel van het elektrisch stimuleren van het cervicale deel van de n. vagus.<sup>2</sup> In 1988 heeft de eerste humane implantatie plaatsgevonden<sup>3</sup> en zijn studies gestart naar het effect van n. vagus stimulatie als therapie voor patiënten die lijden aan frequente aanvallen. Verschillende klinische studies hebben vervolgens aangetoond dat n. vagus stimulatie een veilige en effectieve therapie is voor de behandeling van refractaire epilepsie.<sup>4-12</sup> Na goedkeuring door de Amerikaanse FDA van n. vagus stimulatie als aan-

vullende therapie bij de behandeling van epilepsie is de toepassing explosief gestegen. Wereldwijd zijn er inmiddels al meer dan 4800 systemen geïmplanteed. De eerste kosten-effectiviteit-studies laten zien dat deze therapie in staat is de directe medische kosten op langere termijn te verminderen.<sup>13,14</sup> De nervus vagus stimulatie lijkt zich daarmee een plaats te hebben verworven bij de behandeling van refractaire epilepsie.

### Het implantaat

De Nervus Vagus Stimulator, i.e. het implanteerbare NeuroCybernetisch Prothese systeem (NCP, Cyberonics, Webster, TX, USA), bestaat uit een pulsgenerator en een bipolaire geleider of 'lead'<sup>15</sup> (Figuur 1). De pulsgenerator is omgeven door een hermetisch afgesloten titanium behuizing en geeft impulsen af volgens een van buiten af programmeerbaar patroon. De voeding van de pulsgenerator is een lithium/thionyl-chloride batterij en gaat ongeveer 36 tot 60 maanden mee.



**Figuur 1.** Het implanteerbare nervus vagus stimulatie systeem: de pulsgenerator en de bipolaire lead met elektroden.

De ronde generator weegt 65 gram en heeft een diameter van 55 mm bij een dikte van 13.2 mm. Programmeeropdrachten van de externe programmeerspoel worden door een antenne in de puls-generator opgevangen en overgedragen aan de microprocessor in de puls-generator.

De bipolaire lead bestaat uit twee parallelle geleiderdraden welke via een bifurcatie eindigen in twee afzonderlijke aansluitingen, de connector pinnen. De andere zijde van de geleider bestaat uit drie spiraalvormige helices (*Figuur 2*, op pagina 497). De proximale en de middelste van de drie helices zijn voorzien van een platina elektrode; de distale helix dient ter fixatie.

### De implantatieprocedure

De implantatieprocedure wordt doorgaans onder algehele anesthesie verricht om de kans op een per-operatieve convulsie te minimaliseren. De procedure duurt ongeveer één uur. De huidincisie is cervicaal over de anterieure rand van de linker m. sternocleidomastoïdeus, zo mogelijk in een huidplooi (*Figuur 3*, op pagina 498). De n. vagus wordt normaal gevonden tussen de a. carotis communis en de v. jugularis interna; ze wordt gemobiliseerd onder de microscoop totdat minstens 3 cm vrijgeprepareerd is. Deze afstand is de ruimte die minimaal nodig is voor het positioneren van de helices. De incisie voor de generator wordt gewoonlijk 8 cm onder de clavicula gemaakt alwaar een pocket wordt gecreëerd. Vervolgens wordt de lead getunneld van de cervicale naar de thoracale incisie.

Onder de microscoop worden daarna de helices voorzichtig om de vrijgeprepareerde n. vagus gelegd (*Figuur 4*, op pagina 499), en de generator vastgemaakt aan de lead.

Voordat de generator geplaatst wordt en de incisie gesloten, wordt deze 'elektronisch uitgelezen' en een diagnostische test uitgevoerd om te controleren of het systeem correct functioneert. Post-operatief worden de posities van de generator en elektroden vastgelegd door middel van röntgenfoto's.

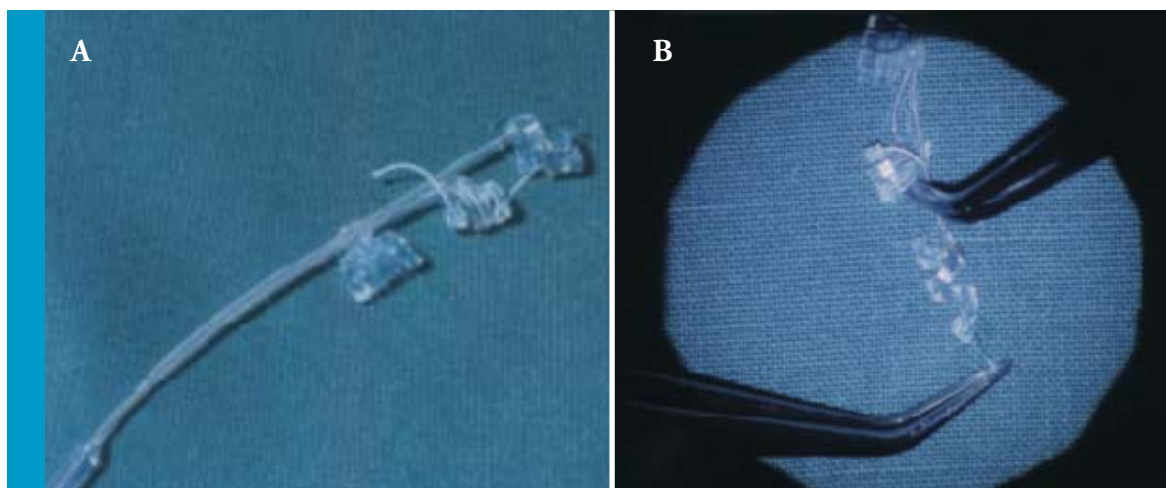
### Stimulatieprotocol

Optimalisatie van de therapie vindt individueel plaats door aanpassing van de stimulatieparameters. In *Tabel 1* is aangegeven welke parameters voor optimalisatie van belang zijn. De uitgangsstroomsterkte wordt stapsgewijs ingesteld tot een waarde waarbij een stabiele reductie van de aanvalsfrequentie wordt gemeten en de patiënt de stimulatie waarneemt met de beoordeling "goed te verdragen". In klinische studies is aangetoond dat de overige instellingen van het NCP systeem op de van tevoren vastgelegde uitgangswaarde effectief zijn. Wanneer met deze instelling onvoldoende resultaat geboekt wordt, kan men de AAN/UIT verhouding ('duty cycle') aanpassen. Een verkorting van de UIT-periode, i.e. een toename van de duty cycle, vergroot in veel gevallen de werkzaamheid. De gekozen instelling dient gedurende minimaal drie maanden geëvalueerd te worden.

Werkingsmechanisme van nervus vagus stimulatie

Tabel 1. De instelbare stimulatieparameters van het NCP systeem.

Parameter	Minimaal	Maximaal	Nominaal
Uitgangsstroom	0	3,5	1,25 mA
Signaalfrequentie	1	30	30 Hz
Pulsduur	130	1000	500 ms
Puls AAN tijd	7	270	30 s
Puls UIT tijd	0,2	180	3 min



**Figuur 2.** A. Detail van de elektrode. De proximale en de middelste helix bevatten de stimulatie elektroden. De distale helix dient ter fixatie. B. Principe van het uiteen trekken van de helices met behulp van kunststof draadjes. Hier te zien bij de proximale elektrode.

De n.vagus bestaat voor ongeveer 20-35% uit efferente- en voor 65-80% uit afferente vezels.<sup>16</sup> De efferente vezels innervieren vanuit de preganglionaire neuronen in de dorsale motorische vaguskern de dwarsgestreepte spieren van de larynx en pharynx, en verzorgen de parasymphatische innervatie naar het hart, de longen en de ingewanden. Activering van deze vezels leidt onder meer tot een bronchiale constrictie, een verhoogde pulmonale secretie, en een verlaging van het hartritme.

De sensorische vezels voorzien de hersenen van viscerale informatie van hoofd, nek, thorax en abdomen. De afferente vezels ontspringen uit neuronen in het nodale ganglion en projecteren voornamelijk op de nucleus van de tractus solitarius. Hiervandaan wordt de informatie verder vervoerd via een drietal banen, die verondersteld worden als reflexbanen te fungeren voor viscerale functies als hoesten, overgeven en slikken. Bij deze banen zijn verschillende transmittersystemen betrokken.

De rechter en linker n. vagus vervoeren verschillende soorten informatie. De rechter n. vagus is meer betrokken bij de cardiale atria, terwijl de linker n. vagus voornamelijk de ventrikels innerveert. Omdat de n. vagus innervatie van de ventrikels minder uitgebreid is dan die van de atria, heeft stimulatie van de linker n. vagus waarschijnlijk minder cardiale effecten.<sup>17</sup>

Mede als gevolg van de complexe distributie en verwerking van n. vagus informatie zijn het exacte werkingsmechanisme waarop het moduleren van de epileptische aanvallen berust, alsmede de struc-

turen waarop de therapie aangrijpt, nog niet volledig bekend. Er bestaan wel een aantal theorieën hieromtrent.<sup>18</sup> Theorieën voortgekomen uit dierexperimenteel onderzoek, zoals desynchronisatie en activering van de formatio reticularis, een verhoogde afgifte van GABA in de hersenen en stimulatie van de C-vezels, zijn bij de mens echter niet bevestigd<sup>19-21</sup> en zijn daardoor enigszins op de achtergrond geraakt.

Andere theorieën, zoals een veranderde subcorticale neurotransmissie of een andere regionale, cerebrale doorbloeding, zijn in studies niet bevestigd en nog onderwerp van discussie.<sup>22</sup> De meeste wetenschappelijke feiten ondersteunen de hypothese die uitgaat van een veranderde mono-aminen spiegel in de frontale gebieden als gevolg van n. vagus stimulatie.<sup>22,23</sup> Verondersteld wordt dat n. vagus stimulatie een aanvalsonderdrukkende werking heeft door inhibitie van een aanvalsontlading door stimulatie van het limbisch systeem via de habenula van de thalamus of via de nucleus solitarius, de nucleus coeruleus en de raphe kernen. Met name de nucleus coeruleus, die veel noradrenerge cellen bevat, lijkt hierbij van belang omdat noradrenerge stoffen een anti-epileptisch effect hebben.<sup>21</sup>

### Tolerantie

Nervus vagus stimulatie is een relatief nieuwe vorm van behandeling en er zijn daarom nog geen gegevens over eventuele lange termijn neveneffecten. Verschillende studies zijn uitgevoerd ter evaluatie



**Figuur 3.** Plaats van de incisies: cervicaal (rechts) en subclaviculair (links).

van n. vagus stimulatie volgens dezelfde criteria als gebruikelijk is bij studies naar anti-epileptica.<sup>6,9,11,12</sup> Een aantal neveneffecten zijn hierbij naar voren gekomen. Gemeld is onder andere heesheid, keelpijn, hoesten en dyspneu.<sup>3</sup> Deze neveneffecten treden echter alleen op gedurende de korte periode dat de stimulator impulsen afgeeft en - met uitzondering van heesheid - verminderen of verdwijnen na enige tijd. Wanneer een neveneffect langer aanhoudt dan wenselijk is, kan de generator door middel van een magneet tijdelijk uitgeschakeld worden om bijvoor-

beeld ongestoorde spraak en zang mogelijk te maken. Een bijzondere bijwerking is een ongewenste stimulatie van de n. phrenicus.<sup>24</sup>

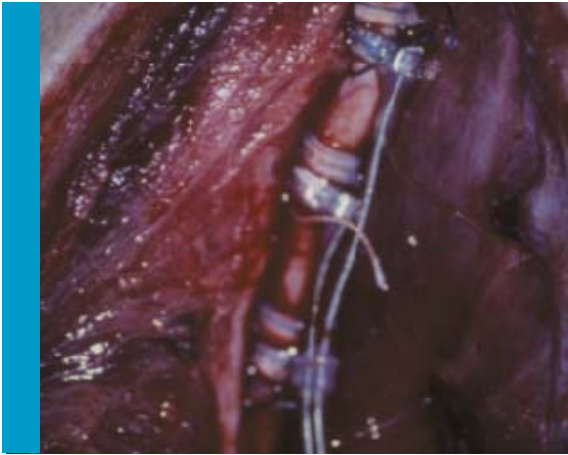
De implantatie van een Nervus Vagus Stimulator is een niet al te moeilijke chirurgische procedure. Het vrijleggen van de n. vagus en het aanbrengen van de elektroden vergen enige oefening doch het gaat hier zeker niet om een ingewikkelde operatie. Chirurgische complicaties komen overeen met die bekend zij bij toepassing van implantaten in het algemeen. Hieronder vallen infecties, bloeduitstorting en vochtophoping rond de generator (<3%). De ingreep wordt doorgaans echter beschreven als een veilige procedure met een laag risico op serieuze complicaties en wordt gewoonlijk zeer goed verdragen. Overlevingsstudies laten in dit opzicht geen significant verschil zien van implantatie van een stimulator in vergelijking met de behandeling met moderne anti-epileptica.<sup>25</sup>

### Patiëntenselectie

De indicaties voor het gebruik van n. vagus stimulatie zijn voortgekomen uit klinische studies en hebben momenteel geen goede fysiologische onderbouwing. Uit de klinische studies is gebleken dat de respons op n. vagus stimulatie niet afhankelijk is van leeftijd, geslacht, aanvalsfrequentie, frequentie van secundair generaliseerde aanvallen,

**Tabel 2.** Effectiviteit van nervus vagus stimulatie in klinische studies bij therapeutische stimulatieparameters.

Studie	Opzet	Aanvalstypen	Aantal patiënten	Leeftijd patiënten	% Patiënten met >50% respons	Gemiddeld % aanvalsreductie
E01	Pilot, longitudinaal	partieel	11	20-58	30	24
E02	Pilot, longitudinaal	partieel	6	18-42	50	40
E03	Open, Longitudinaal	alle typen	124	3-63	29	7
E04	Gerandomiseerd, Parallel	partieel	115	13-57	30	27
E05	Gerandomiseerd, Parallel	partieel	198	13-60	23	28



**Figuur 4.** De n. vagus stimulatatie-elektrode aangebracht rond de n. vagus.

of de frequentie van 'interictal spikes' op het EEG. In Europa is n. vagus stimulatatie geïndiceerd als aanvullende therapie bij patiënten met partiële of gegeneraliseerde aanvallen, zonder leeftijdsbeperking. Verder onderzoek moet uitwijzen of de indicaties voor n. vagus stimulatatie kunnen worden aangescherpt.

Kandidaten voor n. vagus stimulatatie moeten verder aan de volgende criteria voldoen:

1) er is sprake van farmacotherapie-resistente, partiële epilepsie<sup>26</sup> of gegeneraliseerde aanvallen van symptomatische of idiopathische origine<sup>27</sup>; 2) gebruik van minstens 3 AEDs tegelijk of in het verleden uitgetest; 3) niet-epileptische gebeurtenissen dienen redelijkerwijs uitgesloten te zijn; en 4) patiënt is geen goede kandidaat voor resectieve epilepsiechirurgie of deze vorm van chirurgie heeft niet geholpen.<sup>28</sup> Een contra-indicatie voor n. vagus stimulatatie vormt een eerder ondergane bilaterale of linker cervicale vagotomie. Patiënten met een pulmonale of cardiale aandoening moeten nauwkeurig geëvalueerd worden voorafgaande aan implantatie.

### Huidige resultaten

Vijf klinische studies met het NCP Systeem zijn uitgevoerd (zie *Tabel 2*). De eerste twee pilot studies toonden duidelijk aan dat sommige patiënten een verbeterde aanvalscontrole (uitgedrukt in termen van aanvalsreductie) hadden.<sup>4,6,8</sup> Deze studies werden gevolgd door twee gerandomiseerde, prospectief gecontroleerde studies (E03, E05) die in 1997 geleid hebben tot acceptatie van de therapie door de FDA. In de E01-5 studies is bij 454 patiënten

een nervus vagus stimulator geïmplantieerd. De resultaten van deze en latere studies laten zien dat bij ongeveer één derde van de patiënten een dramatische afname in aanvallen optreedt, één derde een middelmatige aanvalsreductie ondervindt, en één derde geen verbetering ervaart. Alle patiënten in de E01-5 studies ondergingen tevens een follow-up onderzoek drie jaar na implantatie.<sup>26</sup> Na 1, 2 en 3 jaar werden respectievelijk 96.4%, 84.7%, en 72.1% van de patiënten nog behandeld. Het aantal patiënten met een halvering van het aantal aanvallen steeg van ongeveer 30% na 1 jaar tot meer dan 44% in het derde jaar. Bij veel patiënten is het effect nog stijgende drie jaar na implantatie.

Na deze klinische studies is de effectiviteit bij andere aanvalstypen, bij kinderen en bij chronisch gebruik bevestigd. Bij patiënten met symptomatische, gegeneraliseerde epilepsie zijn aanvalsreducties tot 46% gerapporteerd.<sup>29</sup> Ook de effectiviteit van nervus vagus stimulatatie, gemeten in aanvalsfrequentie, aanvalsernst en kwaliteit van leven (QOLIE) bij de behandeling van het Lennox-Gastaut syndroom en andere refractaire epilepsieën bij kinderen, is in verschillende studies aangetoond.<sup>30,31</sup>

De ervaring met n. vagus stimulatatie in Nederland is minder groot dan die in het buitenland. Een belangrijke oorzaak hiervoor is waarschijnlijk dat n. vagus stimulatatie therapie nog geen verstrekking is in het kader van de Ziekenfondswet. Studies naar de effectiviteit van deze therapie zijn en worden, met wisselend succes, uitgevoerd in de Hans Berger Kliniek (Breda), het Academische Ziekenhuis Utrecht, en het Epilepsiecentrum "De Kempenhaeghe" (Heeze) in samenwerking met het Academisch Ziekenhuis Maastricht.

N. vagus stimulatatie is in het Medisch Spectrum Twente pas onlangs toegepast bij vier patiënten. Het betreft één vrouw en drie mannen met leeftijden van, respectievelijk 26, 17, 24 en 45 jaar. Zij hadden partiële epilepsie met vaak secundair gegeneraliseerde aanvallen en een gemiddelde aanvalsfrequentie van 5 tot 50 aanvallen per maand, ondanks gebruik van meerdere anti-epileptica. Bij twee patiënten bestond er een aanwijsbare oorzaak voor de epilepsie, respectievelijk een contusio cerebri met een links temporale atrofie bij MRI onderzoek en een encephalitis. De duur van de epilepsie varieerde van 9 tot 39 jaar. Als complicatie van de ingreep trad er bij 2 patiënten een lichte, voorbijgaande heesheid op. Het effect van de stimulatatie was bij één patiënt goed, met bijna volledige aanvalsvrijheid, en bij twee patiënten redelijk, met

enige aanvalsreductie. Vooral nog werd geen vermindering van de aanvalsfrequentie gezien bij de patiënt met een vroegere contusio cerebri. Bij deze patiënt en de twee patiënten met een redelijke aanvalsreductie, wordt de optimale uitgangsstroomsterkte volgens protocol verder ingesteld.

## Conclusie

Nervus vagus stimulatie met behulp van een implanteerbaar systeem is een veilige en effectieve techniek voor de behandeling van refractaire epilepsie, en wordt momenteel toegepast bij patiënten bij wie gerichte farmacologische interventie niet leidt tot een redelijke aanvalsreductie en die bovendien niet (meer) in aanmerking komen voor cerebrale epilepsie chirurgie, of bij wie dit niet geholpen heeft. Eventuele bijwerkingen treden slechts op gedurende de telkens korte periode waarin gestimuleerd wordt. Zeer belangrijk lijkt het om die therapieresistente epilepsievormen te identificeren waarbij n. vagus stimulatie effectief kan zijn. Verder onderzoek dient dan ook plaats te vinden om te komen tot een hoger succespercentage en effectiviteit van de therapie. Op dit moment lijkt de n. vagus stimulatie als behandelmethode voor refractaire epilepsie zich voornamelijk alleen in de ons omringende landen een plaats te hebben verworven.

## Referenties

1. *Surgery for Epilepsy. NIH Consensus Development Conference Consensus Statement: Mar 19-21, 1990: 8.*
2. Zabara J. *Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. Epilepsia 1992; 33 (6): 1005-1012.*
3. Schachter SC, Saper CB. *Vagus nerve stimulation. Epilepsia 1998; 39 (7): 677-686.*
4. Uthman BM, Wilder BJ, Hammond EJ, Reid SA. *Efficacy and safety of vagus nerve stimulation in patients with complex partial seizures. Epilepsia 1990; 31: S44-S50.*
5. Wilder BJ, Uthman BM, Hammond EJ. *Vagal stimulation for control of complex partial seizures in medically refractory epileptic patients. PACE 1991; 14: 108-115.*
6. Holder LK, Wernicke JF, Tarver WB. *Treatment of refractory partial seizures: preliminary results of a controlled study. PACE 1992; 15(10): 1557-1571.*
7. Holder LK, Wernicke JF, Tarver WB. *Long-term follow-up of 37 patients with refractory partial seizures treated with vagus nerve stimulation. J Epilepsy 1993; 6: 206-214.*
8. Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, Dean C, Ramsay RE, Reid SA, Hammond EJ, Tarver WB, Wernicke JF. *Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. Neurology 1993; 43 (7): 1338-1345.*
9. Ben-Menachem E, Manon-Espaillat R, Ristonovic R, et al. *Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: A controlled study of effect on seizures. Epilepsia 1994; 35(3): 616-626.*
10. Ramsey RE, Uthman BM, Augustinsson LE et al. *Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. Epilepsia 1994; 35 (3): 627-636.*
11. *The Vagus Nerve Stimulation Study Group; A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. Neurol 1995; 45: 224-230.*
12. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC et al. *Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: A controlled study of effect on seizures. Neurology 1998; 51: 48-55.*
13. Liebman KM, Yanusz D, Hariharan S, Zappulla RA, de Luna CM, Nadkarni MA. *Improvement in cognitive function after vagal nerve stimulator implantation. Epilepsia 1998; 39 (Suppl. 6): 93.*
14. Boon P, Vonck K, Vandekerckhove T, D'have M, Nieuwenhuis L, Michielsen G, et al. *Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy; efficacy and cost-benefit analysis. Acta Neurochir (Wien) 1999; 141: 447-453.*
15. Terry RS, Tarver WB, Zabara J. *The implantable neurocybernetic prosthesis system. Pacing Clin Electrophysiol 1991; 14(1): 86-93.*
16. Foley JO, DuBois F. *Quantitative studies of the vagus nerve in the cat. I. The ratio of sensory and motor fibers. J Comp Neurol 1937; 67: 49-97.*
17. Saper CB, Kibbe MR, Hurley K, Spencer S, Holmes HR, Leahy KM, Needleman P. *Brain natriuretic peptide-like immunoreactive innervation of the cardiovascular and cerebrovascular system in the rat. Circ Res 1990; 67: 1345-1354.*
18. Sonnen AEH. *Nervus Vagus Stimulatie (Deel 1): Fysiologische aspecten en mechanismen van het anti-epileptisch effect bij mens en dier. Epilepsie bulletin 1996; 24(2): 50-55.*
19. Salinsky MC, Burchiel KJ. *Vagus nerve stimulation has no effect on awake EEG rhythms in humans. Epilepsia 1993; 34(2): 299-304.*
20. Tougas G, Fitzpatrick D, Hudoba P, Talalla A, Shine G, Hunt RH, Upton AR. *Effects of chronic left vagal stimulation on visceral vagal function in man. Pacing Clin Electrophysiol 1992; 15 (10): 1588-1596.*
21. Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Slater J, Freig T, Stefan H, Ramsay RE, Wernicke JF, 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 (3): 221-227.*
22. Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH. *Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. Epilepsy Res 1995; 22(1): 53-62.*
23. Jobe PC, Mishra PK, Adams-Curtis LE, Deoskar VU, Ko

- 1 Bij patiënten met medicament-resistente epilepsie, die niet voor cerebrale chirurgie in aanmerking komen, dient n. vagus stimulatie te worden overwogen.
- 2 Neuromodulatie door elektrische stimulatie van de linker n.vagus met een implanteerbaar systeem kan bij onbehandelbare patiënten in ongeveer 65% van de gevallen uitkomst bieden door vermindering van het aantal aanvallen, maar ook door afname van de ernst van de aanvallen.
- 3 Implantatie van de stimulator en elektrode is een veilige operatieve procedure met weinig complicaties.
- 4 Voor optimalisatie van stimulatie parameters dient iedere patiënt afzonderlijk ingesteld te worden volgens een bepaald schema in een tijdsbestek van ongeveer 1 jaar.

*KH, Browning RA, Dailey JW. The genetically epilepsy-prone rat (GEPR). Ital J Neurol Sci 1995; 16 (1-2): 91-99.*

24. *Leijten FS, Van Rijen PC. Stimulation of the phrenic nerve as a complication of vagus nerve pacing in a patient with epilepsy. Neurology 1998; 51(4): 1224-1225.*

25. *Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J, Duffell W, Tarver B. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. Epilepsia 1998; 39(2): 206-212.*

26. *Morris G, Pallagi J. Long-term follow-up on 454 patients with epilepsy receiving vagus nerve stimulation therapy. Epilepsia 1998; 39 (Suppl. 6): 93.*

27. *Labar D, Sala D, Murphy J, Tecoma E, Tarvers B. Predictors of Seizure Rate Response to Vagus Nerve Stimulation. Epilepsia 1998; 39 (Suppl.6): 92.*

28. *Frost MD, Hoskin C, Moriarty GL, Penovich PE, Ritter FJ, Gates JR. Use of the vagus nerve stimulator in patients who have failed epilepsy surgery. Epilepsia 1998; 39 (Suppl.6): 192.*

29. *Labar D, Murphy J, Tecoma E and the E04 VNS Study Group. Vagus nerve stimulation for medication – resistant generalized epilepsy. Neurol 1999; 52: 1510-1512.*

30. *Lundgren J, Amark P, Blennow G, et al. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. Epilepsia 1998; 39(8): 809-813.*

31. *Murphy JV, Hornig G, Schallert G. Left vagal nerve stimulation in children with refractory epilepsy. Preliminary observations. Arch Neurol 1998; 19: 42-44.*

**Correspondentie-adres auteurs:**  
**Dr. H.P.J. Buschman<sup>1</sup>, wetenschappelijk hoofdmedewerker**  
**Dr. H.E. van der Aa<sup>2</sup>, neurochirurg**  
 Toegepast Wetenschappelijk Instituut voor Neuromodulatie  
 Afdeling Neurochirurgie

**Drs. L. Schimmel<sup>3</sup>, AGIO**  
**Dr. G. Hageman<sup>4</sup>, neuroloog**  
 Afdeling Neurologie

Medisch Spectrum Twente<sup>1,2,3,4</sup>  
 Postbus 50 000, 7500 KA Enschede  
 E-mail: twin@ziekenhuis-mst.nl

**Drs. A.M.A.J. Janssen, zenuwarts**  
 Epilepsiecentrum Kempenhaeghe en Polikliniek voor Epilepsie Enschede  
 Postbus 61  
 5590 AB Heeze