

소아와 성인의 난치성 간질 환자에서 미주신경 자극술의 효과

서울아산병원 신경과¹, 동남보건대학 임상병리과²

김 천 식¹ · 노 영 주¹ · 최 상 용² · 김 대 식²

Effects of Vagus Nerve Stimulation on Adults and Children with Refractory Epilepsy

Cheon-Sik Kim¹, Yeong-Joo Ro¹, Sang-Yong Choi², and Dae-Sik Kim²

Department of Clinical Neurosciences, Asan Medical Center, Seoul 138-736, Korea¹

Department of Clinical Pathology, Dongnam Health College, Suwon 440-714, Korea²

Vagal nerve stimulation (VNS) has been proposed as a possible way to improve the control of refractory epilepsy. We report the effects following VNS treatment in patients with refractory epilepsy. Seventeen patients with a mean age of 12.8 years, ranging from 5 to 29 years, underwent the implantation of vagal nerve stimulation (Cyberonics, Houston, TX). We reviewed the clinical findings before and after VNS in seizure frequency, number of antiepileptic drugs (AED), and quality of life (QOL). All of the patients had intractable seizures, eleven of the patients had additional medical complications, three had hippocampus atrophy, one had encephalomalacia, five had encephalitis, one had pachygyria, and one had schizencephaly. Thirteen patients had symptomatic partial epilepsies, three patients had Lennox-Gastaut syndrome and one had cryptogenic partial epilepsy. The mean follow up duration was 35 months. The mean reduction of seizure frequency compared with baseline before VNS was 26.1% after 3 months ($p<0.005$), 41.9% after 6 months ($p<0.001$), 46.9% after 1 year ($p<0.001$), and 53% at the latest follow-up ($p<0.001$). Twelve patients showed an improvement of QOL such as mood, language, alertness, expression, and motor function. The most common side effects were transient hoarseness or voice change or cough, which was detected in six patients (35%) and wound infection in one patient (5%). This study has shown a good anti-seizure effect of VNS, decrease in seizure frequency and improvements in QOL. We concluded that VNS is a beneficial therapy in refractory epilepsy with a non-resectable epileptic focus. Further studies should be focused on the prediction of unresponsiveness and the adjustment of VNS parameters for maximum efficacy in patients with various medical histories.

Key Words : Vagal nerve stimulation, Refractory epilepsy, Quality of life, Seizure frequency

I. 서 론

교신저자 : 김천식, (우) 138-736 서울특별시 송파구 풍납동 388-2, 서울아산병원 뇌신경센터

Tel : 02-3010-4831, HP : 010-2282-5492

E-mail : dpel-kcs@hanmail.net

* 본 연구는 2006년도 동남보건대학 연구비 지원에 의해서 시행 되었음.

간질은 비교적 흔한 질환이며 전체 간질환자의 약 20~30%는 적절한 약물치료를 받았음에도 불구하고 경련이 재발하는 난치성간질 환자로 분류된다(Begley 등, 1994; Duchowny 등, 1997).

난치성 간질 환자의 치료 방법에는 새로운 항경련제의 투여, 케톤생성 식이요법, 간질수술, 심부자극술(deep brain stimulation) 및 미주신경 자극술 등이 있다. 약물로 조절이 되지 않을 경우 발작 초점을 찾아 수술로 제거하는 것이 가능하나, 간질 유발범위가 너무 광범위하거나 양측성인 경우, 간질 유발부위를 발견할 수 없거나 수술로 제거가 불가능한 경우, 수술로 제거한 후 심각한 신경학적 손상이 우려되는 경우 수술을 할 수 없다. 이러한 경우 미주신경 자극술을 고려해 볼 수 있다.

미주신경 자극술에 의한 전기적 자극은 조직에 손상을 주지 않으면서 과흥분만 억제할 수 있고, 증상에 따라 강도를 수시로 조절할 수 있다는 장점이 있다. 1997년 미국 식약청(FDA)의 공인을 받은 미주신경 자극술은 현재까지 17,000여건 이상의 시술이 이루어졌으나(Schachter, 2002) 국내에서는 치료비용과 홍보 부족으로 인해 지금까지 약 50여 명에게 시행되었으며, 그 중 서울아산병원에서 시행한 성인 4명과 소아 13명에 대한 치료 결과를 알아보았다.

국내에서는 2005년부터 미주신경 자극술에 대한 시술이 의료보험 적용이 시행됨에 따라 시술을 시행할 환자가 늘어날 것으로 사료되며, 이에 저자들은 소아와 성인에서 난치성 간질환자들에게 미주신경 자극기를 이용하여 미주신경 자극술을 시행한 초기의 치료 경험과 결과를 보고하고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 1999년 9월부터 2006년 2월까지 서울아산병원 신경과와 소아과에서 난치성 간질로 진단되어 본원 신경외과에서 미국 Cyberonics 사의 NeuroCybernetic Prosthesis(NCP)를 사용하여 미주신경자극 치료를 받은 17명의 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

2. 수술방법 및 미주신경자극술

미주신경자극 치료는 뇌수술이 아니라, 치료 장치를 몸속에 이식하는 수술로 2시간 내외의 시간이 소요된다. 전신 마취하에 좌측 경부에 있는 미주신경에 자극을 부착시킨 후 전극리드(bipolar lead)를 NCP(Houston, TX)라

불리는 작은 발전기에 연결하여 좌측 가슴부위 피하에 이식하는 시술을 시행하였다. 약 2주간의 회복기를 거친 후 외래 방문을 통하여 자극 값을 프로그래밍하였다. 초기 자극 값의 입력은 모두 동일하게 자극강도 0.25 mA, 자극빈도 30 Hz, 펄스 폭 500 μ s로 하였고, 30초간 자극 후 5분간의 무자극이 24시간 내내 반복되도록 프로그래밍하였다. 이후 2주 간격으로 부작용, 발작빈도의 변화를 관찰하면서 자극 강도를 0.25 mA씩 증가시켰고 최대 자극 강도는 3.5 mA 이하로 하였다.

3. 자료수집 및 분석

연구 대상의 성별, 나이, 첫 경련 발작 당시의 나이, 간질 분류, 과거력에서 간질의 원인 유무, 수술 당시의 연령, 과거 간질과 관련된 수술의 유무 및 항경련제의 개수를 의무기록을 통하여 후향적으로 조사하였다. 미주신경 자극 후의 발작빈도는 3개월, 6개월, 12개월 및 최종 추적 관찰로 나누어 조사하였고, 가장 최근 외래를 통한 추적에서 항경련제 복용 개수와 삶의 질 변화를 관찰하였다. 미주신경자극 후의 부작용에 대하여 조사하였으며, 미주신경자극 효과는 자극 전과 비교해서 경련 빈도의 감소가 50% 이상 감소하였을 때 효과가 있다고 판정하였다. 통계학적 분석은 SPSS 12.0을 이용하였고, 미주신경 자극술 전 경련발작 회수를 100으로 간주하고, 미주신경 자극술 후 3개월, 6개월, 12개월 및 최종 추적 결과의 경련감소 회수를 각각 비교하였다.

III. 결 과

17명의 환자 중 남자가 10명, 여자가 7명이었으며 첫 경련 발작당시의 평균 연령은 4.9세(생후 1년~11년), 미주신경자극술 직전의 평균 나이는 12.8세(5년~29년), 추적관찰 기간은 평균 31개월이었다. 모든 환자는 난치성간질 환자이었고, 과거력에서 간질의 원인을 알 수 있었던 환자는 6명, 나머지 11명은 특별한 원인이 없었다. 뇌자기공명영상에서 정상 소견이 6명, 해마위축(hippocampus atrophy) 3명, 뇌연화증(encephalomalacia) 1명, 뇌염 5명, 큰뇌이랑증(pachygyria) 1명 및 뇌갈림증(schizencephaly) 1명이었다. 17명의 난치성 간질환자를 간질분류로 구분해보면 증상성 부분 간질(symptomatic partial epilepsy) 13명, 레눅스-가스토 증후군 3명, 반사적 간질(reflex

epilepsy) 1명이었다. 미주신경자극술을 시행하기 전 3명의 환자에서는 뇌량절제술을 시행한 적이 있었고, 1명의 환자는 측두엽 절제술을 시행하였으나 경련발작 조절에 실패하였고, 1명은 뇌량절제술과 미주신경자극술을 동시에 시행하였다. 미주신경자극술 시행 전 환자들의 항경련제의 복용 개수는 2개에서 6개 사이로 평균 4개를 복용하고 있었음에도 하루에 3회 이상부터 한 달에 50회 이상의 간질이 발생하였다(Table 1).

미주신경자극술 시행 후의 간질 발작 빈도의 감소율은 3개월이 지난 후 26.1% 나타내었고, 6개월과 1년 후에는 각각 41.9%, 46.9% 이었다. 환자들의 최종 관찰에서는 53%의 간질 발작 빈도 감소율을 보였다($p < 0.001$). 미주신경자극술을 시행하기 전 뇌량절제술을 시행하였던 3명의 환자들은 미주신경자극술 시행 후 최종 추적관찰에서 50% 이상의 간질발작 감소율을 보였고, 미주신경자극술과 뇌량절제술을 동시에 시행한 소아 환자에서 95%의 간질발작 빈도 감소율을 보였다(Table 2).

미주신경자극술 전 대비 3명의 환자는 1개에서 2개의 항경련제 복용 개수가 줄었으나, 2명에서는 1개의 항경련제가 추가되었고, 나머지는 수술 전과 동일한 항경련제를 복용하였다.

미주신경자극술 이후 삶의 질 평가는 보호자의 주관적인 보고이기는 하나 전체 환자 17명중 12명이 향상되었다(Table 2). 미주신경자극술과 관련된 부작용은 6명이 일시적으로 쉼 목소리가 나타났고, 그 중 1명에서는 수술 부위 감염으로 수술 후 목 부위 전극선 고정 장치가 피하 표면에 돌출되어 교정술을 시행하였고, 1명은 미주신경자극술 2달 후 일시적으로 기침을 하였다(Table 2).

IV. 고 찰

미주신경자극술은 1997년 미국 식품의약청(FDA)의 공식 승인을 허가 받았고, 시상, 시상핵, 시상하핵 등의 심부핵질에 대한 심부 자극술이 발작을 줄이는 효과가 있다는 보고가 있다(The Vagus Nerve Stimulation Study Group, 1995; Helmers 등, 2001).

미주신경자극술의 기전연구를 위한 양전자 단층 촬영(positron emission tomography, PET)에서 미주신경 자극 시 시상, 시상하부, 소뇌의 뇌혈류 등이 증가되었고, 양측 해마, 편도(amygdale), 후측 띠이랑(cingulate gyri)에서는

Table 1. Clinical characteristics of vagus nerve stimulation group*

case	sex	Age at VNS	onset (y)	Sz type	Epilepsy classification	Background problem	Previous surgery	Drug before VNS
1	M	11	1	CPS/GTC	SPE	hippocampus atrophy		3
2	F	12	5	Atonia	LGS	encephalitis		5
3	M	8	1	Multiple	LGS	None	total callosotomy	5
4	F	10	5	CPS/GTC	SPE	None		5
5	M	17	11	Atonia/GTC	SPE	None		3
6	M	11	3	GTC	SPE	hippocampus atrophy		3
7	F	6	2	Atonia/GTC	SPE	None	total callosotomy	5
8	M	8	1	CPS/GTC	SPE	None		6
9	M	9	6	Multiple	SPE	meningoencephalitis		3
10	M	9	4	PS	SPE	encephalitis		3
11	M	5	5	PS	SPE	meningoencephalitis		4
12	F	11	1	CPS	LGS	pachygyria	VNS + callosotomy	3
16	F	12	8	CPS/GTC	SPE	None		2
14	M	19	6	Reflex Sz	UE	encephalo-malacia		6
15	M	19	4	CPS	SPE	hippocampus atrophy		4
16	F	21	11	CPS	SPE	Encephalitis	Temporal lobectomy	5
17	F	29	10	Multiple	SPE	Schizencephaly	total callosotomy	3

* Abbreviation : Sz, Seizure; CPS, Complex partial seizure; GTC, Generalized tonic clonic; PS, Partial seizure; SPE, Symptomatic partial epilepsy; LGS, Lennox-gastaut syndrome; UE, Unclassified epilepsy.

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

case	sz frequency	VNS 3mo	VNS 6mo	VNS 1yr	last f/u	drug after VNS	side effect	QOL improvement	total f/u (mo)
1	3/d	0	0	30	20	0	N	No	15
2	7-8/d	80	90	90	90	0	N	Yes	12
3	3-4/d	0	50	0	60	1	N	Yes	13
4	2-4/d, 2-3/2w	0	30	0	30	0	N	No	11
5	5/d	80	20	80	90	0	N	Yes	13
6	7-8/d	0	20	30	30	0	N	No	39
7	15/d	0	60	70	85	0	N	Yes	38
8	4/d	50	70	70	60	0	hoarseness	Yes	48
9	15/d	0	20	20	30	-1	hoarseness	Yes	39
10	3/d	50	70	90	90	0	hoarseness	Yes	51
11	3-4/d	0	0	40	30	0	hoarseness, VNS remove, wound revision	Yes	41
12	5-6/d	70	85	90	95	1	hoarseness	Yes	41
13	8-10/m	10	50	30	10	0	N	Yes	13
14	10/d	0	0	0	0	-2	N	No	45
15	3/d	40	50	50	50	0	N	Yes	40
16	5/M	0	20	30	20	-1	cough	No	48
17	4/d	0	33	66	75	0	hoarseness	Yes	20

* Abbreviation : d, day; w, week; mo, month; yr, year; f/u, follow up; other abbreviation are the same as Table 1.

뇌혈류가 감소되었다. 미주신경자극에 의한 뇌혈류의 증가와 감소 중 시상의 뇌혈류 증가가 경련 감소와 연관성이 있었다(Henry 등, 1998; Henry 등, 1999; Henry 등, 2004). 동물실험에서 미주신경자극 시 뇌파의 비동기화(desynchronization)와 극파(spike)가 감소되어 미주신경자극 시 경련 발작 빈도를 줄이는 데 효과가 있는 것으로 나타났다(Bailey 등, 1938; McLachlan, 1993).

시상과 소뇌자극이 간질을 조절하는 역할을 한다고 알려져 있는데 PET 연구에서 밝혀진 시상과 소뇌의 활성화는 미주신경의 해부학적 구심성 경로를 반영할 뿐 아니라 간질 억제 기전도 반영한다(Ko 등, 1996). 즉, 목 부위에서 약 80%의 신경섬유가 구심성 섬유로 이루어진 미주신경을 자극하게 되면 연수에서 여러 구조물과 시냅스한 뒤 다음과 같은 이론적인 작용으로 항경련 효과를 가져 오게 된다. 첫째, 시상과 시상-피질 투사로에서 시냅스의 활성도를 증가시켜 각성 효과를 증가시키고 피질 부위의 시냅스 활성도의 동기화를 감소시킨다. 둘째, 섬엽(insula), 시상하부, 그리고 다른 중추 자율신경계의 시냅

스를 증가시킨다. 셋째, 편도, 해마와 다른 변연계의 구조물들의 시냅스를 감소시킨다. 넷째, 광범위한 대뇌부위로 항경련 효과를 가지는 노르에피네프린, 세로토닌의 분비를 증가시킨다(Schachter, 2002).

Amar 등(2004)에 의하면 미주신경자극술 전에 간질과 관련하여 뇌수술을 시행했던 환자에서 미주신경자극술 후의 간질 발작 감소율을 3개월, 6개월, 1년 및 2년으로 나누어 연구해 본 결과 42.5%, 42.9%, 45% 및 52%의 간질 발작 감소율을 나타낸 반면, 미주신경자극술 전에 간질과 관련한 뇌수술을 시행하지 않았던 환자들은 47%, 52.9%, 60% 및 66.7%로 미주신경자극술을 단독으로 시행한 환자들의 간질 발작 감소율이 훨씬 높게 나타났다. Koszewski 등(2003)에 의하면 미주신경자극술을 시행하기 전에 뇌량절제술을 시행하였던 환자들의 간질 발작 빈도 감소율이 90%, 그렇지 않은 환자들의 간질발작 감소율이 60%을 나타내어 미주신경자극술 시행 전에 뇌량절제술을 시행했던 환자들의 간질 발작 감소율이 훨씬 높았다고 보고하였다.

본 연구에서 4명이 미주신경자극술 전에 간질과 관련 되어진 수술을 시행하였고, 이 중 3명은 뇌량절제술을 시행하였고, 1명은 측두엽 절제술(temporal lobectomy)을 시행하였다. 미주신경 자극술 전에 간질과 관련되어진 수술을 시행한 환자의 간질 발작 감소율은 60%, 미주신경 자극술만 시행한 환자들은 48%의 간질 발작 감소율을 나타내었고, 1명은 미주신경 자극술과 뇌량절제술을 동시에 시행하였으며 간질 발작 감소율은 95%로 나타났다. 이에 저자들의 연구에서 뇌량절제술 후 미주신경 자극술을 시행하거나 뇌량절제술과 미주신경 자극술을 동시에 시행할 경우 간질 발작 빈도가 훨씬 감소함을 알 수 있었다.

발작형태에 따라 17명의 난치성 간질환자의 간질 발작 감소율을 조사하였더니 증상성 부분 간질(symptomatic partial epilepsy) 13명, 레녹스-가스토 증후군 3명, 반사적 간질(reflex epilepsy) 1명이었다. 레녹스-가스토 증후군에서 미주신경 자극술의 효과는 Murphy 등(2003)에 의하면 환자의 66%에서 75%의 간질 발작 감소율을 나타냈고, Hosain 등(2000)은 레녹스-가스토 증후군 환자 13명 중 5명이 75% 이상의 간질 발작 감소율을 보였다고 보고하고 있다.

본 연구에서 증상성 부분 간질의 경우 45%의 간질 발작 감소율을 보였고, 레녹스-가스토 증후군에서는 82% 감소율을 보였으나, 반사적 간질 환자에서는 간질 발작 감소율이 전혀 나타나지 않았다. 우리의 연구에서 레녹스-가스토 증후군에서 미주신경 자극술은 간질 발작 빈도를 감소시키는 데 효과적인 보조적 치료수단으로 나타났다.

Handforth 등(1998)에 의하면 성인에서 미주신경 자극술의 부작용으로 쉰 목소리, 성대 마비, 하안면 마비 및 감염이 되어 기구를 제거한 경우가 있었고, Helmers 등(2001)의 보고에서 소아에서 시행한 연구에서 부작용은 1% 미만으로 특징적으로 침 흘림, 과잉행동이 관찰되었다.

본 연구에서는 17명 중 7명이 미주신경 자극술에 의한 부작용이 나타났고, 그 중 6명(소아 5명, 성인 1명)이 미주신경 자극술 시행 3개월 안에 쉰 목소리를 나타내었고, 6명 중 1명은 수술 부위 감염으로 인해 수술 후 목 부위 전극선 고정 장치가 피하표면에 돌출되어 교정술을 받았으며, 1명은 기침이 일시적으로 나타났으나 발생 후 1달 안에 모두 치료 없이 호전되었다.

미주신경 자극술은 간질 발작 감소뿐 아니라 삶의 질적 향상에도 효과가 있다고 보고하고 있다. Carmer(2001)에 의하면 미주신경 자극술을 시행한 모든 환자에서 삶의

의 질이 향상되었다고 보고하고 있으며, Clark 등(1999)에 의하면 간질 발작 빈도가 50% 이상 감소한 환자에서 각성상태, 기억력, 감정 등의 호전에 의하여 환자들의 삶의 질이 향상되었다고 보고 하였고, Hassert 등(2004)의 보고에서는 미주신경 자극술 이후 norepinephrine이 미주신경 자극술 시행 전보다 98% 이상 증가하였고 이는 norepinephrine이 뇌 전체적으로 영향을 줌으로 인해 환자의 각성 상태가 미주신경 자극술 시행 전보다 더 명확하여 졌다는 보고가 있으며, Aldenkamp 등(2002)은 레녹스-가스토 증후군을 가지고 있는 환자에서 미주신경 자극술 이후 과잉행동을 보인 것으로 보고하였다.

저자들의 연구에서 12명의 환자에서 삶의 질이 향상된 것으로 나타났다. 6명은 미주신경 자극술 시행 전보다 훨씬 의식상태가 훨씬 명료해 졌고, 2명은 눈 맞춤이 가능해 졌으며, 2명은 감정의 변화, 언어 향상 및 과잉행동을 보인 환자가 각각 1명이었다.

본 연구에서 경련 빈도가 50% 이상 감소한 환자는 소아 13명 중 7명, 성인 4명 중 2명으로 미주신경 자극술은 난치성 간질 환자에 있어 보조적 치료 수단으로 효과적이며, 삶의 질을 호전시키는 비교적 안전하고 효과적인 치료 방법 중의 하나이다. 그러나 그 결과가 반응이 없는 환자부터 탁월한 효과를 보이는 환자까지 다양하다. 향후 다양한 요인들을 가진 환자들에게 적용하여 최대의 치료 효과를 나타낼 수 있는 적응증 확립이 중요하리라 생각 되어진다.

참 고 문 헌

1. Aldenkamp AP, Majoie HJM, Berfelo MW, Everse SMAA, Kesselsf AGH, Renierg WO, Wilminkd J. Long-term effects of 24-month treatment with vagus nerve stimulation on behaviour in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 3:475-479, 2002.
2. Amar AP, Apuzzo ML, Liu CY. Vagus nerve stimulation therapy failed cranial surgery for intractable epilepsy: result from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *J. Neurosurgery* 55:1086-1093, 2004.
3. Bailey P, Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve with a note on the effects of low

- pressure on the cortical electroencephalogram. *J Neurophysiol* 1:405-412, 1938.
4. Begley CE, Annerggers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Hauser WA. Cost of epilepsy in the United States: A model based on incidence and prognosis. *Epilepsia* 35:1230-1243, 1994.
 5. Carmer JA. Exploration of changes in health-related quality of life after 3 months of vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2:460-465, 2001.
 6. Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, Browning RA, Jensen RA. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci* 2:94-98, 1999.
 7. Duchowny MS, Harvey AS, Sperling MR, Williamson PD. Indication and criteria for surgical intervention. In: Engel J Jr and Pedley TA, ed. *Epilepsy*. p1677-1685, Philadelphia: Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
 8. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, Henry TR, Collins SD, Vaughn BV, Gilmartin RC, Labar DR, Morris GLIII, Salinsky MC, Osorio I, Ristanovic RK, Labiner DM, Jones JC, Murphy JV, Ney GC, Wheless JW. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: A randomized active control trial. *Neurology* 51:48-55, 1998.
 9. Hassert DL, Miyashita T, Williams CL. The effects of peripheral vagus nerve stimulation at a memory-modulating intensity on norepinephrine output in the basolateral amygdale. *Behav Neurosci* 118:79-88, 2004.
 10. Helmers SL, Wheless JW, Frost M, Sates S, Levisohn P, Trardo C. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 16:843-848, 2001.
 11. Henry TR, Bakay RAE, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Faber TL, Grafton ST, Hoffman JM. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 39:983-990, 1998.
 12. Henry TR, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Bakay RAE, Faber TL, Grafton ST, Hoffman JM. Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology* 52:1166- 1173, 1999.
 13. Henry TR, Bakay RA, Pennell PB Epstein CM, Votaw JR. Brain blood-flow alteration induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 45:1064-1070, 2004.
 14. Hosain S, Nikalov B, Harden C, Li M, Fraser R, Labar D. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neuroi* 15;509-512, 2000.
 15. Ko D, Heck C, Grafton S, Apuzzo MLJ, Couldwell WT, Chen T, Day JD, Zelman V, Smith T, DeGiorgio CM. Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET H215O blood flow imaging. *Neurosurgery* 39:426-431, 1996.
 16. Koszeski W, Bacia T, Rysz. A. Vagus nerve stimulation in the treatment of drug resistant epilepsy. A 4-year follow up evaluation of VNS treatment efficacy. *Neurol Neurochi* 37:573-386, 2003.
 17. McLachlan RS. Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia* 34:918-923, 1993.
 18. Murphy JV, Torkelson R, Dowler I, Simom S, Hudson. Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: 100 patients receiving vagal nerve stimulation at pediatric epilepsy center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157:560-564, 2003.
 19. Schachter SC. Vagus nerve stimulation therapy summary: five years after FDA approval. *Neurology* 59:15-29, 2002.
 20. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 45:224-230, 1995.