

迷走神经刺激治疗耐药性癫痫：单中心经验的疗效和临床结果的预测因素分析

毛宏亮^{1,2}, 单明¹, 王毅¹, 吕波¹, 代兴亮¹, 叶雷¹, 程宏伟^{1*}

¹安徽医科大学第一附属医院神经外科, 安徽 合肥

²安徽医科大学第一临床医学院, 安徽 合肥

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月27日

摘要

目的: 本研究旨在评估迷走神经刺激(VNS)对难治性癫痫(DRE)患者的长期临床结果, 并探讨影响VNS疗效的预测因素。方法: 我们对2016年8月至2022年12月期间在安徽医科大学第一附属医院接受VNS植入的56例患者的医疗数据进行了回顾性分析。所有患者均进行了至少1年的随访。良好的临床疗效定义为癫痫发作频率降低不低于50%。二元逻辑回归分析用于识别显著影响疗效的变量。结果: 我们的研究表明, 长期慢性迷走神经刺激后癫痫发作频率显著降低。在最后一次随访时, 26名患者(50%)疗效佳, 6名(10.7%)患者无癫痫发作。在我们的研究中, 二元逻辑回归分析没有发现任何显著影响疗效的预测因素。此外, 31名患者(55.4%)报告在最后一次随访时生活质量(QOL)总体改善。植入后32名患者(57.1%)报告了轻微的短暂不良事件, 其中最常见的是声音嘶哑。结论: 我们的研究结果表明, 长期慢性VNS治疗可以有效降低难治性癫痫患者的发作频率。并且观察到QOL的改善。然而, 在我们的队列中没有发现显著影响疗效的预测因素。

关键词

迷走神经刺激, 难治性癫痫, 癫痫负担, 预测因素

Vagus Nerve Stimulation for Drug Resistant Epilepsy: Efficacy and Predictors of Clinical Outcome in a Single Center Experience

Hongliang Mao^{1,2}, Ming Shan¹, Yi Wang¹, Bo Lv¹, Xingliang Dai¹, Lei Ye¹, Hongwei Cheng^{1*}

¹Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

²The First Clinical Medical College, Anhui Medical University, Hefei Anhui

*通讯作者。

文章引用: 毛宏亮, 单明, 王毅, 吕波, 代兴亮, 叶雷, 程宏伟. 迷走神经刺激治疗耐药性癫痫: 单中心经验的疗效和临床结果的预测因素分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 12018-12025. DOI: 10.12677/acm.2023.1371684

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the long-term clinical outcomes of vagus nerve stimulation (VNS) in patients with drug-resistant epilepsy (DRE), and to investigate the predictors of VNS treatment efficacy. **Methods:** We conducted a retrospective analysis of medical data from 56 patients who underwent VNS implantation at The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University between August 2016 and December 2022. All patients were followed up for at least 1 year. A favorable clinical responder was defined as a $\geq 50\%$ reduction in seizure frequency. Binary logistic regression analysis was used to identify variables that significantly predicted responder status. **Results:** Our study demonstrated a significant reduction in seizure frequency after long-term chronic vagus nerve stimulation. At the final follow-up, 26 patients (50%) were responders and 6 (10.7%) patients were seizure-free. Binary logistic regression analysis did not identify any significant predictors of responder status in our cohort. Furthermore, 31 patients (55.4%) reported an overall improvement in quality of life (QOL) at the last follow-up. Mild transient adverse events were reported by 32 patients (57.1%) after implantation, with hoarseness being the most commonly reported adverse event. **Conclusion:** Our study findings indicate that long-term chronic VNS treatment can effectively reduce seizure frequency in patients with drug-resistant epilepsy. Improved QOL and mild transient adverse events were also observed. However, no predictors of responder status were identified in our cohort.

Keywords

Vagus Nerve Stimulation, Drug Resistant Epilepsy, Seizure Burden, Predictors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癫痫是第二大流行的慢性神经系统疾病，全球患病率约为 1%，全球超过 7000 万不同年龄和种族的人受其影响[1] [2]。口服抗癫痫发作药物(ASM)是治疗癫痫的首选方案，但是，大约 30%~40%的癫痫患者由于治疗效果不佳被诊断为耐药性癫痫(DRE) [3] [4] [5]。DRE 患者在至少两种适当选择和耐受的 ASM 治疗中控制不佳[6]，导致显著的社会和心理负担、生活质量下降和死亡风险增加[7]。虽然手术是 DRE 的可行选择，但许多患者不适合切除，只有约 2/3 的手术患者可以实现长期无癫痫发作[8]。因此，对于不适合致痫灶切除的 DRE 患者，迷走神经刺激(VNS)仍然是一种有效且可靠的治疗方式，可使大约有 50%患者的癫痫发作可得到有效控制[9] [12]。

自 1994 年和 1997 年分别被欧盟和美国批准以来，全球已有超过 10 万名 DRE 患者接受 VNS 治疗[1] [10]。此前的研究表明，VNS 随着时间的推移，疗效会提高，大约一半的患者癫痫发作频率降低 $>50\%$ ，且不良反应较少[11] [12]。但是，根据临床特征预测哪些患者会对 VNS 产生较佳的反应仍然是一个挑战。各种研究探索了 VNS 疗效的预测因素，包括植入前癫痫持续时间、癫痫发作年龄和主要癫痫发作类型等因素。然而，关于 VNS 疗效的预测因子[11] [13] [14] [15] [16]，尚未得出一致且统一的结论。

在这项研究中,我们展示了一组接受 VNS 治疗的 DRE 患者的单中心经验。该研究有两个目标:1) 评估 VNS 治疗 DRE 患者的有效性和安全性;2) 调查影响 VNS 疗效的潜在预测因素。

2. 材料与方法

2.1. 患者资料获得

对安徽医科大学第一附属医院神经外科 2016 年 8 月至 2022 年 12 月期间的医疗记录进行了回顾性、观察性和描述性研究,以确定接受 VNS 植入的 DRE 患者(Cybernetics, Houston, TX, USA)。所有患者均进行了全面的术前评估,包括视频脑电图(VEEG)、磁共振成像(MRI)、脑部正电子发射断层扫描(PET)和发作期临床症状,并且所有患者不适合进行致痫灶切除术。所有数据的收集已征得患者或其监护人的知情同意。所有植入均在安徽医科大学第一附属医院神经外科进行,植入后 2 周,输出电流从 0.25 mA 开始,并根据患者的耐受性以 0.25~0.5 mA 的增量增加。所有受试者均以标准模式开始 VNS 治疗(输出电流强度 1.5~2.5 mA, 频率 30 Hz, 脉冲宽度 500 μ s, 30 秒开/3~5 分钟关的循环间断刺激)。经安徽医科大学第一附属医院伦理批准(伦理号:2019H022),并在数据收集前获得患者或其监护人的知情同意。

至 2022 年 12 月,安徽医科大学附属第一医院神经外科 64 例患者接受了 VNS 植入术。其中 7 例失访,1 例因治疗无效摘除装置。剩余的 56 名患者被纳入这项研究。我们回顾了术前和术后的医疗数据,包括人口统计信息、每月平均癫痫发作频率、惯常发作类型、癫痫病因、脑 MRI 结果、癫痫相关手术、生活质量、ASM 方案和不良事件。癫痫发作频率分为三类: daily 即每天 ≥ 1 次癫痫发作、weekly 即每月 < 30 次癫痫发作,每月 ≥ 4 次癫痫发作和 monthly 即每月 < 4 次癫痫发作。根据最新的 ILAE 指南,癫痫的病因分为遗传、结构、代谢、免疫、感染或未知[17]。使用 McHugh 分级将癫痫发作降低频率分类,有效定义为与基线相比癫痫发作频率减少 50%或更多[18]。

2.2. 统计分析

呈正态分布的连续变量以均值 \pm 标准差(SD)表示,分类变量以频率和百分比表示。配对 t 检验、 χ^2 检验和 Fisher 精确检验分别用于连续变量和分类变量的统计比较。我们使用二元逻辑回归来确定可能影响 VNS 治疗效果的因素,结果以比值比(OR)和 95% 置信区间(95% CI)表示。 $p < 0.05$ (双侧)的显著水平被认为具有统计学意义。使用可免费访问的统计程序 R (版本 4.1.2)进行统计分析。

3. 结果

3.1. 患者人口统计

共 56 名接受迷走神经刺激器植入术的 DRE 患者(40 名男性和 16 名女性)被纳入该回顾性研究。癫痫起病的平均年龄为 11.7 ± 10.7 岁,而手术的平均年龄为 26.5 ± 11.2 岁。手术前,该队列的平均癫痫发作频率为每月 31.4 ± 63.7 次,分别有 12、22 和 22 名患者发作频率被归类为 daily、weekly 和 monthly。平均术前癫痫病史为 14.3 ± 9.0 年,平均服用 ASMs 为 2.7 ± 0.7 种。所有患者都完成了 1 年的随访,45、39、19、15 和 4 名患者分别完成了两年、三年、四年、五年和六年的随访。

22 名患者表现出结构性癫痫,19 名患者为感染相关癫痫,剩余 15 名患者病因未知。癫痫的根本原因包括脑膜脑炎($n = 19$)、创伤后脑损伤($n = 6$)、脑软化症($n = 5$)、海马硬化($n = 4$)、肿瘤($n = 2$)、脑萎缩($n = 2$)、脑发育不良和围产期缺氧缺血性脑病各 1 例。三名患者之前曾接受过与癫痫相关的手术。术前 VEEG 分析显示,30 名患者(53.6%)具有显性局灶性发作类型,而 26 名患者(46.4%)具有显性全面性发作类型。表 1 中列出了人口统计学和临床数据,我们发现有效者和无效者之间的基线临床特征在统计学上没有显著差异。

Table 1. Comparison of baseline clinical characteristics between effective and ineffective individuals
表 1. 有效者和无效者之间基线临床特征比较

	有效者(n = 28)	无效者(n = 28)	p 值
性别(男/女)	8/20	8/20	>0.999
起病年龄; (岁)	12.41 ± 9.66	11.04 ± 11.90	0.641
手术年龄; (岁)	26.42 ± 10.33	26.63 ± 12.20	0.953
癫痫病史; (年)	14.01 ± 9.81	14.63 ± 8.32	0.829
癫痫发作频率; n			
Daily	8	4	
Weekly	10	12	0.428
Monthly	10	12	
随访时间; (月)	46.3 ± 20.8	45.6 ± 14.8	0.877
病因; n			
基因	0	0	
结构	15	7	
感染	8	11	0.235
代谢	0	0	
免疫	0	0	
未知	9	6	
MRI 结果; n			
阳性	15	7	
阴性	13	21	0.055
惯常发作类型; n			
局灶性	16	14	
全面性	12	14	0.789
ASMs 数量; n			
≥3	14	16	
=2	14	12	0.789
癫痫相关手术史; n			
有	1	2	
无	27	26	>0.999

3.2. 程控参数设置

随访期间, 脉宽和频率保持 500 μs 和 30 Hz 不变, 平均输出电流为 1.75 mA。

3.3. VNS 对癫痫负担的影响

1 年随访的有效率为 37.5% (n = 21), 在最后一次随访时, 有 50% 的患者有效(n = 28), 其中 10.7% (n = 6)无癫痫发作。术后 1、2、3、4、5 和 6 年的有效率分别为 37.5%、46.4%、48.2%、50.0%、50.0%和

50.0%。根据改良的 McHugh 分类, 在最后一次随访时 13 例(23.2%)患者被确定为 I 类, 15 例(26.8%)为 II 类, 2 例(3.6%)为 III 类, 20 例(35.7%)为 IV 类, 6 例(10.7%)患者被确定为 V 级, 如表 2 所示。值得注意的是, 6 名创伤后患者中有五名在最后一次随访时成为有效者, 但仍无统计学意义($p = 0.195$)。一名接受 VNS 治疗超过 3 年的患者因自觉 VNS 没有疗效从而移除该装置。3 名患者在植入前有癫痫相关手术史, 只有 1 名患者在手术后 3 个月成为反应者。

Table 2. Classification of the degree of reduction of seizure frequency in 56 patients by modified McHugh classification at final follow-up

表 2. 在最终随访时通过改良 McHugh 分级对 56 名患者的癫痫发作频率降低程度分类

McHugh 分类	描述	人数(%)
I	癫痫频率降低 80%~100%	13 (23.2%)
II	癫痫频率降低 50%~79%	15 (26.8%)
III	癫痫频率降低<50%	2 (3.6%)
IV	仅用手持磁铁有效	20 (35.7%)
V	无任何效果	6 (10.7%)

在整个随访期间, 大多数患者(55.4%, $n = 31$)及其监护人报告整体生活质量有所改善, 特别是在发作严重程度、癫痫发作后恢复时间、癫痫发作持续时间以及认知和情绪方面。在最后一次随访时, ASMs 的平均数量为 2.5 ± 0.8 , 与术前相比无统计学差异($p = 0.183$)。

绝大多数患者仍在接受 VNS 治疗, 只有 1 名患者因认为治疗无效而在植入三年后选择移除该装置。57.1% ($n = 32$)的患者报告了与刺激相关的不良事件, 最常见的副作用是声音嘶哑($n = 15$)、手术部位疼痛($n = 6$)、咳嗽($n = 4$)和感觉异常($n = 4$)。3 名患者主诉在刺激过程中出现呼吸困难或颈肌痉挛, 均通过调节输出电流进行控制, 耐受性良好。

3.4. 二元逻辑回归

二元逻辑回归对三个连续和五个分类基线变量进行分析, 包括手术年龄、发病年龄、性别、癫痫持续时间、术前 ASM 数量、癫痫发作频率、惯常发作类型和 MRI 检查结果。然而, 没有发现变量与 VNS 疗效显著相关。八个变量的 OR、95% CI 和 p 值(使用似然比检验评估)如图 1 所示。

4. 讨论

癫痫是最常见的慢性神经系统疾病之一, 其中 DRE 约占 1/3 [19]。VNS 是一种耐受性良好、长期有效的神经调控方法, 适用于不能切除的 DRE 患者。我们在这里展示了一个由 56 名 DRE 患者组成的长期连续队列。我们发现随访时的总体有效率从术后第一年的 37.5%到最后一次随访时的 50.0%不等, 并且这种状态在术后第四年稳定下来。13 名(23.2%)患者为改良 McHugh 分级 I 类, 6 名(10.7%)患者在最终随访时实现了无癫痫发作。总体有效率与之前研究报告的结果的平均值一致(平均: 53.3%) [20], 我们最近对 5223 名患者进行的 meta 分析推断出手术后 5 年的总体反应率为 50.8%, 这也证实了 VNS 的长期有效性 [12]。与之前发表的研究类似, 我们并未发现 VNS 植入后对 ASM 数量产生影响[21] [22]。接受长期慢性 VNS 治疗的患者可以改善生活质量, 这不仅与降低癫痫发作频率有关, 还与发作严重程度、癫痫发作后恢复时间、癫痫发作持续时间以及认知和情绪有关。我们队列中有一半的患者疗效佳, 但超过一半患者的总体 QOL 改善证明了这一点, 先前的研究已经描述了这一结论[15]。在不良事件中, 声音嘶哑是最常报告的, 可作为迷走神经功能受损的标志。我们队列中其他不良事件的百分比与其他中心报告的非常相

似[23] [24]。而且大多数不良事件是暂时的，可以在调整刺激参数后得到改善。我们的患者均未因不良事件移除设备，但 1 名患者因无效而移除，这也是移除设备的最常见原因[25]。

二元逻辑回归森林图

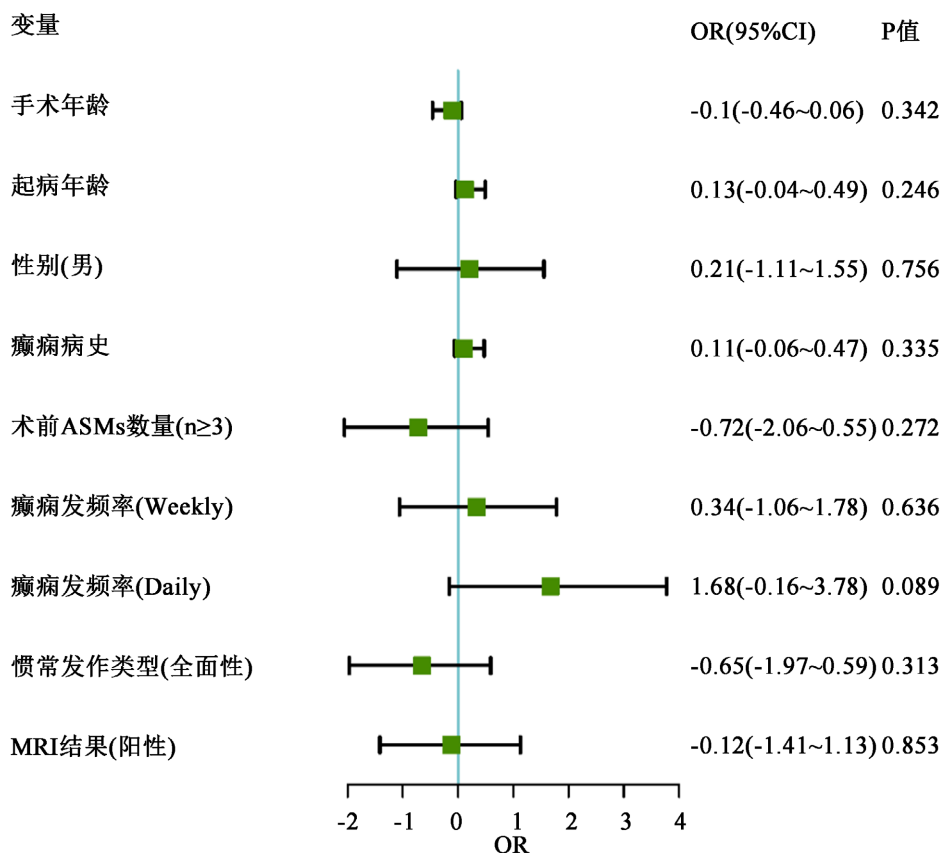


Figure 1. OR, 95%CI and p values of eight variables in binary Logistic regression

图 1. 二元逻辑回归中八个变量的 OR、95%CI 和 p 值

在 DRE 患者中，VNS 后癫痫发作减少与患者临床特征之间的关联仍不清楚。我们对有效和无效者之间基本临床特征的比较没有发现统计学意义。然后，我们将三个连续变量(发病年龄、手术年龄和癫痫持续时间)和五个分类变量(性别、癫痫发作频率、术前 ASM 数量、主要癫痫发作类型和 MRI 结果)纳入二元逻辑回归，但我们仍然没有发现与良好临床结果相关的临床特征。这一结论并不奇怪，一方面鉴于我们的队列规模较小($n = 56$)，另一方面大量研究对预测因子的研究尚无定论。在我们的队列中，较高的癫痫发作频率似乎与较高的反应率相关，尽管这在统计学上不显著(OR, 1.68; 95%CI, $-0.16 \sim 3.78$; $p = 0.089$, LR 检验)。应谨慎分析这一结果，因为它可能是每日组中癫痫发作次数极高的少数患者显著改善的结果[26]。此外，在癫痫的潜在病因中，我们发现创伤后癫痫更有可能更容易从 VNS 治疗中获益，6 名患者中有 5 名的癫痫发作频率降低了 50% 以上，但这种结果并没有统计学差异($p = 0.195$)。一项针对 45 名创伤后癫痫患者的回顾性研究证明了慢性 VNS 治疗的疗效，在最后一次随访时发现总体有效率为 64.4%，无癫痫发作为 15.6% [27]。与之前的一项 meta 分析一致也提示 VNS 在创伤后癫痫中具有有利的益处[28]。

到目前为止，对预测因子的研究尚无定论。Russo 等人，假设干预大脑成熟过程的早期生命进程可

能有助于预防癫痫的脑病效应和异常回路的建立[15],然而,其他研究报告称,更好的临床结果与早期植入之间没有显著相关性[21][29]。一篇纳入16项研究的meta分析发现更短的病程可能与VNS更佳的疗效相关[11],但有更多的队列研究发现两者之间并不相关[14][30]。另一项纳入5554名患者的meta分析认为发病年龄大于12岁的患者更能从VNS中收益[8],相反的是Kavčič A等人认为更早接受VNS治疗会更大程度缓解癫痫发作[16]。类似的争议很多,我们无法从基线临床特征中获得明确的预测因子,因此我们需要关注其他方面以找到稳定有效的预测变量。Korit Áková等人开发了一种名为“Pre-X-Stim”的预测模型,通过分析患者术前脑电图的功率谱来预测患者的临床结果,并验证了8名患者的准确性为75%,敏感性为67%,特异性为100% [31]。Babajani-Feremi等人分析了VNS植入前23名癫痫患者和89名健康对照者的静息态脑磁图(rs-MEG),并使用模块化和传递性作为分类器的输入特征,在无效者的分类中达到了87%的准确率[32]。基于术前脑功能的评估结果更有意义,但其预测价值尚不明确,仍需进一步验证。

我们的研究有一些局限性。首先,最重要的是单中心样本量小、性别分布非常异质和不均匀(40名男性和16名女性),以及该研究的回顾性和观察性。其次,我们汇集了儿童和成人癫痫发作的年龄,并且没有进行癫痫发作频率等亚组分析。最后,我们在回顾性分析中没有包括患者ASM方案变更的影响,这可能是我们没有找到阳性预测因子的原因。

5. 结论

VNS是一种耐受性良好的神经调控疗法,可减轻癫痫发作的负担并提高整体QOL。不良事件是轻微和可逆的。我们没有发现与更好的临床结果相关的预测因子,但创伤后癫痫植入VNS似乎有更多改善。因此,有必要进行进一步的大型综合研究,然而,应尽可能将VNS视为姑息性治疗,即使是在创伤后癫痫患者中也是如此。

参考文献

- [1] Wheless, J.W., Gienapp, A.J. and Ryvlin, P. (2018) Vagus Nerve Stimulation (VNS) Therapy Update. *Epilepsy and Behavior*, **88**, 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.032>
- [2] Beghi, E. (2020) The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, **54**, 185-191. <https://doi.org/10.1159/000503831>
- [3] Sultana, B., Panzini, M.A., Veilleux Carpentier, A., et al. (2021) Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurology*, **96**, 805-817. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011839>
- [4] Musselman, E.D., Pelot, N.A. and Grill, W.M. (2019) Empirically Based Guidelines for Selecting Vagus Nerve Stimulation Parameters in Epilepsy and Heart Failure. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **9**, a034264. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034264>
- [5] Kalilani, L., Sun, X., Pelgrims, B., Noack-Rink, M. and Villanueva, V. (2018) The Epidemiology of Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epilepsia*, **59**, 2179-2193. <https://doi.org/10.1111/epi.14596>
- [6] Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., et al. (2010) Definition of Drug Resistant Epilepsy: Consensus Proposal by the Ad Hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, **51**, 1069-1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- [7] Mula, M. and Cock, H.R. (2015) More than Seizures: Improving the Lives of People with Refractory Epilepsy. *European Journal of Neurology*, **22**, 24-30. <https://doi.org/10.1111/ene.12603>
- [8] Englot, D.J., Rolston, J.D., Wright, C.W., Hassnain, K.H. and Chang, E.F. (2016) Rates and Predictors of Seizure Freedom with Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy. *Neurosurgery*, **79**, 345-353. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001165>
- [9] Dibué-Adjei, M., Kamp, M.A. and Vonck, K. (2019) 30 Years of Vagus Nerve Stimulation Trials in Epilepsy: Do We Need Neuromodulation-Specific Trial Designs? *Epilepsy Research*, **153**, 71-75. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.02.004>
- [10] Ben-Menachem, E. (2012) Neurostimulation-Past, Present, and Beyond. *Epilepsy Currents*, **12**, 188-191. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-12.5.188>
- [11] Wang, H.J., Tan, G., Zhu, L.N., et al. (2019) Predictors of Seizure Reduction Outcome after Vagus Nerve Stimulation

- in Drug-Resistant Epilepsy. *Seizure*, **66**, 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.02.010>
- [12] Mao, H., Chen, Y., Ge, Q., Ye, L. and Cheng, H. (2022) Short- and Long-Term Response of Vagus Nerve Stimulation Therapy in Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuromodulation*, **25**, 327-342. <https://doi.org/10.1111/ner.13509>
- [13] Zhu, J., Xu, C., Zhang, X., et al. (2020) Epilepsy Duration as an Independent Predictor of Response to Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Research*, **167**, Article ID: 106432. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106432>
- [14] Shan, M., Mao, H., Xie, H., et al. (2022) Vagus Nerve Stimulation for Drug Resistant Epilepsy: Clinical Outcome, Adverse Events, and Potential Prognostic Factors in a Single Center Experience. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 7536. <https://doi.org/10.3390/jcm11247536>
- [15] Russo, A., Hyslop, A., Gentile, V., et al. (2021) Early Implantation as a Main Predictor of Response to Vagus Nerve Stimulation in Childhood-Onset Refractory Epilepsy. *Journal of Child Neurology*, **36**, 365-370. <https://doi.org/10.1177/0883073820974855>
- [16] Kavčič, A., Kajdič, N., Renner-Primec, Z., Krajnc, N. and Žgur, T. (2019) Efficacy and Tolerability of Vagus Nerve Stimulation Therapy (VNS) in Slovenian Epilepsy Patients: Younger Age and Shorter Duration of Epilepsy Might Result in Better Outcome. *Acta Clinica Croatica*, **58**, 255-264. <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.02.08>
- [17] Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., et al. (2017) ILAE Classification of the Epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, **58**, 512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- [18] Colicchio, G., Policicchio, D., Barbati, G., et al. (2010) Vagal Nerve Stimulation for Drug-Resistant Epilepsies in Different Age, Aetiology and Duration. *Child's Nervous System*, **26**, 811-819. <https://doi.org/10.1007/s00381-009-1069-2>
- [19] Chen, Z., Brodie, M.J., Liew, D. and Kwan, P. (2018) Treatment Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy Treated with Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurology*, **75**, 279-286. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
- [20] Englot, D.J. and Chang, E.F. (2014) Rates and Predictors of Seizure Freedom in Resective Epilepsy Surgery: An Update. *Neurosurgical Review*, **37**, 389-404. <https://doi.org/10.1007/s10143-014-0527-9>
- [21] Soleman, J., Knorr, C., Datta, A.N., et al. (2018) Early Vagal Nerve Stimulator Implantation in Children: Personal Experience and Review of the Literature. *Child's Nervous System*, **34**, 893-900. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3694-5>
- [22] Menascu, S., Kremer, U., Schiller, Y., et al. (2013) The Israeli Retrospective Multicenter Open-Label Study Evaluating Vagus Nerve Stimulation Efficacy in Children and Adults. *The Israel Medical Association Journal*, **15**, 673-677.
- [23] Révész, D., Rydenhag, B. and Ben-Menachem, E. (2016) Complications and Safety of Vagus Nerve Stimulation: 25 Years of Experience at a Single Center. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, **18**, 97-104. <https://doi.org/10.3171/2016.1.PEDS15534>
- [24] Kahlow, H. and Olivecrona, M. (2013) Complications of Vagal Nerve Stimulation for Drug-Resistant Epilepsy: A Single Center Longitudinal Study of 143 Patients. *Seizure*, **22**, 827-833. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.06.011>
- [25] Aalbers, M.W., Rijkers, K., Klinkenberg, S., Majoie, M. and Cornips, E.M. (2015) Vagus Nerve Stimulation Lead Removal or Replacement: Surgical Technique, Institutional Experience, and Literature Overview. *Acta Neurochirurgica*, **157**, 1917-1924. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2547-9>
- [26] Soleman, J., Stein, M., Knorr, C., et al. (2018) Improved Quality of Life and Cognition after Early Vagal Nerve Stimulator Implantation in Children. *Epilepsy and Behavior*, **88**, 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.014>
- [27] Guo, M., Wang, J., Tang, C., et al. (2022) Vagus Nerve Stimulation for Refractory Posttraumatic Epilepsy: Efficacy and Predictors of Seizure Outcome. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 954509. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.954509>
- [28] Englot, D.J., Chang, E.F. and Auguste, K.I. (2011) Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy: A Meta-Analysis of Efficacy and Predictors of Response. *Journal of Neurosurgery*, **115**, 1248-1255. <https://doi.org/10.3171/2011.7.JNS11977>
- [29] Bodin, E., Le Moing, A.G., Bourel-Ponchel, E., Querne, L., Toussaint, P. and Berquin, P. (2016) Vagus Nerve Stimulation in the Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in 29 Children. *European Journal of Pediatric Neurology*, **20**, 346-351. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.01.011>
- [30] Lagae, L., Verstrepen, A., Nada, A., Van Loon, J., Theys, T., Ceulemans, B. and Jansen, K. (2015) Vagus Nerve Stimulation in Children with Drug-Resistant Epilepsy: Age at Implantation and Shorter Duration of Epilepsy as Predictors of Better Efficacy? *Epileptic Disorders*, **17**, 308-314. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0768>
- [31] Korit Áková, E., Doležalová, I., Chládek, J., et al. (2021) A Novel Statistical Model for Predicting the Efficacy of Vagal Nerve Stimulation in Patients with Epilepsy (Pre-X-Stim) Is Applicable to Different EEG Systems. *Frontiers in Neuroscience*, **15**, Article 635787. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.635787>
- [32] Babajani-Feremi, A., Noorizadeh, N., Mudigoudar, B. and Wheless, J.W. (2018) Predicting Seizure Outcome of Vagus Nerve Stimulation Using MEG-Based Network Topology. *NeuroImage: Clinical*, **19**, 990-999. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.06.017>