

Evaluación de la estimulación del nervio vago para epilepsia

Reporte del subcomité de evaluación de terapéutica y tecnología de la Academia Americana de Neurología

Robert S. Fisher, MD,
PhD

Gregory L. Krauss, MD
Eugene Ramsay, MD
Kenneth Laxer, MD
John Gates, MD

Neurology® 1997;49:293-297

Introducción y metodología. A pesar del aumento reciente en la disponibilidad de fármacos antiepilépticos (FAE) y los avances en la terapia quirúrgica de la epilepsia, la epilepsia refractaria al tratamiento permanece como un problema significativo. Por lo menos de 25% a 50% de los pacientes con epilepsia sufren crisis súbitas a pesar del tratamiento o los efectos secundarios debilitantes de los medicamentos. Se requiere un tratamiento seguro y eficaz para estos pacientes, incluso si sólo es paliativo. La estimulación del nervio vago (ENV) ha sido considerada un tratamiento.

Esta evaluación ha sido recopilada de la literatura obtenida de la búsqueda en la base de datos Medline, con las palabras clave "nervio vago" y "neuroestimulación," junto con el operador lógico "O," seguido por "Y" con "epilepsia," en el periodo de 1966 hasta 1996. Se encontró un total de 104 artículos con esta estrategia de búsqueda. Los títulos y resúmenes, cuando estuvieron disponibles, fueron revisados para seleccionar los artículos relevantes. El material adicional escrito, incluyendo el compendio de los resúmenes acerca de la ENV (no enumerados en Medline) fue solicitado y obtenido de Cyberonics. Se elaboró el borrador de revisión del material escrito, el cual fue circulado y revisado por los miembros del comité. Se llegó al consenso a través de la comunicación escrita y las conferencias telefónicas entre los miembros del comité.

Estudios animales. El nervio craneal X, el nervio vago, sirve como la fuente mayor de las inervaciones parasimpáticas para la viscera, así como fuente de fibras para los músculos branquiométricos derivados del núcleo ambiguo. De acuerdo con el resumen reciente de Rutecki,¹ los aferentes en el nervio vago se conectan al núcleo solitario, la formación reticular bulbar, el área postrema, el núcleo dorsal de X y el núcleo cuneatus. De estos lugares, las conexiones secundarias continúan al sistema límbico, hipotálamo, tálamo y corteza insular. La ENV afecta el EEG de manera dependiente a la frecuencia y la intensidad.^{2,3} Los efectos antiepilépticos de la ENV fueron demostrados por primera vez por Zanchetti y cols.⁴ En un modelo tóxico de estriquina en gatos, y más tarde por Zabara⁵ y otros investigadores, en las crisis inducidas por estriquina y pentilene tetrazol (PTZ) en perros,⁵ las convulsiones por electroshock máximo en roedores,⁶ y las crisis de PTZ en ratas.^{7,8}

Mecanismos de los efectos de la ENV. Los mecanismos de los efectos antiepilépticos de la ENV son poco claros. El EEG espontáneo en pacientes con tratamiento con ENV no se cambia a la inspección humana o el análisis del dominio de la frecuencia.⁹⁻¹² El efecto bifásico de los diferentes parámetros de la estimulación complica aún más el problema, ya que estos parámetros son excitatorios bajo ciertas circunstancias e inhibitorios en otras. Woodbury y Woodbury⁷ sugieren que la clave es la activación de las fibras C. Esta conclusión la confrontan Elam y cols.¹³ con base en la falta completa de los efectos respiratorios y cardiovasculares en los humanos tratados con ENV. La acción de la ENV probablemente involucra varios sistemas complejos del cerebro; incrementa la expresión de *fos* en la amígdala en la corteza posterior, la circunvolución del cíngulo, la corteza retrobasal, el núcleo ventromedial y el arqueado del hipotálamo, el del nervio vago, el *locus coeruleus* y el coclear.¹⁴

Técnica y mecanismo. Reid,¹⁵ Penry y Dean,¹⁶ y Landy y cols.¹⁷ han descrito la técnica de la implantación. Las implantaciones unilaterales del lado izquierdo son más seguras, ya que del lado derecho producen bradicardia. Se puede hacer la cirugía con la anestesia general o bloqueo regional cervical. Se abre la vaina carotídea y dos electrodos espirales se envuelven alrededor del vago y se conectan al bloque generador infraclavicular. Con suficiente experiencia el procedimiento tarda menos de 2 horas y se tolera bien por el paciente. El aparato

From the Barrow Neurological Institute (Dr. Fisher), Phoenix, AZ; the Johns Hopkins University School of Medicine (Dr. Krauss), Baltimore, MD; the University of Miami School of Medicine (Dr. Ramsay), Miami, FL; the University of California (Dr. Laxer), San Francisco, CA and the Minnesota Epilepsy Group (Dr. Gates), Minneapolis, MN.

Approved by the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, April 1996. Approved by the American Academy of Neurology Practice Committee, May 1996. Approved by the American Academy of Neurology Executive Board, October 1996.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Robert S. Fisher, Barrow Neurological Institute, 350 West Thomas Road, Phoenix, AZ 85013-4496.

utilizado en la mayoría de los estudios iniciales fue el estimulador programable.^{18,19} El régimen de la estimulación se programa con anticipación, los pacientes o la familia pueden prender o apagar el aparato en cualquier momento, colocando un imán contra el punto del implante subclavicular. Potencialmente es útil para interceptar las crisis con la estimulación contingente.

Eficacia. El primer estimulador se implantó en noviembre 1988.²⁰ Las series tempranas (estudios EO1 y EO2) comprendían 15 pacientes en un ensayo abierto¹⁶ y en un estudio de Uthman y cols.^{21,22} la reducción promedio de las crisis desde el primer día hasta el último día del periodo de 90 días fue de 43.6%.²³ El estudio EO3, un estudio ciego, aleatorio, de grupos paralelos de ENV en el tratamiento de las crisis parciales llevado a cabo en 17 lugares de Estados Unidos, Canadá y Europa.²⁴ Para ser candidato, los sujetos debían tener de 13 a 60 años de edad, ser hombres o mujeres con crisis parciales sencillas o complejas, que se repiten por lo menos 6 o más veces al mes a pesar del tratamiento médico y tenían que estar libres de enfermedad progresiva. La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 33 años con crisis durante un promedio de 21 años. Al iniciar, el número promedio diario de crisis fue 1.6, que reflejaba una cohorte severamente afectada. Los candidatos tuvieron el seguimiento de la línea base de 12 semanas y posteriormente fue implantado el estimulador del nervio vago izquierdo. Se esperaron dos semanas para la recuperación y luego los sujetos fueron aleatorizados al grupo de tratamiento. La dificultad principal con el aspecto ciego del estudio fue que los pacientes eran capaces de sentir el cosquilleo o la sensación de la voz ronca como resultado de encender el estimulador. Por ello, se tomó la decisión de separar a los pacientes en dos grupos: el de la estimulación alta *vs.* baja (presunto pseudo-placebo). Se dio a los pacientes la estimulación de cierto tipo, individualizado dentro del rango. Los valores típicos del grupo con la estimulación alta fueron 1.5 mA, 30 Hz, y 0.5-mseg pulsos, prendido por 30 segundos y apagado por 5 minutos. El grupo con la estimulación baja recibió de 1.25 mA, 1 Hz y 0.130 msec, prendido por 30 segundos y apagado por 90 minutos. El interruptor del imán fue activado en el grupo de la estimulación alta y desactivado en el grupo de la estimulación baja. En total, se implantó el aparato a 114 pacientes; uno se retiró porque el generador no funcionaba correctamente y tres más por violación del protocolo. El reporte publicado²⁴ analizó los primeros 67 pacientes que completaron la fase aguda de 14 semanas. La aleatorización produjo grupos comparables en términos de edad, sexo y frecuencia de las crisis. El grupo de la estimulación alta ($n = 31$)

experimentó un promedio de reducción en las crisis de 31%, 39% de ellos experimentaron 50% o más de reducción en las crisis. El grupo de la estimulación baja experimentó un promedio de reducción en las crisis de 11%, comparado con la línea basal, 19% de los pacientes experimentó por lo menos 50% de reducción en las crisis. Esta diferencia fue significativa a nivel de $p = 0.029$, con la prueba t de la población que compara los cambios promedio del porcentaje entre los grupos. Se reportó que en el grupo de estimulación alta, 21% de las crisis fue prevenida gracias a la activación contingente del imán, comparado con sólo 9% en el grupo de la estimulación baja. Sólo 26 de 31 pacientes en el grupo de estimulación alta y 18 de 36 pacientes en el grupo de estimulación baja tuvieron crisis generalizadas secundarias. Las diferencias en las frecuencias de las crisis generalizadas secundarias no fueron significativas.

El estudio de seguimiento²⁵ examinó la respuesta a la estimulación de los 67 pacientes, todos fueron convertidos a los parámetros de estimulación alta para el tratamiento de etiqueta abierta que duró hasta 18 meses: 44% de los pacientes tuvieron más de 50% de reducción en las crisis, lo que es similar a la respuesta inicial de 39%. El promedio de la frecuencia de las crisis fue reducido a 52% de la línea de base de 12 semanas. En este grupo a largo plazo, cinco pacientes se retiraron del estudio a causa de la falta de eficacia y un paciente murió, sin detalles disponibles.²⁵ Se describió una tendencia hacia una mejora continua en la parte de etiqueta de apertura del estudio. Sin embargo, este estudio no incluye el análisis de los pacientes que no lograron continuar con la ENV a lo largo del todo el periodo del seguimiento.

Después de un año se llevó a cabo un estudio posterior de los 114 pacientes con implantes en el estudio de EO3 con intención de tratar.^{26,27} A lo largo de la terapia de etiqueta abierta las crisis disminuyeron en comparación con la línea de base con un promedio de 20% en los meses de 1 a 3 y 32% en los meses de 10 a 12. Cuando se descarga la batería, la frecuencia de las crisis permanece mejor que la línea de base por aproximadamente 2 semanas y después se empeora hasta la frecuencia de la línea de base.²⁸

Poca información está disponible acerca de la ENV en niños. Murphy y cols.²⁹ implantaron los estimuladores en 12 niños con crisis parciales de difícil manejo terapéutico, crisis generalizadas, de diferentes tipos y realizaron el seguimiento entre 2 y 14 meses. En el ensayo a etiqueta abierta, 5 de los 12 niños tuvieron una reducción de 90% en la frecuencia de las crisis.

Sería útil poder predecir quién tiene más probabilidades de tener una respuesta positiva a la ENV. Wernicke y cols.³⁰ y Salinsky y cols.²⁷ indican que una edad menor de 34 años, epilepsia de etiología

desconocida y la respuesta temprana a la ENV son los predictores positivos de éxito.

Varias medidas de eficacia de la ENV, aparte de la frecuencia de las crisis, pueden jugar un papel importante en la calidad general de la vida, pero existe poca información acerca de estas medidas para la ENV. No se pueden obtener conclusiones claras acerca de la duración o la intensidad de las crisis basándose en los datos del estudio de EO3. No se observaron cambios significativos. Los índices de mejora global por los pacientes, sus familias, investigadores y los entrevistadores ciegos fueron incrementados de la línea basal, tanto en el grupo de estimulación alta como baja. Sin embargo, los cambios relativos fueron más grandes en el grupo de estimulación alta. El costo del aparato de la ENV y la cirugía de la implantación costará varios miles de dólares.

Seguridad. Los electrodos estimulantes pueden dañar los nervios a través de los traumas mecánicos, la electrodeposición de materiales tóxicos o la sobreestimulación “excitotóxica”.³¹ En general, la ENV parece ser un procedimiento seguro. En un estudio piloto de 11 pacientes,²⁰ un paciente tuvo la voz ronca, parálisis de la cuerda izquierda vocal que persistió por lo menos un año; 7 pacientes requirieron reparación del electrodo debido a fractura del cable. Esta alta frecuencia de reparación no se encontró en los estudios subsecuentes. Como con cualquier nuevo aparato y técnica quirúrgica, parece haber una curva de aprendizaje.

Ramsay y cols.³² reportaron efectos secundarios agudos en los 114 pacientes con los implantes en el estudio de EO3. 38% de los pacientes desarrolló voz ronca (en cualquier punto del tiempo a lo largo de 3 meses), 13% experimentó dolor de garganta, 9% tos, 5% parestesia y 5% falta de aliento. La voz ronca, el dolor de la garganta y la tos se correlacionaron con el periodo de la estimulación encendida. Cuatro pacientes desarrollaron infecciones superficiales de las heridas.³³ Sólo un paciente se retiró por efectos adversos. Un paciente sufrió infarto agudo de miocardio durante el estudio, pero su relación con la ENV es poco clara. Una de las maneras de medir la satisfacción del paciente con la terapia de la ENV es notar cuántos decidieron hacer la segunda cirugía para reemplazar las baterías cuando fue necesario. De acuerdo con Mañon-Espaillet,³⁴ 38 de los 45 pacientes (84%) tomaron la decisión de reemplazar las baterías. La ENV no tuvo eventos adversos serios en el estudio de Murphy y cols.²⁹ en niños descritos anteriormente.

En el estudio EO3 la variación de latido a latido en el ritmo cardiaco está influenciada por los parámetros en la ENV del grupo alto,³⁵ pero los cambios son menores y sutiles. La importancia clínica de estos hallazgos no es clara; Kamath y cols.³⁵ especulan que el tono parasimpático incrementado podría ser

benéfico en algunas circunstancias. Sin embargo, la experiencia clínica hasta la fecha con el monitoreo de ECG es limitada y los pacientes del grupo de estudio han sido jóvenes (el promedio de la edad de EO3: 33 años). La arritmia cardiaca ha sido el riesgo teórico con la ENV, especialmente con la ENV bilateral o derecha.¹⁷ La ENV no afecta la secreción del ácido gástrico o la función gastrointestinal.³⁶ Tampoco se han presenciado cambios en las funciones cognoscitivas.

El segundo estudio controlado de ENV para epilepsia, titulado EO5, ha sido recientemente completado. Los datos de este estudio todavía no se encuentran disponibles, pero la compañía patrocinadora Cyberonics ha indicado que los resultados apoyan las conclusiones del estudio clínico aleatorio EO3 anteriores (declaración con permiso de Cyberonics). Los detalles publicados pueden ser esperados en el futuro cercano.

Conclusiones. La ENV es una terapia interesante y novedosa para la epilepsia de difícil manejo terapéutico. Consideramos que la ENV es una terapia prometedora, pero aún en la etapa de investigación (tipo B), que se basa en alguna evidencia de clase I, pero principalmente clase II y III. Los investigadores, clínicos y patrocinadores corporativos deben ser felicitados por el acercamiento al tema a través de los estudios de animales, piloto y clínicos aleatorios en la etapa temprana. El trabajo temprano demuestra que las crisis se reducen con la terapia de ENV en varios modelos de animales con epilepsia. Los estudios piloto iniciales en 15 pacientes resultaron prometedores y dieron ímpetu al estudio aleatorio prospectivo de 114 pacientes. El presente estudio, titulado EO3, demostró el beneficio de los niveles altos de la estimulación comparado con los niveles bajos, con significancia estadística clara. La información preliminar del segundo estudio clínico controlado (EO5) sugiere que el segundo estudio confirma las conclusiones del primer estudio. La ENV es segura. Las complicaciones serias, incluyendo las lesiones del nervio vago (y en teoría la vaina carotídea) son raras cuando la cirugía se lleva a cabo por cirujanos expertos. La voz ronca, el dolor de garganta y la tos son comunes durante la estimulación, pero no presentan peligro. La significancia clínica del estudio clínico aleatorio es menos clara por las siguientes razones:

1. No se estableció el placebo verdadero, ya que los pacientes percibían los estímulos. ¿Fue el aspecto ciego del estudio distorsionado por la capacidad de los pacientes de distinguir en qué grupo del tratamiento estaban ellos (estimulación alta o baja)?
2. El grado de mejoría es bastante moderado: por término medio la reducción de las crisis parciales es de 31%, 39% de los pacientes alcanzaron reducción de al menos 50%. Esta tasa es comparable a la

de respuesta alcanzada por nuevos FAE.³⁸ ¿Estaría el paciente de acuerdo en hacerse la cirugía con este grado de la reducción de las crisis, donde hay muy poca evidencia de la remisión completa de las crisis? La respuesta debe ser individualizada. Los pacientes jóvenes con auras y epilepsia idiopática tienen una tasa de respuesta de 50%, aunque estos predictores deben ser validados de modo prospectivo. Algunos pacientes se sientan en la “cola de la curva” y se benefician substancialmente. La mejora puede ser mantenida al mismo nivel o incluso incrementada con el tiempo.

3. Los estudios aún no han demostrado la eficacia de la ENV para las crisis secundarias generalizadas, las crisis más debilitantes de la población.
4. El mecanismo de la ENV permanece poco claro (de la misma manera como los mecanismos de varios otros nuevos FAE “eficaces”).
5. Los números siguen siendo pequeños y la experiencia limitada. Los nuevos medicamentos se ponen a prueba con aproximadamente 2,000 a 5,000 personas con el problema focal antes de ser disponible a la venta, pero las sorpresas poco agradables siguen presentándose después.
6. El aparato estimulador del nervio vago, así como la cirugía de la implantación son costosos. Esta modalidad podría ser rentable sólo si en los estudios disminuyeran las visitas al doctor, a urgencias, la dependencia de los FAE y mejoraran la calidad de vida. Tal análisis de los resultados aún queda por hacer.

Resumen ejecutivo. La ENV es el nuevo tratamiento de las crisis parciales de difícil manejo terapéutico. El estimulador se coloca en el nervio vago izquierdo y se conecta internamente al generador de impulsos programable. Los estímulos repiten los ciclos a intervalos regulares o cuando el imán se pone contra el pecho al inicio de una crisis. Se publicó la información acerca de 130 pacientes tratados. Durante la estimulación, el tratamiento aparentemente es seguro, pero los sujetos pueden experimentar voz ronca, tos y molestias en la garganta. Los estudios piloto con 15 pacientes dieron resultados prometedores, un estudio aleatorio prospectivo de los niveles de estimulación alto vs. bajo (para mantenerlo parcialmente ciego) fue completado con éxito. El análisis de los 114 pacientes que completaron el tratamiento demostró un promedio de reducción parcial de las crisis de 31%, y una tasa de respuesta de 39% (>50% de la reducción) con una diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de crisis de los pacientes en los grupos de la estimulación alta y baja. Algunos respondedores todavía pueden mejorar con el tiempo dentro de un periodo de 2 años. El mecanismo del beneficio queda poco claro. Dado el resultado concluyente del

estudio controlado (así como los datos preliminares favorables del segundo) y los tres pequeños estudios no controlados en adultos y niños, la alta seguridad de la técnica, pero la poca experiencia clínica hasta el momento, esta comisión considera la técnica como prometedora en el tratamiento de las crisis parciales de difícil manejo terapéutico, pero aún no está establecida.

RECONOCIMIENTO

Al subcomité de la AAN y el subcomité de evaluación de terapéutica y tecnología de la estimulación del nervio vago le gustaría agradecer al Sr. Shawn P. Lunnery, Dr. J.F. Wernicke y Sr. Allen W. Hill de Cyberonics por los antecedentes, así como por el material publicado en cuanto a la ENV. Sra. Laune Harris-Morgan dio el apoyo de secretaria al proyecto. El autor principal (RSF) tuvo apoyo del Fondo de Epilepsia de Sandra Solheim Aiken.

Nota. Esta declaración se considera como un servicio educacional de la AAN. Se basa en la evaluación de la información actual científica y clínica. No se pretenden incluir todos los posibles métodos de asistencia médica para el problema neurológico particular, ni proveer los criterios legítimos para escoger un procedimiento específico. No se pretende excluir ninguna metodología alternativa razonable. La AAN reconoce que las decisiones en cuanto al cuidado del paciente específico son la prerrogativa del paciente y el médico responsable por el paciente y se basan en todas las circunstancias involucradas.

DEFINICIONES

Fuerza de las recomendaciones. Normas. Principios para el manejo del paciente que reflejan un alto grado de certeza clínica (por lo general esto requiere pruebas de clase I que se dirige directamente a la pregunta clínica, o la abrumadora evidencia de clase II, cuando las circunstancias impidan ensayos clínicos aleatorios).

Guías. Recomendaciones para el manejo del paciente que reflejan certeza clínica moderada (por lo general esto requiere pruebas de Clase II o un fuerte consenso de evidencia clase III).

Opción/ consejo para la práctica. Estrategia para la gestión de pacientes para los que la utilidad clínica es incierta (evidencia u opinión inconclusa o contradictoria).

Calificaciones de la calidad de la evidencia. Clase I. Evidencia proporcionada por uno o más ensayos clínicos bien diseñados, aleatorio controlados, incluyendo la visión en conjunto (meta-análisis) de dichos ensayos.

Clase II. Evidencia proporcionada por estudios observacionales bien diseñados con controles concurrentes (por ejemplo, de casos y controles y estudios de cohortes).

Clase III. Evidencia proporcionada por opinión de expertos, series de casos, informes de casos y estudios con controles históricos.

Received February 3, 1997. Accepted in final form February 3, 1997.

REFERENCIAS

1. Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1990;31(suppl 2):S1-S6.
2. Balzamo E, Jammes Y. Vagal afferents and EEG rhythms in the S1 area in anesthetized cats: similarities between responses to electrical and chemical (phenyldiguamide) stimulations. *Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie* 1989;97:483-492.
3. Chase MH, Nakamura Y, Clemente CD, Sterman MB. Afferent vagal stimulation: neurographic correlates of

- induced EEG synchronization and desynchronization. *Brain Res* 1967;5:236–249.
4. Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G. The effect of vagal stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1952;4:357–361.
 5. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 1992;33:1005–1012.
 6. Woodbury JW, Woodbury DM. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* 1990;31(suppl 2):S7–S19.
 7. Woodbury JW, Woodbury DM. Vagal stimulation reduces the severity of maximal electroshock seizures in intact rats: use of a cuff electrode for stimulating and recording. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:94–107.
 8. McLachlan RS. Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia* 1993;34:918–923.
 9. Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ, Ramsay RE. Vagus nerve stimulation in humans: neurophysiological studies and electrophysiological monitoring. *Epilepsia* 1990;31(suppl 2):S51–S59.
 10. Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ. Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: I. EEG effects. *Epilepsia* 1992;33:1013–1020.
 11. Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ. Electrophysiologic studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: II. Evoked potentials. *Epilepsia* 1992;33:1021–1028.
 12. Salinsky MC, Burchiel KJ. Vagus nerve stimulation has no effect on awake EEG rhythms in humans. *Epilepsia* 1993;34:299–304.
 13. Elam M, Augustinsson L-E, Ben-Menachem E. Does vagus nerve stimulation in patients with partial epilepsy affect vagal C-fibers?. *Neurology* 1993;43:161–162.
 14. Naritoku DK, Torry WJ, Helfert RH. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res* 1995;22:53–62.
 15. Reid SA. Surgical technique for implantation of the neurocybernetic prosthesis. *Epilepsia* 1990;31(suppl 2):S38–S39.
 16. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;31(suppl 2):S40–S43.
 17. Landy HJ, Ramsay RE, Slater J, Casiano RR, Morgan R. Vagus nerve stimulation for complex partial seizures: surgical technique, safety, and efficacy. *J Neurosurg* 1993;78:26–31.
 18. Tarver WB, George RE, Maschino SE, Holder LK, Wernicke JF. Clinical experience with a helical bipolar stimulating lead. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1545–1556.
 19. Terry R, Tarver WB, Zabara J. An implantable neurocybernetic prosthesis system. *Epilepsia* 1990;31(Suppl 2):S33–S37.
 20. Penry JK, Dean JC, Spudis EV, Bell WO, Terry R. Prevention of partial seizures by intermittent vagal nerve stimulation in humans. *Epilepsia* 1989;30:706.
 21. Uthman BM, Wilder BJ, Hammond EJ, Reid SA. Efficacy and safety of vagus nerve stimulation in patients with complex partial seizures. *Epilepsia* 1990;31(suppl 2):S44–S50.
 22. 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;43:1338–1345.
 23. Holder LK, Wernicke JF, Tarver WB. Treatment of refractory partial seizures: preliminary results of a controlled study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1557–1571.
 24. Ben-Menachem E, Mañon-Espaillet R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, Tarver WB, Wernicke JF; First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994;35:616–626.
 25. George R, Salinsky M, Kuzniecky R, Rosenfeld W, Bergen D, Tarver WB, Wernicke JF; First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. *Epilepsia* 1994;35:637–643.
 26. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995;45:224–230.
 27. Salinsky MC, Uthman BM, Ristanovic RK, Wernicke JF, Tarver WB; the Vagus Nerve Stimulation Study Group. Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures: results of a 1-year open-extension trial. *Arch Neurol* 1996;53:1176–1180.
 28. Ristanovic RK, Bergen DC, Tarver B, Wernicke JF, Smith M. Seizure rate in responders to vagus nerve stimulation after generator end-of-service. *Epilepsia* 1993;34:135.
 29. Murphy JV, Hornig G, Schallert G. Left vagal nerve stimulation in children with refractory epilepsy: preliminary observations. *Arch Neurol* 1995;52:886–889.
 30. Wernicke J, Holder L, Keenan S, Lunney S, Tarver B. Response predictors for vagal stimulation in the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1992;33:101.
 31. Agnew WF, McCreery DB. Considerations for safety with chronically implanted nerve electrodes. *Epilepsia* 1990;31(suppl 2):S27–S32.
 32. Ramsay E, Uthman B, Augustinsson L, Upton ARM, Naritoku D, Willis J, Treig T, Barolat G, Wernicke JF; First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects and tolerability. *Epilepsia* 1994;35:627–636.
 33. George RE, Reid S. Complications associated with implanting a vagus nerve stimulator to treat epilepsy. Presented at Congress of Neurological Surgeons, Vancouver, 1993, poster no. 820.
 34. Mañon-Espaillet R. Patient acceptance of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of refractory epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1993;20(suppl 4):S148.
 35. Kamath MV, Upton ARM, Talalla A, Fallen EL. Neurocardiac responses to vagoafferent electrostimulation in humans. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1581–1587.
 36. Tougas G, Fitzpatrick D, Hudoba P, Talalla A, Shine G, Hunt RH. Effects of chronic left vagal stimulation on visceral vagal function in man. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1588–1596.
 37. Clarke BM, Upton ARM, Griffin HM. Cognitive motor function after electrical stimulation of the vagus nerve. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1603–1607.
 38. Fisher RS. Emerging antiepileptic drugs. *Neurology* 1993;43(suppl 5):S12–S20.