

迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的中国专家共识



中国抗癫痫协会神经调控专业委员会, 中国医师协会神经调控专业委员会, 中华医学会神经外科分会神经生理学组

执笔(排名不分先后)

吴晔(北京大学第一医院), 周健(首都医科大学三博脑科医院), 关宇光(首都医科大学三博脑科医院), 孟凡刚(北京市神经外科研究所、首都医科大学附属天坛医院), 季涛云(北京大学第一医院)

根据 2015 年中国抗癫痫协会的癫痫临床诊疗指南, 我国癫痫患病率约 0.4%~0.7%, 有约 600 万活动性癫痫患者^[1]。多数患者可以通过抗癫痫发作药物(Antiseizure medications, ASMs)控制, 但仍有约 30%~40% 为药物难治性, 即合理使用两种 ASMs 治疗后仍不能控制发作^[2]。反复癫痫发作对患者的认知和行为、儿童患者的脑功能发育、以及患者及家庭的生活质量均造成不同程度的影响。

迷走神经刺激(Vagus nerve stimulation, VNS)是一种神经调控疗法, 通过电刺激一侧迷走神经(通常为左侧), 调控大脑电活动, 因而也被称为“电子药物”^[3,4]。VNS 作为药物难治性癫痫的添加治疗, 是一种有效的控制癫痫发作的手段。迷走神经作为人体分布范围最广、支配效应器官最多的一对颅神经, 约 80% 为上行神经纤维, 其上行传入神经环路以脑干孤束核为中继站, 投射到去甲肾上腺素能核团-蓝斑系统, 进而影响边缘系统、丘脑以及广泛的皮层网络^[5,6]。癫痫为脑网络异常性疾病, 从网络结构或网络活动的修饰角度改变网络的任何环节, 都会影响癫痫的发作和发作形式^[7]。VNS 通过打破神经元异常同步化电活动网络, 影响脑内神经递质系统, 影响脑内微环境, 诱导和增强大脑可塑性, 抑制癫痫发作并改善情绪和认知, 其确切机制仍有待进一步阐明^[8-10]。

1 制定本共识的目的及共识形成的流程

VNS 于 1988 年开始在临床应用, 1997 年作为治疗癫痫的辅助手段通过美国食品药品监督管理局(FDA)认证。我国于 20 世纪 90 年代开始将

VNS 应用于药物难治性癫痫患者。2014 年完成国产 VNS 的注册临床试验^[11], 2016 年国产 VNS 产品开始应用于临床。目前我国已有超过 140 家医院开展了 VNS 疗法, 近 5 000 例癫痫患者接受了该治疗。

2015 年中国医师协会神经内科分会癫痫专委会发布了《迷走神经刺激术治疗癫痫的中国专家共识》^[12], 该共识对于我国迷走神经刺激术的规范化开展起到了推动作用。5 年以来随着 VNS 治疗在国内更广泛的开展、技术的革新以及对于该治疗方法认识的进一步深入, 亟待对共识进行更新, 以进一步规范 VNS 的临床应用。本共识涵盖 VNS 治疗的整体过程, 包括以下方面: ① 如何选择适合 VNS 的患者; ② VNS 植入技术; ③ VNS 患者的长期管理(包括合理的程控, 患者的定期随诊, 与 VNS 相关的患者日常生活指导、其他联合治疗以及 VNS 设备再植入等问题)。

本共识由中国医师协会神经调控专业委员会和中国抗癫痫协会神经调控专业委员会在既往 2015 年共识的基础上, 结合近年来国内外临床应用现况、临床实践及相关文献的更新进行起草, 经过专委会成员审阅、讨论并修订而最终形成。

2 如何选择适合 VNS 的患者

2.1 适应证(需满足以下两项)

(1) 符合国际抗癫痫联盟 2010 年发布的药物难治性癫痫的诊断标准^[2]。

(2) 未发现可治疗的癫痫病因, 或针对病因治疗失败。可治疗的病因包括: ① 经过合理术前评估适合进行外科手术治疗的结构性病因; ② 药物或特殊饮食治疗可控制癫痫发作的代谢性病因, 例如: 维生素 B6 治疗吡哆醇依赖性癫痫, 生酮饮食

DOI: 10.7507/2096-0247.20210031

通信作者: 栾国明, Email: luangm3@163.com; 姜玉武 Email: jiangyuwu@bjmu.edu.cn; 张建国, Email: zjguo73@126.com



治疗 I 型葡萄糖转运体缺陷所致癫痫；③ 通过免疫性治疗可控制癫痫发作的免疫性病因等。

2.2 禁忌证 (以下任一项)

- (1) 双侧迷走神经损伤或切断史；
- (2) 植入部位存在局部感染；
- (3) 特异性排异体质，不能耐受异物植入；
- (4) 全身一般情况差不能耐受手术；

(5) 植入部位需微波或短波热疗、严重心脏传导阻滞、严重消化系统疾病、快速进展的危及生命的遗传代谢性疾病以及阻塞性睡眠呼吸暂停等为相对禁忌。体内存在可调压分流管等磁控设备者需要注意其与 VNS 设备间可能的相互影响。

2.3 需要考虑的其他因素

(1) 年龄相关的癫痫综合征：对于某些表现为药物难治性癫痫但具有自限性特点的婴幼儿期及儿童期癫痫综合征，例如儿童良性癫痫伴中央颞区棘波变异型、Doose 综合征等，如患儿年龄已经接近预期的自限年龄，一般不建议 VNS；

(2) 家庭因素：需要考虑患者家庭对于癫痫预后及 VNS 疗法是否充分理解，以及患者家庭经济因素等；

(3) 婴幼儿患者：虽然目前说明书推荐的年龄下限为 4 岁，但一些真实世界研究和临床实践证实了 VNS 在低龄儿童中应用的安全性^[13,14]。目前尚无年龄下限推荐，但对于 1 岁以下的药物难治性癫痫婴儿患者，需要在充分评估病因学、癫痫预后以及其他可能的治疗方法基础上，谨慎权衡；

(4) 精神疾病共病：VNS 对抑郁有一定疗效，药物难治性癫痫共患抑郁的患者可以考虑 VNS；

(5) 预测疗效的标志物：目前尚缺乏能在 VNS 植入前预测其疗效的公认指标。有研究表明患者的心率变异性指标以及基于多模态的脑网络连接度可能与疗效相关^[15-18]。

2.4 VNS 手术的术前评估

应由神经内科和/或儿科医师、癫痫外科医师及电生理医师共同参与评估，全面评价患者的病因学等，以充分排除可能存在可针对性治疗的病因以及短期可能自限的年龄依赖性癫痫综合征等。

3 VNS 植入术

3.1 设备

VNS 设备分为体内植入部分和体外部分。体内植入部分包括脉冲发生器和植入式电极导线。一般脉冲发生器安装在左侧锁骨下区，植入电极末端分为 3 个螺旋形的线圈绕在颈动脉鞘内迷走神

经上。体外部分包括医生用体外程控仪和患者用控制磁铁，具有远程程控的设备还包括患者用程控仪。

3.2 植入手术

一般选择左侧迷走神经手术，安装 VNS 设备的简要步骤：全麻，仰卧位，头转向右侧，左颈部中下段，左胸锁乳突肌前缘为中线，横切口 3~4 cm，牵开胸锁乳突肌，暴露颈动脉鞘，分离迷走神经长度约 3 cm，将植入电极的 3 个线圈固定于迷走神经干上，负极在头端。切口可选择左锁骨中线下横切口、腋前线或胸壁外侧切口，切开皮肤皮下组织，皮下扩囊袋植入脉冲发生器，将植入电极另一端从颈部切口沿皮下穿到胸部切口与脉冲发生器相连^[12]。临床普遍采用上述双切口手术植入 VNS (手术更简便且容易更换电池)，也有报道采用颈部单切口植入 VNS^[19]。在将脉冲发生器置于皮下囊袋和闭合切口之前，必须进行设备和阻抗测试，以确保 VNS 系统正常工作。

4 患者的长程管理

VNS 疗法是长期治疗过程，患者的长程管理尤为重要。早期主要关注癫痫控制、手术并发症、程控参数和不良反应。长期随访重点关注患者的程控方案、药物调整、癫痫长期疗效、情绪和认知功能以及生活质量变化。还包括与 VNS 相关的患者日常生活指导以及 VNS 再植入等问题。

4.1 程控方案

(1) 参数设置及调节

可设置的参数包括输出电流、信号频率、脉冲宽度、刺激时间和间歇时间，通过刺激时间和间歇时间可计算出占空比 (duty cycle)。参数设置包括脉冲发生器的常规刺激参数设置和磁铁模式的参数设置，通常磁铁的输出电流较脉冲发生器高 0.2~0.3 mA，磁铁应用于发作先兆时或发作初期，给予一次额外即刻刺激，以缩短发作持续时间或减轻发作程度。对于具有闭环式心率反馈性 VNS 设备，还需要进行心率检测敏感度和自动刺激阈值等参数的设置。

为避免设备开机叠加手术时分离缠绕刺激迷走神经水肿所产生的不良反应，通常建议在植入 VNS 治疗系统后 1 周~2 周开机开始刺激迷走神经。每次程控前，需测试电极阻抗处于正常范围。脉冲发生器的初始参数设置通常如下：输出电流 0.2~0.5 mA，信号频率 30 Hz，脉冲宽度 250 μs 或 500 μs，刺激时间 30 s，间歇时间 5.0 min。第一阶

程程控：如患者可耐受，每2周可增加输出电流0.2~0.5 mA，余参数不变，观察癫痫控制效果及耐受性。术后8~12周，通常输出电流可调至1.0~1.5 mA。此后进入第二阶段程控：根据患者发作情况及耐受情况，每3个月可调整参数1次。调整模式有两种：一种模式为固定占空比，每次上调输出电流0.1~0.3 mA，直至出现理想的癫痫控制效果或达到患者可以耐受的最大输出电流（一般<3 mA），如果效果仍不佳，再上调占空比；另一种模式为固定输出电流，通过调整刺激及间歇时间而上调占空比（建议<50%），如果仍无效再上调输出电流（表1）。

需要强调的是，目前尚缺乏参数与疗效的相关性研究证据，以上程控模式仅供参考。需结合患者对VNS的耐受性、疗效并兼顾电池寿命等因素，在程控过程中寻找最适合患者的个体化参数组合。

(2) 程控方式

医生通常以患者面诊方式，通过医生用体外程控仪进行患者VNS的参数设置。目前部分VNS产品还具有远程程控功能以及自动刺激功能，提高了治疗效果，也增加了患者的依从性。

远程程控：远程程控是医生通过互联网技术连接VNS设备的医生端和患者端进行音频、视频交流和远程参数调整。一般医生端为电脑及软件，患者端为患者用程控仪、智能手机及APP。医生通过医生端进行参数设置，患者或其看护者通过患者用程控仪可查看脉冲发生器的开关状态、电池状态、并相应调整刺激参数。远程程控明显降低了患者远程就医的经济负担，也提高了规律程控的依从性^[20]。

自动刺激：既往研究表明约82%的患者有癫

痫发作期心率增快^[21]。具有自动刺激功能的VNS设备可持续监测患者心率变化，根据医生事先设定的自动刺激阈值，自动启动一次刺激，实现闭环、按需刺激，从而达到更好的抗癫痫发作作用^[22]。

4.2 规律随访

术后8~12周内建议每1~2周进行随诊及程控，此后建议每3个月左右进行随诊并程控。对于远程程控的患者，建议每6个月进行面诊，并进行相应的辅助检查（包括脑电图、血药浓度、必要的血常规及生化检查等）。建议患者或监护人规律记录癫痫发作日志并记录不良反应。

4.3 VNS相关日常生活指导

在植入前即应进行宣教，应根据患者所植入VNS设备的产品说明书对患者进行指导。① 患者进行其他医疗检查的注意事项：大部分常规诊断程序，如X射线成像等放射检查、超声成像不会影响VNS设备的正常运行。植入式心脏起搏器、植入式心脏除颤器、体外除颤仪、放疗或微波治疗等有可能对VNS设备的运行产生影响。如需进行磁共振检查，建议根据具体设备的说明书要求进行操作；② 家庭或生活环境的影响：避免剧烈挤压或撞击脉冲发生器植入部位。控制磁铁的存放部位应合理，以避免意外开启。一般家用电器通常不会妨碍VNS脉冲发生器的正常运行。具有铁磁体的设备、患者工作环境的大功率电气设备以及公共场所的安检设备等对VNS有一定影响，注意事项需参照产品说明书对患者进行宣教。

4.4 联合其他治疗

(1) 口服ASMs：患者在接受VNS治疗时通常正在口服ASMs。在病情允许的情况下，在VNS治疗后3~6个月内建议保持基线期药物治疗（如用

表1 VNS参数设置的建议*

	开机	第一阶段程控(通常为开机后8~12周内)					第二阶段程控(开机8~12周以后)	
常规刺激模式	初始设置	访视1	访视2	访视3	访视...	第一阶段末	每3个月根据发作及耐受性进行调整 模式1：继续增加输出电流，固定占空比； 模式2：增加占空比，固定输出电流	
输出电流(mA)	0.2~0.5	+0.2~0.5	+0.2~0.5	+0.2~0.5	继续每次+0.2~0.5	1.0~1.5		
频率(Hz)	30	30	30	30	30	30		
脉宽(微秒)	250/500	250/500	250/500	250/500	250/500	250/500		
刺激时间(秒)	30	30	30	30	30	30		
间歇时间(分)	5	5	5	5	5	5		
磁铁模式	初始设置	访视1	访视2	访视3	访视...	第一阶段末		
输出电流(mA)	较常规刺激电流高0.2~0.3 mA						较常规刺激电流高0.2~0.3 mA	
脉宽(微秒)	500						500	

注：*：在实际工作中，可根据患者的疗效和耐受性个体化进行调整

药方案不合理可以进行调整)。后续再根据癫痫发作频率及病情变化,进行口服药物调整。

(2)其他治疗:VNS可联合其他治疗方法,如胼胝体切开术、生酮饮食等。

4.5 VNS设备再植入

脉冲发生器内的电池有一定的寿命,不同的刺激参数导致患者之间电池寿命的差异。VNS治疗获益的患者,建议在电量耗尽前进行脉冲发生器设备的更换(再植入)。

5 VNS疗效

5.1 对癫痫发作的疗效

VNS应用于临床30年来,大量文献和研究证明其抗癫痫疗效确切。对于药物难治性癫痫患者,约55%~65%的患者癫痫发作可以减少约50%,约6%~11%的患者癫痫发作可以得到完全控制^[23,24]。2019年基于16篇临床研究中1061例患者的Meta分析提示,53%患者发作减少50%以上,且随植入时间延长有效率提高,其他研究也支持这一观点^[25-27]。一项347例儿童及青少年患者的回顾性队列研究表明,12岁以下儿童6、12、24个月的有效率分别为36%、43%和50%,无发作率分别为7.0%、7.8%和11.3%^[14]。除降低发作频率外,VNS还可能减轻癫痫发作的严重程度和缩短发作持续时间^[14,23]。

目前关于某些特定癫痫综合征和特定病因所致癫痫的疗效多为小样本研究。Lennox Gastaut综合征(LGS)的有效率为25%~78%^[28],但VNS对LGS中失张力发作的有效率低于胼胝体切开术。一项汇总68例Dravet综合征患者的Meta分析显示52.9%的患者癫痫发作减少了50%^[29]。另一篇关于VNS治疗癫痫的Meta分析:VNS用于全面性发作,癫痫频率减少57.5%;局灶性发作减少42.5%;其他类型发作减少53.7%;VNS用于外伤后癫痫患者,发作频率减少78.6%;结节硬化癫痫患者癫痫发作频率减少68.1%^[30,31]。对于遗传性癫痫如Rett综合征、Doose综合征、特发性全面性癫痫的治疗也有小样本报道。对于超难治性癫痫持续状态的治疗,也有应用VNS治疗的报道^[31-34]。

5.2 癫痫共患病的疗效及其他获益

癫痫的治疗以控制癫痫发作为基本目标,但是癫痫共患病的治疗同样重要。抑郁是癫痫患者常见的共患病,VNS可能通过缓解患者的抑郁情绪而改善癫痫患者的共患抑郁症状,研究提示VNS可使抑郁评分改善25%~35%,焦虑评分改善35%,情绪评分改善25%^[35]。因此对于癫痫共患抑郁患

者,可推荐使用VNS疗法^[24,36,37]。在一项队列研究中发现,VNS治疗可以降低癫痫猝死(Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)发生率,接受VNS治疗的患者,SUDEP率由5.5%下降至2年后的1.7%^[38]。另外,一项大样本研究通过医生调查问卷进行患者生活质量调研,结果提示VNS植入后1年以上的患者58%~63%警觉度改善,43%~49%患者情绪改善,38%~45%患者语言沟通改善,29%~39%学校及职业成就提高,29%~39%记忆改善^[39],其他研究也得到类似结论^[23,40]。

6 VNS的安全性

VNS植入和治疗总体而言是安全的,临床可能遇到以下不良反应。

6.1 与VNS设备植入手术相关的不良反应

VNS植入部位感染一般发生于术后1个月内,可发生于颈部或胸部切口。发生率约为2%,对于轻症的感染可应用抗生素及伤口换药控制,严重的感染可能需要摘除设备^[41]。

6.2 与设备相关的不良反应

包括电极导线断裂、脉冲发生器故障、以及脉冲发生器与电极的连接不当等,发生率约为3%^[42]。应根据不同原因采用相应的处理措施^[43],如需更换,需到正规的癫痫中心进行评估和更换手术。

6.3 与刺激相关的不良反应

VNS治疗时可因电流刺激引起一过性声音嘶哑、咳嗽等,通常程度轻微能耐受,通常1~4周后随着时间推移而减轻^[43-45]。在VNS植入术中阻抗测试时以及高刺激电流下罕见(0.1%)出现心动过缓^[43,46,47]。

7 展望

本共识从VNS治疗的患者选择、VNS植入术、患者的长期管理以及VNS的疗效和安全性等多方面进行了分析并给出临床指导性建议,以期规范VNS的临床应用。随着科学技术和临床研究的不断发展、以及临床实践经验的进一步积累,今后的方向包括:设备的进一步优化(包括无创性刺激设备)、程控的进一步便捷化、癫痫疗效的预测指标的探索、对参数设置的进一步优化、个体化治疗的探索、VNS适应证的拓展和对VNS作用机制的基础研究等方面。

致谢 感谢中国抗癫痫协会李世焯创会会长、洪震会长、张慧秘书长、段立嵘主任、慕洁老师对于本共识制定的支持与帮助。

声明 随着科技的进步以及对癫痫认识的不断进步,本共识必然存在局限性,编写组将与时俱进、更新共识;本共识仅供临床医生和有关部门参考应用,但不作为法律依据,应结合临床和患者自身情况具体应用,若应用本共识所产生的不良后果,编写组不负任何法律责任。

全部专家名单 (按姓氏拼音排序)

鲍民 蔡立新 崔志强 方铁 关宇光 胡杰
季涛云 姜玉武 李路明 李世焯 李天富 梁树立
林志国 刘宏毅 栾国明 李少一 孟凡刚 欧少武
钱若兵 邱吉庆 单永治 王军 王群 王雄飞
王增光 吴晔 徐纪文 徐淑军 杨卫东 张凯
张建国 赵国光 周东 周健 朱丹 朱君明
翟瑄

参考文献

- 1 中华医学会编著 临床诊疗指南·癫痫病分册(2015修订版). 北京: 人民卫生出版社, 2015.6
- 2 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-77.
- 3 Famm K, Litt B, Tracey KJ, *et al.* Drug discovery: a jump-start for electroceuticals. *Nature*, 2013, 496(7444): 159-161.
- 4 Smalley E. The business of brain-computer interfaces. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(9): 978-982.
- 5 Hachem LD, Wong SM, Ibrahim GM. The vagus afferent network: emerging role in translational connectomics. *Neurosurg Focus*, 2018, 45(3): E2.
- 6 Johnson RL, Wilson CG. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 203-213.
- 7 Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*, 2002, 43(3): 219-227.
- 8 Engineer ND, Riley JR, Seale JD, *et al.* Reversing pathological neural activity using targeted plasticity. *Nature*, 2011, 470(7332): 101-104.
- 9 Cai PY, Bodhit A, Derequito, *et al.* Vagus nerve stimulation in ischemic stroke: old wine in a new bottle. *Front Neurol*, 2014, 5: 107.
- 10 张建国, 张凯, 孟凡刚 主编. 迷走神经刺激术, 北京: 人民卫生出版社, 2019, ISBN 978-7-117-28935-1.
- 11 孟凡刚, 张凯, 邵晓秋, 等. 国产迷走神经刺激器治疗药物难治性癫痫的前瞻性多中心随机对照临床试验研究. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(9): 913-917.
- 12 中国医师协会神经内科分会癫痫专委会. 迷走神经刺激术治疗癫痫(痫)的中国专家共识. *中国医师杂志*, 2015, 17(7): 967-968.
- 13 Muthiah N, Zhang J, Remick M, *et al.* Efficacy of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children age six and younger. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107373.
- 14 Orosz I, McCormick D, Zamponi N, *et al.* Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: A European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*, 2014, 55(10): 1576-1584.
- 15 Liu H, Yang Z, Huang L, *et al.* Heart-rate variability indices as

- predictors of the response to vagus nerve stimulation in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 1015-1022.
- 16 Liu HY, Yang Z, Meng FG, *et al.* Preoperative Heart Rate Variability as Predictors of Vagus Nerve Stimulation Outcome in Patients with Drug-resistant Epilepsy. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3856.
- 17 Mithani K, Mikhail M, Morgan BR, *et al.* Connectomic Profiling Identifies Responders to Vagus Nerve Stimulation. *Ann Neurol*, 2019, 86(5): 743-753.
- 18 Workewych AM, Arski ON, Mithani K, *et al.* Biomarkers of seizure response to vagus nerve stimulation: A scopingreview. *Epilepsia*, 2020, 61(10): 2069-2085.
- 19 李超, 马翔宇, 徐硕, 等. 颈部单切口在迷走神经刺激术中的应用. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(6): 640-641.
- 20 Xie H, Ji T, Ma J, *et al.* Remote programming: A convenient and cost-effective measure of vagus nerve stimulation for children with epilepsy. *Epilepsy Res*, 2020, 159: 106246.
- 21 Eggleston KS, Olin BD, Fisher RS. Ictal tachycardia: the head-heart connection. *Seizure*, 2014, 23(7): 496-505.
- 22 姜玉武. 儿童癫痫治疗需重视顶层设计和适时合理使用多种治疗方法. *中华儿科杂志*, 2020, 58(11): 867-870.
- 23 González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30(2): 219-230.
- 24 Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, *et al.* Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2013, 81(16): 1453-1459.
- 25 Chrastina J, Novák Z, Zeman T, *et al.* Single-center long-term results of vagus nerve stimulation for epilepsy: A 10-17 year follow-up study. *Seizure*, 2018, 59: 41-47.
- 26 Kuba R, Brázdil M, Kalina M, *et al.* Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure*, 2009, 18(4): 269-274.
- 27 Wang HJ, Tan G, Zhu LN, *et al.* Predictors of seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 2019, 66: 53-60.
- 28 Kossoff EH, Shields WD. Nonpharmacologic care for patients with Lennox-Gastaut syndrome: ketogenic diets and vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 2014, 55(Suppl 4): 29-33.
- 29 Dibué-Adjei M, Fischer I, Steiger HJ, *et al.* Efficacy of adjunctive vagus nerve stimulation in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis of 68 patients. *Seizure*, 2017, 50: 147-152.
- 30 Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*, 2011, 115(6): 1248-1255.
- 31 Fan PC, Peng SSF, Yen RF, *et al.* Neuroimaging and electroencephalographic changes after vagus nerve stimulation in a boy with medically intractable myoclonic astatic epilepsy. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(4): 258-263.
- 32 Wilfong AA, Schultz RJ. Vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 2006, 48(8): 683-686.
- 33 Welch WP, Sitwat B, Sogawa Y. Use of Vagus Nerve Stimulator on children with primary generalized epilepsy. *J Child Neurol*, 2018, 33(7): 449-452.
- 34 Dibué-Adjei M, Brigo F, Yamamoto T. Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus - A systematic

- review. *Brain Stimul*, 2019, 12(5): 1101-1110.
- 35 Toffa DH, Touma L, El Meskine T, *et al.* Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure*, 2020, 83: 104-123.
- 36 Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy Behav*, 2018, 88(Suppl): 2-10.
- 37 Spindler P, Bohlmann K, Straub HB, *et al.* Effects of vagus nerve stimulation on symptoms of depression in patients with difficult-to-treat epilepsy. *Seizure*, 2019, 69: 77-79.
- 38 Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, *et al.* Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia*, 2000, 41(5): 549-553.
- 39 Englot DJ, Hassnain KH, Rolston JD, *et al.* Quality-of-life metrics with vagus nerve stimulation for epilepsy from provider survey data. *Epilepsy Behav*, 2017, 66: 4-9.
- 40 Levy ML, Levy KM, Hoff D, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy in patients with autism spectrum disorder and intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *J NeurosurgPediatr*, 2010, 5(6): 595-602.
- 41 Elliott RE, Morsi A, Kalthorn SP, *et al.* Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(1): 57-63.
- 42 Révész D, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. *J NeurosurgPediatr*, 2016, 18(1): 97-104.
- 43 Ohemeng KK, Parham K. Vagal nerve stimulation: indications, implantation, and outcomes. *Otolaryngol Clin North Am*, 2020, 53(1): 127-143.
- 44 Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*, 1998, 51(1): 48-55.
- 45 Liporace J, Hucko D, Morrow R, *et al.* Vagal nerve stimulation: adjustments to reduce painful side effects. *Neurology*, 2001, 57(5): 885-886.
- 46 Frei MG, Osorio I. Left vagus nerve stimulation with the neurocybernetic prosthesis has complex effects on heart rate and on its variability in humans. *Epilepsia*, 2001, 42(8): 1007-1116.
- 47 Binks AP, Paydarfar D, Schachter SC, *et al.* High strength stimulation of the vagus nerve in awake humans: a lack of cardiorespiratory effects. *Respir Physiol*, 2001, 127(2-3): 125-133.