

# VNS in children : more than just seizure reduction

## Citation for published version (APA):

Klinkenberg, S. (2015). *VNS in children : more than just seizure reduction*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20150206sk>

## Document status and date:

Published: 01/01/2015

## DOI:

[10.26481/dis.20150206sk](https://doi.org/10.26481/dis.20150206sk)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# CHAPTER 8

General discussion and summary





Epilepsy is one of the most common neurological disorders in both adults and children. In 70-80% of patients with epilepsy, seizures are controlled with anti-epileptic drugs.<sup>1-3</sup> Developmental delay and psychiatric disorders are the most prevalent co-morbidities encountered in children with epilepsy.<sup>4</sup> In case of refractory seizures, these co-morbidities are more frequent. VNS is an additional neuromodulatory treatment option for medically refractory epilepsy if potentially curative epilepsy surgery is not a suitable option for the patient. Several randomized, active, controlled studies, which predominantly included adults, have demonstrated the efficacy and safety of VNS.<sup>5,6</sup> In these trials, participants were randomized to receive either therapeutic (high) or active control (low) stimulation. Stimulation parameters used in the active control group were assumed not to be effective. Seizure frequency decreased by 50% or more in 28-31% of the therapeutically stimulated patients with refractory epilepsy. In the active control group, 13-15% experienced a 50% or greater reduction in seizure frequency. Complete remission of seizures is obtained in a limited number of patients. In children, there is no unequivocal evidence concerning effectiveness of VNS. In the literature, the numbers concerning efficacy ( $\geq 50\%$  seizure frequency reduction) vary. The objective of this thesis was to gain more insight into the effects of VNS in children.

**Chapter 1** is a general introduction to set the scene.

In **chapter 2** we describe our systematic search and review of the literature on VNS in children with intractable epilepsy and provide an overview. With regard to efficacy, results of different studies on  $\geq 50\%$  seizure frequency reduction showed a wide variation (ranging from 0-90%). Study groups did, however, differ, e.g. in numbers of children included, age, epilepsy syndromes and follow-up duration. Studies were for the most part retrospective, and in the case of prospective studies, control groups were lacking. A meta-analysis in 326 children, from whom data on effectiveness were obtained prospectively, produced a responder rate ( $\geq 50\%$  seizure frequency reduction) of 38% for VNS. The variability between the different studies included in the meta-analysis is, however, high and the evidence concerning efficacy is, therefore, limited. The device settings applied are consistent among different studies in the literature, although information is lacking about optimal settings in children. The additional value of the rapid cycling mode remains to be established. In this stimulation mode, the signal-off time is shortened ( $< 1.8$  minute), resulting in an increased stimulation cycle. Stimulation on demand using a magnet can abort seizures in a subpopulation of children but the evidence for this is limited. A subpopulation of patients which responds favorably to VNS cannot currently be identified. VNS is well tolerated in children with refractory epilepsy. Implantation procedures are accompanied by a small risk of infection or permanent sequelae. Stimulation-related side-effects occur frequently ( $\approx 70-80\%$ ), particularly at the beginning of treatment. In the majority of the patients ( $\approx 95\%$ ) they either resolve spontaneously during the course of treatment or can be treated easily by adjusting stimulation parameters. There are some indications that VNS improves sleep quality.

Either by direct stimulation effect on the brain or by reducing seizure frequency. Before implanting a VNS device, attention should be paid to already existing sleep-related breathing disorders, especially in children with learning disabilities, obesity, and/or large tonsils. During the course of treatment, attention should be paid to altered breathing patterns during sleep, e.g. snoring, or breathing stops as a result of specific device settings in the individual child who is already at risk of obstructive sleep apnea syndrome. In the case of excessive daytime sleepiness, stimulus-related alterations of breathing during sleep should also be considered. So far, there is no evidence that VNS causes neuroimmunological activity in children. No negative effects of VNS on behavior are reported. Moreover, VNS may contribute to improvement in behavior and mood. Two studies in children demonstrate a cost-saving effect of VNS in childhood epilepsy, although sample size and the duration of follow-up are modest. VNS in children does not seem to impact negatively on QoL. Most studies report stable outcomes or improvements in (subscales of) QoL. There is no consensus in the literature concerning the relation between seizure frequency reduction and positive effect on QoL.

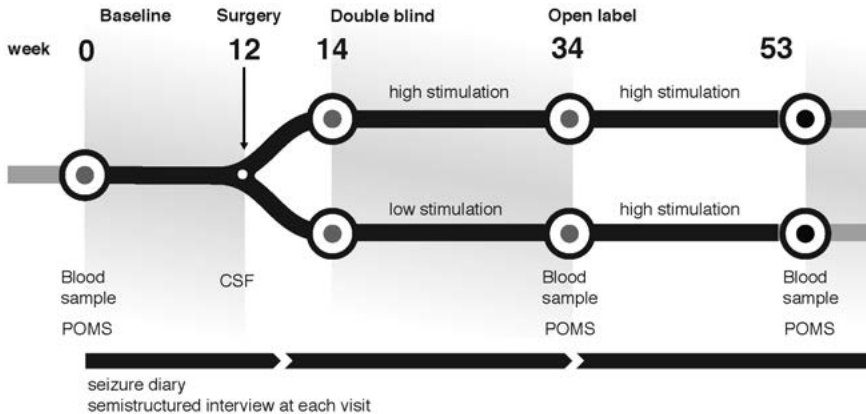
## Approach

In order to obtain more information about VNS, we performed the first randomized, active controlled, double-blinded add-on study in children with intractable epilepsy (**Chapters 3 to 5, and 7**). In **chapter 6** we report the results of a prospective cohort study in adults.

For the randomized controlled trial, parents and/or guardians started to collect information about seizure frequency by keeping a seizure diary during the baseline period of 12 weeks and maintained this throughout the entire study period. After the baseline period, the VNS device was implanted. During the treatment phase, children were randomized to receive either high (therapeutic) stimulation or low (active control) stimulation over a 20-week period. Two weeks after implantation, device settings were adjusted stepwise on each visit, according to a fixed protocol, until the maximum tolerated level was reached or 50% or greater seizure frequency reduction was achieved. Subsequently, all children received therapeutic stimulation for a further 19 weeks (open label phase). Forty-one children (23 boys) with intractable epilepsy were included and underwent implantation of a VNS device. Mean age at implantation was 11 years, and ranged from nearly 4 up to 17 years. Mean age at onset of epilepsy was 2 years (range 0-12 years). Study design and data obtained during the course of the RCT are depicted in Figure 8.1.

We also performed a prospective cohort-study in 41 adults, 22 of whom were females. Mean age was 31 years (range 22-61 years). Data on mood, QoL and cognition were obtained twice, at baseline and at the end of the study six months later. Seizure diaries were kept during the baseline period (3 months) and during follow-up of 6 months.

Data analysis and description of different topics – efficacy and safety, neuro-immune-modulating effects, mood regulating effects and additional benefits - are discussed consecutively.



Overview of timeline, interventions, different study phases and data and sample collection. After a 12-week baseline, patients were implanted with the vagus nerve stimulator. During the double blind phase (20 weeks) half of the patients received high output stimulation and the other half received low output stimulation. During the open label phase (19 weeks), all patients received high output stimulation.

### Efficacy and safety

In **chapter 3**, we report on our examination of the effectiveness of VNS on seizure frequency in children. We also evaluated the possible implantation and stimulus-related side-effects. There was no difference in decrease in seizure frequency nor severity at the end of the double-blinded phase. Finally, at the end of the open-label phase, VNS reduced seizure frequency, as well as overall seizure severity. During this trial, VNS appeared to be a safe and well-tolerated adjunctive treatment in children with refractory epilepsy. In our randomized controlled trial in children, we did not find a similar beneficial effect of VNS as reported in the adult randomized trials<sup>5,6</sup>. Probably several factors are responsible. The size of our study population might have been too small to detect a favourable effect at the end of the double-blind phase. We based our power analysis on open label studies which suggested a larger effect in children than in adults. Heterogeneity within the group of children concerning age and etiology might also have been of influence.

### Neuro-immune-modulating effects

The vagus nerve has important anti-inflammatory actions that might be relevant to the beneficial effects of vagus nerve stimulation (VNS). Since inflammation is one of the

processes strongly implicated by development of seizures and epilepsy,<sup>7</sup> we investigated the effect of VNS on cytokine levels in plasma and cerebrospinal fluid in children with refractory epilepsy (**chapter 4**). We could not find changes in interictal interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6 or interleukin-10 plasma levels at any stage of the study. Although Tracey et al. assumed that VNS might result in inhibition of pro-inflammatory cytokine release due to its influence on the cholinergic anti-inflammatory pathway,<sup>8</sup> we were not able to confirm this theory. It is feasible that changes in cytokine profile are temporary and seizure-related, and can only be demonstrated shortly after a seizure. Based on a few measurements in blood and just one sample of cerebrospinal fluid, we had the opportunity to perform this exploratory study. More extensive blood and CSF sampling was not applicable nor ethical at this stage. Furthermore, the clinical condition of each child, other than epilepsy, e.g. even a cold, might also interfere with the immunological state. As predictors of response to VNS are lacking, we also aimed to determine whether cytokine changes predicted the clinical response. A lower baseline plasma level of interleukin-6 was associated with greater seizure frequency reduction.

### Mood-regulating effects

During VNS treatment, improvement in mood is noticeable. Since psychiatric disorders are regularly encountered co-morbidities in both adults and children, we explored mood-regulating effects of VNS in refractory epilepsy and our findings are presented in **chapters 5 to 7**. One of the theories for an underlying mechanism of action is the elicitation of alterations in cytokines by VNS. Such a change may lead to rebalancing the release of neurotoxic and neuro-protective tryptophan metabolites. Tryptophan is a precursor of serotonin (5-HT), a neurotransmitter involved in regulation of mood, emotions and sleep, for example. Under the influence of pro-inflammatory cytokines, instead of being converted to 5-HT, tryptophan enters the 'tryptophan metabolic pathway'. Pro-inflammatory cytokines appear to be present in the epileptic brain and the tryptophan metabolic pathway may be active in epilepsy. Some of the tryptophan metabolites influence seizure development, and therefore, anticonvulsive effects of VNS may be partially explained by the way it influences this pathway. **Chapter 5** describes how we evaluated VNS effects on tryptophan metabolites in children with refractory epilepsy. We used the different measurements within one child to serve as a control. Moreover, revealing a consistent positive correlation between the different tryptophan metabolites at baseline is a confirmation of the pathway. We also investigated whether the antiepileptic effectiveness of VNS correlated to changes in tryptophan metabolism. Levels of anthranilic acid, a neuroprotective metabolite with anti-convulsive properties, increased during treatment with VNS. This increase was correlated with improvement in both mood and seizure frequency reduction. Our attempt to unravel the effects of VNS on cytokines and the 'tryptophan metabolic pathway' was a challenge. Changes in anthranilic acid concentrations, with anticonvulsive and neuroprotective properties, throughout the stimulation period suggest a positive effect of VNS on this pathway. The

network of interactions, is, however, highly complex, and there are no doubt numerous factors of influence which we are not able to detect. CSF is best feasible reflection of tryptophan-metabolites in central nervous system, only 10-20% of 5-HT synthesis occurs in the brain. Information of tryptophan metabolites obtained in CSF during VNS treatment could have been of extra value, but for both ethical and practical reasons we obtained CSF only once, before implantation of the VNS device while children were under general anesthesia. Dietary information of the children could have been a valuable source in terms of interpretation of different levels of tryptophan metabolites. In **chapter 6**, we present an assessment of the effect of VNS on mood in a prospective longitudinal observational cohort of 41 adults (22 female), treated with VNS as part of usual care. Mood improved during the course of the study as did QoL. These improvements were unrelated to seizure control. In children, we noted an improvement in mood and feelings of depression, in particular after a prolonged period of high stimulation (**chapter 7**). During the double-blinded phase, there was no significant difference between high and low treatment groups as far as mood or feelings of depression were concerned. This positive mood-regulating effect in both adults and children appeared to be independent of seizure control, indicating an additional antidepressant effect of VNS. We assume that the influence of VNS on pathways involved in mood-regulation takes time. In trials with VNS to treat therapy-resistant depression, similar results are found showing improvement over time during the first year.<sup>9</sup>

### Additional benefits

Cognition remained stable throughout the study, both in children (**chapter 7**) and in adults (**chapter 6**). AED regimens were not adjusted during the course of either of the studies to evaluate effectiveness of VNS. Children, as well as adults, used an average of 2 or more AEDs in the above-mentioned studies. Polytherapy increases the risk of (behavioral) side-effects. In order to minimize overtreatment, a reduction of dosage, or the amount of the AED, or a combination of the two, might have been advantageous, but we have not explored this aspect.

VNS has no negative effect on behavior. We were not able to demonstrate a positive effect of VNS on behavior of the child during the randomized controlled trial as we found no improvement concerning epilepsy-related restrictions nor in psychosocial adjustment (**chapter 7**). Our modest rate of responders may account for the lack of significance. Despite the limited effect on seizure frequency reduction, the overall satisfaction of parents or guardians was remarkably high.

In adults, QoL improved during VNS treatment; this was unrelated to efficacy (**chapter 6**).



### What have we learned?

VNS treatment in children with intractable epilepsy is safe and well tolerated. Efficacy, or more specifically, responder rate, is rather modest, especially during the double-blinded phase. Strikingly, the completion rate of the study and overall satisfaction were very high. Moreover, there was also a reduction in seizure severity. VNS has no negative effects on cognition nor on behavioral aspects in children.

No changes in cytokine profile were found during treatment to demonstrate the influence of VNS on the cholinergic anti-inflammatory pathway. Possibly the IL6 blood level prior to implantation has a predictive value.

Effect of VNS treatment on mood was unrelated to seizure frequency reduction in children, indicating an additional antidepressant effect. Apart from the increase in levels of anthranilic acid, a neuroprotective metabolite with anti-convulsive properties, we could not confirm alterations in the tryptophan metabolic pathway during VNS treatment in children.

In the prospective adult-cohort with refractory epilepsy, VNS treatment resulted in improvement in both mood and QoL during a follow-up time of six months. Effect of VNS treatment on mood was unrelated to seizure frequency reduction in adults. Cognition remained stable.

### What do we still need to learn?

There are still many unanswered questions concerning the effect of VNS treatment on seizure frequency and secondary effects in children with refractory epilepsy. Is there a reason for a difference in the size of the effect of this neuromodulatory treatment in children compared to adults? Variation is found in electrophysiology of the vagus nerve when adults are compared to children. In younger children, the vagus nerve has not fully matured. Nerve conduction in young children is reflected in lower conduction velocities and higher threshold currents.<sup>10</sup> The chosen stimulation parameters might have been suboptimal for a number of children. One could also imagine that the developing brain responds differently from the adult brain. Our Belgian colleagues demonstrated an age-related response detrimental to the children when compared to adults.<sup>11</sup> On the other hand, several retrospective studies in children could not confirm an age-related difference when children under 12 years were compared with those aged twelve and over.<sup>12-14</sup>

For the majority of children, the epilepsy was highly refractory, manifesting VNS as a last resort treatment option. Hence, even the smallest advantage without adverse events is a bonus in this patient category. Despite more than two decennia of research, we have not yet unravelled the underlying mechanism or network of VNS completely.<sup>15</sup> However, the vagus nerve presents a unique opportunity to modulate subcortical brain areas. Positive additional effects of VNS treatment are still expanding (e.g. mood, migraine, Alzheimer's disease, eating disorders) although not all applications are as yet used on a large scale.

In children with refractory epilepsy, a chronic illness with a high burden of uncertainties, it is not only seizure frequency reduction that matters. McHugh et al. already proposed a new classification to evaluate the effects of VNS adding information about ictal and postictal severity and reaction to the use of the magnet on demand.<sup>16</sup> Further expansion of primary outcome measures in intractable epilepsy could be considered. Refractory epilepsy might negatively impact on development, cognition and behavior in children, but so can AED. The feeling of well-being is at risk, not only of the child, but of parents or guardians and siblings as well. Decrease of seizure severity and improvement of seizure control do have a positive spin-off for the child and have an effect on the entire family. This is why it is even more important to evaluate thoroughly the quality of life of the child and family, an aspect whose importance is probably underestimated and therefore insufficiently evaluated. Cost effectiveness is another aspect which we did not measure. The reasons for overall satisfaction of parents and caregivers during this study are difficult to explain. The decrease in seizure severity, improved mood and alertness and lack of side-effects might all have contributed, but there may be other factors.

### Future perspective

There is more to efficacy of treatment in refractory epilepsy than seizure frequency reduction. Although we did not unequivocally demonstrate an effect on seizure frequency reduction, retention rate is remarkably high. The satisfaction of parents or guardians was impressive, not only because side-effects were mild and transient. Other beneficial attributing factors may have contributed - diverse network-modifying effects through a large number of processes in the brain.

We recommend evaluation of QoL of both the child and family as a standard procedure in assessing treatment effect in refractory epilepsy. We would also suggest implementing evaluation of cost effectiveness as a secondary outcome measure, especially in refractory childhood epilepsy.

More data on VNS in children are required before concluding that VNS therapy is ineffective. We must also broaden the horizon concerning standard outcome parameters, as mentioned earlier. Furthermore, points of interest for future research could be stimulation parameters applied in children and (beneficial) effects on sleep.

New devices have been developed, electrodes have been refined and extra options, such as response to tachycardia, are under evaluation (Aspire). Tailor-made stimulation programs with supplementary information on seizure-related symptoms (e.g. cardiac, respiratory, perspiratory changes or a combination) can help to detect seizures as early as possible and to respond with extra stimulation or a change in parameter settings. Self-management strategies for parents or guardians also need to be explored, as one of the key factors in the burden of refractory epilepsy is lack of control.<sup>17</sup> Then, a small degree of carer-autonomy might be restored.

One of the important thresholds of this neuro-modulating therapy which should be considered early on in the treatment trajectory is the surgical procedure itself. Fine-

tuning in the development of external devices to identify in advance possible responders could remove one of the barriers. Since the ear is the only area where afferent neurons of the vagus nerve reach the surface of the human body, an auricular device has been developed. Limited studies have been performed with this application, stimulating two or three times daily for a period of one hour. Success rates must, therefore, be regarded with some caution.<sup>18,19</sup> Experience with the auricular device is limited, especially in children<sup>20</sup> and alternative methods for external stimulation need to be explored. Other ways of identifying responders to VNS therapy would be of particular interest and require further investigation, as does our finding that IL6 is a marker of a clinical responder to VNS therapy. We also have to explore if anthranilic acid, a tryptophan metabolite that increases during VNS treatment, is of importance to identify responders.

## CONCLUSION

VNS is a treatment alternative worthy of consideration early in the course of refractory epilepsy in children. It is safe and can contribute to improvement of seizure control, seizure severity, mood, behavior and, QoL.

## REFERENCES

1. Kwan P, Sander J. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1376-81.
2. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, DiMario F, Smith S. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol*. 2006;60:73-9.
3. Geerts A, Arts WF, Stroink H, Peeters E, Brouwer O, Peters B, Laan L, Van Donselaar C. Course and outcome of childhood epilepsy: A 15 - year follow - up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia*. 2010;51:1189-97.
4. Baca CB, Vickrey BG, Caplan R, Vassar SD, Berg AT. Psychiatric and medical comorbidity and quality of life outcomes in childhood-onset epilepsy. *Pediatrics*. 2011;128:e1532-e43.
5. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, Henry TR, Collins SD, Vaughn BV, Gilmartin RC, Labar DR, Morris GL, 3rd, 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*. 1998;51:48-55.
6. The VNS Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology*. 1995;45:224-30.
7. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011;7: 31-40.
8. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*. 2007;117:289-96.
9. Rush AJ, Siefert SE. Clinical issues in considering vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Exp Neurol*. 2009;219:36-43.
10. Koo B, Ham SD, Sood S, Tarver B. Human vagus nerve electrophysiology: a guide to vagus nerve stimulation parameters. *J Clin Neurophysiol*. 2001;18:429-33.
11. De Herdt V, Boon P, Ceulemans B, Hauman H, Lagae L, Legros B, Sadzot B, Van Bogaert P, van Rijckevorsel K, Verhelst H, Vonck K. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a Belgian multicenter study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007;11:261-9.
12. Helmers SL, Wheless JW, Frost M, Gates J, Levisohn P, Tardo C, Conry JA, Yalnizoglu D, Madsen JR. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol*. 2001;16:843-8.
13. Coykendall DS, Gauderer MW, Blouin RR, Morales A. Vagus nerve stimulation for the management of seizures in children: an 8-year experience. *J Pediatr Surg*. 2010;45: 479-83.
14. Thompson EM, Wozniak SE, Roberts CM, Kao A, Anderson VC, Selden NR. Vagus nerve stimulation for partial and generalized epilepsy from infancy to adolescence: Clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10:200-5.
15. Beekwilder JP, Beems T. Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 2010;27: 130-8.
16. McHugh JC, Singh HW, Phillips J, Murphy K, Doherty CP, Delanty N. Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. *Epilepsia*. 2007;48:375-8.
17. DiIorio CK, Bamps YA, Edwards AL, Escoffery C, Thompson NJ, Begley CE, Shegog R, Clark NM, Selwa L, Stoll SC. The prevention research centers' managing epilepsy well network. *Epilepsy Behav*. 2010; 19:218-24.
18. Stefan H, Kreiselmeyer G, Kerling F, Kurzbuch K, Rauch C, Heers M, Kasper BS, Hammen T, Rzonza M, Pauli E. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t - VNS) in pharmacoresistant epilepsies: A proof of concept trial. *Epilepsia*. 2012;53:e115-e8.
19. Peijing R, Aihua L, Jianguo Z, Yuping W, Anchao Y, Liang L, Hui B, Liping L, Rupeng L, Wei H. An alternative therapy for drug-resistant epilepsy: transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Chin Med J*. 2014;127:300-4.
20. He W, Jing X, Wang X, Rong P, Li L, Shi H, Shang H, Wang Y, Zhang J, Zhu B. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation as a complementary therapy for pediatric epilepsy: a pilot trial. *Epilepsy Behav*. 2013;28:343-6.



## Discussie en samenvatting



Epilepsie is één van de meest voorkomende neurologische aandoeningen, zowel bij volwassenen als bij kinderen. Bij 70 tot 80% van de patiënten met epilepsie wordt een goede aanvalscntrole bereikt met anti-epileptica. De meest voorkomende bijkomende problemen bij kinderen met epilepsie zijn een ontwikkelingsachterstand en psychiatrische aandoeningen. Bij moeilijk behandelbare epilepsie komt dit zelfs vaker voor. Nervus Vagus Stimulatie (NVS) is een aanvullende neuro-modulerende behandelingsmogelijkheid voor epilepsie. Het is een goed behandelalternatief voor patiënten met epilepsie als epileptische aanvallen niet, of onvoldoende, reageren op medicatie en epilepsiechirurgie met als doel aanvalsvrijheid niet mogelijk is. De effectiviteit en veiligheid van NVS is aangetoond in gerandomiseerde actief gecontroleerde studies met hoofdzakelijk volwassenen. De deelnemers in deze studies werden gerandomiseerd waarbij ze óf hoog (therapeutisch) óf laag (actieve controle) gestimuleerd werden. Er wordt vanuit gegaan dat de gebruikte stimulatieparameters in de actieve controlegroep niet effectief zijn. Afname van aanvalsfrequentie van 50% of meer werd bereikt bij 28-31% van de deelnemers met moeilijk behandelbare epilepsie in de therapeutisch gestimuleerde groep. In de actieve controlegroep werd dit bij 13-15% bereikt. Slechts in een zeer select aantal deelnemers werd volledige aanvalsvrijheid bereikt. Bij kinderen is er nog geen onomstotelijk bewijs geleverd over de effectiviteit van NVS. In de literatuur variëren de getallen met betrekking tot effectiviteit (>50% aanvalsreductie) sterk.

Het doel van dit proefschrift is meer inzicht verkrijgen in het effect van NVS bij kinderen met moeilijk behandelbare epilepsie. **Hoofdstuk 1** is een algemene introductie om het huidige beeld te schetsen. In **hoofdstuk 2** beschrijven we een systematisch zoektocht en geven we een overzicht van de literatuur over NVS bij kinderen met moeilijk behandelbare epilepsie. Effectiviteit, dat wil zeggen een afname van aanvalsfrequentie, varieert (0-90%) tussen de verschillende studies. De studiepopulaties verschillen ook in aantal kinderen, leeftijd, epilepsie syndromen en de duur van de follow-up. De meerderheid van de onderzoeken was retrospectief en de prospectieve studies maakten geen gebruik van controle groepen. Een meta-analyse betreffende de effectiviteit van NVS met prospectief verzamelde gegevens van 326 kinderentoonde aan dat de aanvalsfrequentie minstens halveerde bij 38%. De gebruikte instellingen van het NVS-apparaat zijn vergelijkbaar in de verschillende studies, maar voor de optimale instellingen voor kinderen ontbreekt bewijs. 'Rapid cycling' is een stimulatiemethode waarbij de parameters zodanig worden aangepast dat de periode dat er geen pulsen worden gegeven verkort wordt tot minder dan 1.8 minuut. De aanvullende waarde hiervan moet nog worden agetoond. Stoppen van een epileptische aanval lukt soms door gebruik te maken van de bijgeleverde magneet die zorgt voor stimulatie op verzoek. Het bewijs dat dit effectief is, is eveneens vrij beperkt. Het is tot nu toe niet mogelijk om voor aanvang van de behandeling een specifieke patiënten categorie (een subpopulatie) aan te wijzen die goed zal reageren op NVS. De behandeling wordt goed verdragen door kinderen met moeilijk behandelbare epilepsie. Het risico op infectie of blijvende neurologische problemen bij de implantatieprocedure is zeer klein. Stimulatie-gerelateerde bijwerkingen



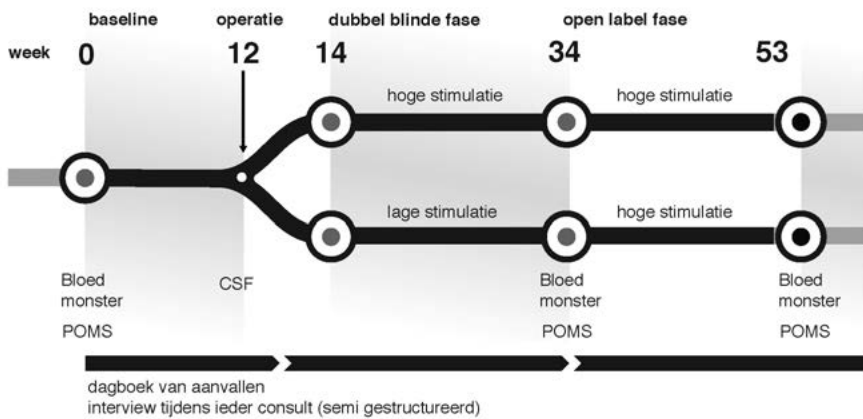
gen treden daarentegen zeer frequent op (70-80%), met name aan het begin van de behandeling. Bij vrijwel alle kinderen verdwijnen deze bijwerkingen spontaan na verloop van tijd, of kunnen ze eenvoudig verholpen worden door aanpassing van de stimulatie parameters. Er zijn aanwijzingen dat NVS de slaapkwaliteit verbetert. Dit zou kunnen komen door het directe stimulatie-effect op de hersenen zelf of door de afname van aanvalsfrequentie. Er moet aandacht besteed worden aan veranderde ademhalingspatronen tijdens de slaap vóórdat een stimulator geïmplant wordt. Dit is met name van belang bij kinderen met een verstandelijke beperking, obesitas en/of grote tonsillen. Tijdens de behandeling moet er gevraagd worden naar een veranderd ademhalingspatroon tijdens de slaap, zoals snurken of ademstops als gevolg van specifieke stimulator instellingen bij een kind met risico factoren voor een obstructief slaap-apneu-syndroom. Ook in geval van overmatige slaperigheid overdag moeten stimulus-gerelateerde veranderingen van het ademhalingspatroon tijdens de slaap overwogen worden. Er is tot nu toe geen bewijs dat NVS (neuro)immunologische veranderingen teweeg kan brengen bij kinderen. Er zijn geen negatieve effecten van NVS op gedrag gerapporteerd. NVS kan bijdragen aan verbetering van gedrag en stemming. Twee studies bij kinderen tonen een kostenbesparend effect aan van NVS als behandeling van therapieresistente epilepsie. Het aantal kinderen in deze studies en de duur van deze studies zijn echter beperkt. Deze behandeling heeft geen negatief effect op kwaliteit van leven. De meerderheid van de studies rapporteren een stabiele kwaliteit van leven of een verbetering van onderdelen van vragenlijsten over kwaliteit van leven. In de literatuur is er geen consensus betreffende de relatie tussen afname van aanvallen en positief effect op de kwaliteit van leven.

## Aanpak

Om meer informatie te verzamelen over NVS hebben we als eerste een gerandomiseerde actief gecontroleerde dubbelblinde studie gedaan bij kinderen met therapie resistente epilepsie (**hoofdstukken 3 tot en met 5 en 7**). In **hoofdstuk 6** beschrijven we de resultaten van een prospectieve cohortstudie bij volwassenen.

Voor de gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) hebben ouders en/of verzorgers aanvallen bijgehouden in een aanvalsdagboek. Zij begonnen hiermee gedurende de baseline periode van 12 weken en hebben dit dagboek gedurende de rest van de studie bijgehouden. Na de baseline periode werd de stimulator geïmplant. De kinderen werden tijdens de behandelfase gerandomiseerd voor hoge (therapeutisch) dan wel lage (actieve controle) stimulatie gedurende een periode van 20 weken. De stimulator werd twee weken na de implantatie aangezet en stapsgewijs opgehoogd in de therapeutische groep en tijdelijk opgehoogd en weer lager gezet in de actieve controlegroep volgens een vast protocol. Aanpassing van stimulatieparameters gebeurde op vaste bezoekmomenten tot dat een afname van aanvallen van meer dan 50% werd bereikt of verdere aanpassing niet verdragen werd gedurende de dubbelblinde fase. Daarna kregen alle kinderen gedurende een periode van 19 weken nog therapeutische stimulatie (open label fase). Er werden 41 kinderen, 18 meisjes en 23 jongens, met therapie resistente epilepsie

geïnccludeerd in de studie. Zij kregen allen een nervus vagus stimulator geïmplanteerd. De gemiddelde leeftijd bij implantatie was 11 jaar en varieerde van vier tot 17 jaar. Bij het debuut van de epilepsie was de gemiddelde leeftijd twee jaar (range 0-12 jaar). De studieopzet en data die verzameld werden tijdens de studie staan vermeld in Figuur 9.1. Daarnaast hebben we ook een prospectieve cohortstudie uitgevoerd bij 41 volwassenen, 22 vrouwen en 19 mannen. De gemiddelde leeftijd bij implantatie was 31 jaar en varieerde van 22 tot 61 jaar. Gegevens betreffende stemming, kwaliteit van leven en cognitie werden twee maal verzameld, bij baseline en aan het einde van de studie, zes maanden later. Tijdens de baseline periode van drie maanden en gedurende de studie van zes maanden werden aanvalsdagboeken bijgehouden.



Figuur 9.1 Studie design.

Overzicht van tijdslijn, interventies, verschillende fasen in de studie en verzamel-momenten van data (o.a. aanvalsdagboeken, vragenlijsten, neuropsychologische data) en materialen (bloed en liquor). Na een baselineperiode van 12 weken werd de nervus vagus stimulator geïmplanteerd bij de kinderen. Tijdens de dubbelblinde fase (20 weken) kreeg de helft van de kinderen hoge stimulatie en de andere helft lage stimulatie. Tijdens de open label fase (19 weken) kregen alle kinderen hoge stimulatie.

## Effectiviteit en veiligheid

In hoofdstuk 3 beschrijven we de effecten op aanvallen bij kinderen met therapie resistente epilepsie. We evalueren ook de mogelijke bijwerkingen gerelateerd aan de implantatie en aan de stimulatie. Er is geen verschil tussen de therapeutische groep en de actieve controle groep met betrekking tot afname van aanvalsfrequentie noch met aanvalsernst aan het einde van de dubbelblinde fase. NVS reduceert zowel aanvalsfrequentie als aanvalsernst aan het einde van de open label fase. NVS blijkt goed te worden verdragen en veilig gegeven te kunnen worden als aanvullende behandeling bij kinderen met therapie resistente epilepsie. De gerapporteerde resultaten in de NVS-studies bij volwassenen bevestigen wij niet. Waarschijnlijk hebben meer factoren daaraan

bijgedragen. Een van deze factoren is de grootte van de studiepopulatie. Deze is bepaald aan de hand van een power analyse gebaseerd op de resultaten van open label studies. Deze resultaten geven waarschijnlijk een te gunstige inschatting van het effect bij kinderen. Een andere factor is de heterogeniteit in etiologie en leeftijd.

### Neuro- immuun- modulerende effecten

De nervus vagus heeft een belangrijke anti-inflammatoire rol die een relevante bijdragende factor zou kunnen zijn voor het gunstige effect van NVS. Inflammatie is één van de processen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van aanvallen en epilepsie. Tracey et al. nemen aan dat NVS zou kunnen leiden tot een inhibitie van het vrijkomen van pro-inflammatoire cytokines door de invloed van NVS op de cholinerge anti-inflammatoire route. Wij onderzochten het effect van NVS op cytokine spiegels in plasma en liquor bij kinderen met therapieresistente epilepsie (**hoofdstuk 4**). Wij hebben gekeken naar veranderingen in het cytokine profiel tijdens de behandeling. Voorspellers voor een goed effect van NVS ontbreken op dit moment daarom wilden wij graag weten of bepaalde veranderingen in cytokines de klinische respons zouden kunnen voorspellen.

Wij vonden geen veranderingen in de interictaal gemeten interleukine-1 $\beta$ , interleukine-6 of interleukine-10 plasmaspiegels gedurende de gehele studie. Mogelijk is de verandering in het cytokineprofiel tijdelijk en kan deze alleen kort na een aanval aangetoond worden. Gebaseerd op een paar meetmomenten in bloed en slechts eenmaal in liquor waren wij slechts in staat een explorerende studie uit te voeren. Meer frequente bloed- en liquorbepalingen waren in dit stadium niet ethisch verantwoord. De klinische conditie van ieder kind kan, los van de epilepsie, ook interfereren met de immunologische status, bijvoorbeeld een eenvoudige verkoudheid. Een lagere baseline plasmapijgel van interleukine-6 werd geassocieerd met een grotere aanvalsreductie door NVS, dit lijkt derhalve mogelijk een gunstige prognostisch factor.

### Stemmingsregulerende effecten

Tijdens behandeling met NVS is een verbetering van stemming merkbaar. Aangezien psychiatrische aandoeningen de meest voorkomende co-morbiditeit is bij zowel volwassenen als kinderen met epilepsie hebben we het stemmingsregulerende effect van NVS voor de behandeling van therapieresistente epilepsie onderzocht. Onze bevindingen worden uiteengezet in hoofdstuk 5 tot en met 7.

Eén van de theorieën voor het werkingsmechanisme van NVS is het initiëren van cytokineveranderingen. Dergelijke veranderingen kunnen leiden tot een nieuw evenwicht in het vrijkomen van neurotoxische en neuroprotectieve tryptofaan-metabolieten. Tryptofaan is een precursor van serotonine (5-HT), een neurotransmitter betrokken bij de regulatie van stemming, emoties en slaap. Onder invloed van pro-inflammatoire cytokines gaat tryptofaan, in plaats van omgezet te worden in 5-HT, de 'tryptophan metabolic pathway' in.

In het epileptische brein bevinden zich pro-inflammatoire cytokines en ook de ‘tryptophan metabolic pathway’ zou meer actief kunnen zijn. Een aantal tryptofaan metabolieten hebben invloed op het ontstaan van epileptische aanvallen. De anti-convulsieve effecten van NVS zouden deels verklaard kunnen worden door de manier waarop deze omzettingroute van tryptofaan door NVS wordt beïnvloedt. **Hoofdstuk 5** beschrijft hoe wij het effect van NVS op de tryptofaanmetabolieten bij kinderen met therapieresistente epilepsie evalueerden. We maakten gebruik van verschillende meetmomenten per kind, zodat dit kon dienen als controle. Bovendien bevestigden wij de veronderstelde ‘tryptophan metabolic pathway’ doordat wij een consistente positieve correlatie vonden tussen de verschillende tryptofaanmetabolieten bij de baseline meting. Daarnaast onderzochten wij of er een correlatie bestond tussen het positieve effect van NVS op aanvallen en veranderingen in het tryptofaanmetabolisme. De serumconcentratie van antranilzuur, een neuroprotectieve metaboliet met anti-convulsieve eigenschappen, steeg gedurende de behandeling met NVS. Deze stijging was gecorreleerd met verbetering van zowel stemming als aanvalsfrequentie. Onze poging om het effect van NVS op cytokines en tryptofaan metabolisme te ontrafelen was een uitdaging. Veranderingen in antranilzuurconcentratie gedurende de gehele stimulatie periode veronderstelt een positief effect van NVS op deze route. Het netwerk van interacties is echter bijzonder complex en er zijn zonder twijfel verscheidene factoren die dit beïnvloeden die wij niet hebben kunnen aantonen.

Onderzoek van liquor geeft de best beschikbare afspiegeling van de tryptofaan- metabolieten in het centrale zenuwstelsel, slechts 10-20% van de 5-HT-synthese gebeurt in de hersenen. Informatie van tryptofaan metabolieten verkregen uit liquor tijdens de behandeling met NVS zou extra informatief geweest zijn, maar uit zowel ethische als praktische overwegingen hebben we slechts eenmaal liquor verkregen namelijk, voor de implantatie van het NVS-apparaat. De kinderen waren op dat moment onder algehele narcose. Voedingsdagboeken van de kinderen zouden eveneens een waardevolle bron van informatie geweest kunnen zijn bij de interpretatie van de verschillende concentraties van de tryptofaanmetabolieten. In **hoofdstuk 6** rapporteren wij het effect van NVS op stemming in een prospectief longitudinaal cohort van 41 volwassenen die zijn behandeld met NVS als onderdeel van een standaard behandeling. Stemming verbeterde gedurende de studieperiode net als de kwaliteit van leven. Deze verbeteringen traden op ongeacht het effect op de aanvallen. Bij kinderen zagen we met name na een langere periode van therapeutische stimulatie een verbetering van stemming (**hoofdstuk 7**). Tijdens de dubbelblinde fase was er geen significant verschil tussen de ‘hoge’ en ‘lage’ behandelgroep voor wat betreft stemming. Het positieve effect op stemming trad op onafhankelijk van verbetering van aanvalscontrole. Hieruit concluderen wij dat NVS ook een effect heeft op stemming. Wij nemen aan dat de stemmingsregulerende invloed van NVS tijd kost. In studies naar het effect van NVS op therapie resistente depressie worden vergelijkbare resultaten gevonden, waarbij er gedurende het eerste jaar van de behandeling verbeteringen worden gezien.

## Bijkomende voordelen

Therapieresistente epilepsie is geassocieerd met cognitieve beperkingen. Met name bij kinderen kunnen de aanvallen verstoringen werken op hun intellectuele en sociale ontwikkeling. Ook anti-epileptica kunnen een negatieve impact hebben op cognitie. Cognitie bleef stabiel, zowel bij de studie met kinderen (**hoofdstuk 7**) als bij de studie met volwassenen (**hoofdstuk 6**). Anti-epileptica werden niet aangepast tijdens de studies. Zowel kinderen als volwassenen gebruikten gemiddeld twee of meer anti-epileptica. Door polytherapie neemt het risico op een nadelige effect van medicatie op het gedrag toe. Wij hebben, gezien de studieopzet en vraagstelling, geen aanpassingen gedaan aan de anti-epileptica. Reductie van het aantal middelen of de dosering, of een combinatie van beide zou zeker een overweging kunnen zijn bij een langere studieduur. NVS heeft geen negatief effect op gedrag. Wij hebben echter ook geen positief effect van NVS kunnen aantonen op het gedrag van de kinderen tijdens de duur van de gerandomiseerde gecontroleerde studie. Ook vonden wij geen verbetering in epilepsie-gerelateerde beperkingen noch in psychosociale aanpassingen (**hoofdstuk 7**). Mogelijk dat het bescheiden aantal kinderen met een goed effect van NVS op hun aanvalsfrequentie de oorzaak is van het ontbreken van een significant effect. Ondanks het beperkte effect op aanvalsfrequentiereductie was de algehele tevredenheid opvallend hoog. Wij hebben de kwaliteit van leven bij kinderen niet specifiek gemeten. Bij volwassenen verbeterde de kwaliteit van leven tijdens de behandeling met NVS; ongeacht het effect op de aanvallen (**hoofdstuk 6**).

## Wat hebben we geleerd?

Behandeling met NVS bij kinderen met therapieresistente epilepsie is veilig en wordt goed verdragen. De effectiviteit, dat wil zeggen het aantal kinderen bij wie de aanvalsfrequentie minimaal halveert, is bescheiden, zeker tijdens de dubbel blinde fase. Opvallend genoeg is het aantal kinderen dat de studie afrondt groot, dat zelfde geldt voor de tevredenheid van ouders en/of verzorgers. Bovendien was er ook een afname van aanvalsernst. NVS heeft geen negatieve effecten op cognitie of gedrag bij kinderen. Tijdens de behandeling met NVS werden geen veranderingen gevonden in het cytokineprofiel die het effect van NVS op de cholinerge anti-inflammatoire route aantonen. De waarde van interleukine-6 in het bloed voor de implantatie van een stimulator, heeft mogelijk een voorspellende waarde. Het effect van NVS op aanvallen bij kinderen staat los van het effect van NVS op stemming; dit is een indicatie voor een aanvullend stemmings verbeterend effect. Behoudens de stijging van concentraties van antranilzuur, een neuroprotectieve metabool met anti-convulsieve eigenschappen, konden wij geen veranderingen aantonen in specifieke metabolieten van de 'tryptophan metabolic pathway' tijdens behandeling met NVS bij kinderen.

In het prospectieve volwassencohort met therapie resistente epilepsie resulteerde de behandeling met NVS in een verbetering van stemming en kwaliteit van leven bij een

follow-up duur van zes maanden. Effect van NVS-behandeling op stemming was niet gerelateerd aan een afname van aanvalsfrequentie bij volwassenen. Cognitie bleef stabiel.

### Wat kunnen we nog leren?

Er zijn nog steeds veel vragen onbeantwoord over het effect van NVS-behandeling op aanvalsfrequentie en over secundaire effecten bij kinderen met therapie-resistente epilepsie. Is er een aanwijsbare reden voor het verschil in effect van deze neuro-modulerende behandeling tussen kinderen en volwassenen? Er bestaan neuro-fysiologische verschillen van de nervus vagus wanneer volwassenen vergeleken worden met kinderen. Bij de jongere kinderen is de maturatie nog onvolledig. Zenuwgeleiding bij jongere kinderen kenmerkt zich door lagere geleidingssnelheden en hogere drempelwaarden. De gekozen stimulatieparameters zouden suboptimaal geweest kunnen zijn voor een aantal kinderen. Ook is voor te stellen dat zich nog ontwikkelende hersenen anders reageren dan hersenen van volwassenen. De Herdt et al. toonden aan dat respons op NVS gerelateerd is aan leeftijd, ten nadele van de kinderen, wanneer zij vergeleken werden met volwassenen. Er zijn echter ook een aantal retrospectieve studies bij kinderen die deze leeftijd gerelateerde verschillen niet aantoonde, bijvoorbeeld wanneer kinderen onder de twaalf jaar werden vergeleken met kinderen van twaalf jaar en ouder.

Bij een meerderheid van de kinderen waren er geen behandelalternatieven meer voor de epilepsie en was NVS een laatste behandeloptie. Dus zelfs de kleinste verbetering zonder nadelige effecten is winst in deze patiëntencategorie. Het onderliggende werkingsmechanisme of netwerk van NVS is nog altijd niet ontrafeld ondanks meer dan twee decennia van onderzoek. Niettemin geeft de nervus vagus een unieke gelegenheid om subcorticale hersenstructuren te moduleren. Er worden nog altijd positieve additionele effecten onderzocht, op bijvoorbeeld stemming, migraine, de ziekte van Alzheimer en eetstoornissen, maar dit gebeurt niet voor alle toepassingen op grote schaal.

Bij kinderen met therapieresistente epilepsie, een chronische aandoening met een groot aantal onzekere factoren, draait het niet meer alleen om reductie van aanvalsfrequentie. McHugh et al. stelden al een nieuwe classificatie voor om het effect van NVS te evalueren, waarbij ook aanvullende informatie wordt meegenomen over ictale ernst en duur van postictale conditie en reactie op gebruik van de magneet op verzoek. Verdere uitbreiding van primaire uitkomstmaten bij therapieresistente epilepsie zou overwogen kunnen worden. Therapieresistente epilepsie kan een negatieve impact hebben op ontwikkeling, cognitie en gedrag van kinderen, net als anti-epileptica. Het gevoel van welbevinden staat op het spel, niet alleen van het kind, maar ook van ouders/verzorgers en andere kinderen binnen het gezin. Afname van aanvalsernst en verbetering van aanvalscontrole hebben een positieve effect op het kind. Deze verbeteringen kunnen ook een positieve weerslag hebben op het gehele gezin. Dit geeft het belang aan van het goed in acht nemen van de kwaliteit van leven van het kind en diens gezin. Dit aspect wordt mogelijk onderschat en om die reden onvoldoende geëvalueerd. Wij hebben niet gekeken naar kosteneffectiviteit van deze behandeling. Het is lastig om de grote tevredenheid van

ouders en verzorgers te verklaren. Mogelijk hebben afname van aanvalsernst, verbeterde stemming, alertheid en het ontbreken van bijwerkingen hieraan een bijdrage geleverd, maar er kunnen ook andere factoren zijn.

### Toekomstperspectief

Bij de behandeling van therapieresistente epilepsie spelen naast louter aanvalsreductie ook andere factoren een rol als het gaat om effectiviteit van een behandeling. Ondanks het feit dat wij geen onomstotelijk bewijs voor effect op aanvalsfrequentie leverden, is het aantal kinderen dat gedurende de gehele studie de behandeling continueerde opvallend hoog. De tevredenheid bij ouders of verzorgers was groot, waarschijnlijk niet alleen omdat de bijwerkingen relatief beperkt en van voorbijgaande aard waren. Mogelijk dat modificatie van netwerken door NVS, middels een invloed op een groot aantal processen in de hersenen, nog gezorgd heeft voor andere positieve factoren die hieraan hebben bijgedragen.

Wij bevelen aan om de kwaliteit van leven van zowel kind als het gezin als standaard-procedure mee te nemen bij evaluatie van effectiviteit van behandeling bij therapieresistente epilepsie. Ook zouden wij kosteneffectiviteit als secundaire uitkomst-maat aanraden, juist bij therapie resistente epilepsie bij kinderen. Er zijn meer gegevens nodig alvorens de conclusie getrokken kan worden dat NVS effectief is bij kinderen. We moeten de horizon verbreden als het gaat om standaard-uitkomstmaten, zoals eerder genoemd. Daarnaast zouden stimulatieparameters toegepast bij kinderen en (positieve) effect op slaap punten van aandacht kunnen zijn bij vervolgonderzoek. Inmiddels worden er al nieuwe apparaten ontwikkeld, elektroden worden verbeterd en extra mogelijkheden, zoals een reactie van de stimulator op een versnelling van de hartslag, als vroeg symptoom van een insult worden nu geëvalueerd (Aspire). Een aan het individu aangepast stimulatie programma met integratie van bijvoorbeeld aanvullende informatie van aanval gerelateerde symptomen als hartslag, ademhaling, transpiratie of een combinatie van symptomen zou kunnen helpen bij het zo vroeg mogelijk detecteren van aanvallen met als resultaat een extra stimulatie of aanpassing van de stimulatieparameters. Mogelijkheden voor 'zelfmanagement' voor ouders of verzorgers en de kinderen zouden verder onderzocht kunnen worden. Het gebrek aan controle speelt een sleutelrol bij de ziektelast van therapie resistente epilepsie. Een deel van de autonomie van de kinderen en hun directe omgeving zou hiermee kunnen worden hersteld.

Deze neuromodulerende behandeling kan vroeg in het behandeltraject overwogen worden. Eén van de belangrijke drempels voor deze neuromodulerende behandeling is de operatieve ingreep zelf. Afstemming bij ontwikkeling van extern toepasbare apparaten om vroegtijdig kinderen die baat hebben bij behandeling met NVS te identificeren. Dit zou een barrière kunnen wegnemen. Er is een auriculair apparaat ontwikkeld, aangezien het oor een gebied is waar afferente neuronnen van de nervus vagus de oppervlakte van het menselijk lichaam bereiken. Er zijn slechts een beperkt aantal studies uitgevoerd die deze toepassing onderzoeken, waarbij twee tot drie maal daags gedurende een uur gestimu-

leerd wordt. Succeservaringen moeten om die reden met enige terughoudendheid bekeken worden. De ervaringen met dergelijke externe apparaatjes is beperkt. Bij kinderen zouden deze mogelijkheden voor externe stimulatie eveneens verder geëxploreerd kunnen worden. Er is veel interesse om op voorafgaand aan implantatie van NVS-apparaat al patiënten te kunnen identificeren die baat hebben bij de behandeling, hier zou zeker meer onderzoek naar gedaan kunnen worden. Onze bevinding dat de waarde van interleukine-6 bij baseline een mogelijke marker zou kunnen zijn voor de patiënten die goed zullen reageren op de behandeling met NVS is een mogelijk onderwerp voor verder onderzoek. Hetzelfde geldt voor antranilzuur.

## CONCLUSIE

NVS is een behandelalternatief dat al vroeg in het beloop van therapieresistente epilepsie bij kinderen het overwegen waard is. De behandeling is veilig en kan een bijdrage leveren aan verbetering van aanvalscntrole, aanvalsernst, stemming, gedrag en kwaliteit van leven.