Neurostimulace v léčbě farmakorezistentní epilepsie

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

V současné péči o pacienty trpící farmakologicky nekompenzovatelnou epilepsií nacházejí stále častější využití neurostimulační metody. Důvodem je plně legitimní snaha nabídnout zásadně lepší kvalitu života i těm jedincům, u nichž je ze závažných důvodů resekční epileptochirurgie nevhodná. V případě neurostimulací jde o zákroky paliativní, tedy takové, jejichž cílem je alespoň významné snížení počtu záchvatů, především záchvatů s rizikem poranění. Ačkoli úplné potlačení záchvatů je při jejich použití poměrně vzácné, prokazatelně dlouhodobě účinné jsou standardní neurostimulační postupy u více než poloviny léčených jedinců. Současně je pro ně typickým rysem, že s délkou stimulace se jejich účinnost progresivně zlepšuje. V praxi nejdéle a nejčastěji používaná je metoda chronické stimulace bloudivého nervu, jejíž přínos byl nesčetněkrát potvrzen u pacientů dospělých i dětí s různým typem epilepsie. Nověji byly zavedeny do klinické epileptologie metody hluboké mozkové stimulace (především stimulace předních talamických jader). Ke klinickému použití jsou v současnosti dostupné také metody transkutánní stimulace hlavových nervů (n. vagus a n. trigeminus), jejich skutečná účinnost však zatím zůstává nejistá.

Klíčová slova: stimulace nervus vagus, hluboká mozková stimulace, transkutánní stimulace hlavových nervů, farmakorezistentní epilepsie.

Neurostimulation in treating pharmaco-resistant epilepsy

The contemporary care of patients with pharmacologically unmanageable epilepsy increasingly involves the use of neurostimulation methods. The reason is an entirely legitimate effort to offer a substantially better quality of life even in those in whom resection epilepsy surgery is not suitable for serious reasons. In the case of neurostimulation, palliative interventions are used, i.e. their goal is to at least significantly reduce the number of seizures, particularly those where there is a risk of injury. Although complete suppression of seizures is relatively rare with their use, standard neurostimulation techniques have been shown to have long-term efficacy in more than half of the individuals treated. Moreover, their typical feature is that, with increasing duration of stimulation, their efficacy improves progressively. The method of chronic vagus nerve stimulation, whose benefit has been confirmed numerous times in both adult and paediatric patients with various types of epilepsy, has been the longest and most frequently used method in the practice. More recently, methods of deep brain stimulation (particularly stimulation of the anterior thalamic nuclei) have been introduced in clinical epileptology. The methods of transcutaneous cranial nerve stimulation (the vagus nerve and the trigeminal nerve) are also currently available for clinical use; however, their true efficacy still remains uncertain.

Key words: vagus nerve stimulation, deep brain stimulation, transcutaneous cranial nerve stimulation, pharmaco-resistant epilepsy.

Úvod

Navzdory výraznému vývoji neinvazivních i invazivních diagnostických metod a pokrokům na poli resekční epileptochirurgie, zůstává významná část farmakorezistentních epileptických pacientů nevhodných k optimálnímu kurativnímu řešení, tedy k operačnímu odstranění

tzv. epileptogenní zóny. Důvodů nemožnosti indikovat pacienta k takovému řešení je hned několik. Nevhodní jsou pacienti s prokázanou víceložiskovou či generalizovanou epilepsií a také jedinci, u nichž ani navzdory naší maximální snaze není možné dostatečně přesně stanovit lokalizaci a rozsah epileptogenní zóny. Podobně

jsou na tom pacienti s vysokým rizikem peroperačních a pooperačních komplikací intrakraniálních zákroků (včetně jedinců s epileptogenní zónou v oblasti elokventního kortexu). Dále by neurostimulace měly být vždy zváženy u pacientů, kteří nejsou po resekční operaci uspokojivě kompenzováni a reoperace u nich není indiková-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., milan.brazdil@fnusa.cz
Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno
Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(1): 28–31
Článek přijat redakcí: 13. 9. 2017
Článek přijat k publikaci: 4. 11. 2017

na. A konečně k diskuzi je indikace neurostimulace u pacientů, kteří jsou vhodnými kandidáty resekční epileptochirurgie, ale s operací nesouhlasí (a to ani navzdory důkladnému poučení o prognóze a účinnosti obou typů zákroků) (Kuba, 2013). K této specifické skupině pacientů se ještě vrátíme. Každopádně je třeba mít stále na vědomí skutečnost, že postupy neurostimulační jsou „pouze“ paliativní a rozhodně nepředstavují plnohodnotnou alternativu resekčním epileptochirurgickým zákrokům. Nemohou tedy být používány jako „jednodušší a bezpečnější“ řešení u většiny farmakorezistentních pacientů. Jejich indikace musí být prováděny s maximální obezřetností a na vysoce racionálním podkladě.

Stimulace nervus vagus (VNS)

Principem metody VNS je dlouhodobá elektrická stimulace levostranného bloudivého nervu prostřednictvím podkožní bipolární elektrody, která je napojená na implantabilní pulzní generátor umístěný subklavikulárně v blízkosti přední axilární čáry. Blíže informace o vlastním operačním zákroku, pravidlech nastavování stimulační intenzity a případných nežádoucích účincích VNS nalezne čtenář v řadě článků na dané téma publikovaných již i v českém písemnictví (např. Brázdil et al., 2002; Novák et al., 2004; Brázdil et Kalina, 2011; Kuba, 2013). Metoda VNS využívá schopnosti aferentních vláken v nervus vagus přenášet nervové vzruchy do jader mozku kmene (především nucleus tractus solitarius) a jejich cestou pak do struktur limbického systému a talamo-kortikálních okruhů. Ačkoli přesný mechanismus, jímž VNS redukuje záchvatovou aktivitu, není dosud plně objasněn, předpokládá se přinejmenším hned dvojitý působení – přímé, prostřednictvím projekcí do talamo-kortikálních okruhů s výslednou desynchronizací EEG aktivity, a dále ovlivnění endogenních neuromodulačních systémů. Ve hře jsou však zřejmě i další mechanismy. Je tedy vysoce pravděpodobné, že účinnost VNS je výsledkem komplexní souhry řady simultánně aktivovaných procesů (Vonck et al., 2017).

Do klinické epileptologické praxe byla stimulace bloudivého nervu zavedena v devadesátých letech minulého století. V ČR byl stimulator nervus vagus poprvé implantován v roce 1997. V září 2017 bylo metodou stimulace nervus vagus v ČR léčeno celkem 563 pacientů (z toho 255 v našem Centru). Celosvětově byla VNS užita

k léčbě epilepsie již u více než 85 000 pacientů, a stala se běžnou součástí epileptochirurgického programu většiny epileptologických světových center (Brázdil et al., 2011).

Klinická účinnost metody při léčbě epilepsie byla jednoznačně prokázána v mnoha klinických studiích a následně potvrzena v běžné klinické praxi. Podle rozsáhlé meta-analýzy 74 prospektivních a retrospektivních studií, v nichž byl hodnocen dlouhodobý efekt VNS u celkem 3 321 pacientů, dosáhla polovina léčených jedinců minimálně 50% redukci v počtu záchvatů, a u 12% pacientů pak došlo k úplnému vymizení záchvatů či tito referovali pouze ojedinelé záchvaty (Englot et al., 2011). Obecně lze u konkrétního léčeného pacienta pozorovat nárůst účinnosti s délkou léčby VNS – v prvních týdnech až měsících léčby (v průběhu postupného navyšování stimulační intenzity) nemusí být její efekt ještě přítomen. Zatímco průměrná redukce v počtu záchvatů se u léčených jedinců po třech měsících léčby pohybuje kolem 30%, po jednom roce stimulační terapie dosahuje již cca 50% (Brázdil et Kalina, 2011). Podobně narůstá procento pacientů, kteří z léčby jednoznačně profitují. Tedy jde o tzv. respondéry s minimálně 50% redukcí v počtu záchvatů. Podle publikovaných výsledků dlouhodobého sledování 99 pacientů v ČR, kteří byli k datu analýzy léčeni metodou VNS po dobu pěti let a více, byl v praxi pozorován poměr respondérů po prvním roce léčby 44%, po druhém roce 59%, a po pěti letech dokonce 64%. Prakticky lze tedy očekávat významné zlepšení epileptického onemocnění u více než poloviny pacientů léčených metodou VNS. Kompletní vymizení záchvatů je ovšem vzácné (kolem 5% léčených jedinců). Vzhledem k tomu, že k VNS jsou indikováni nemocní s refrakterní a inoperabilní epilepsií, kteří obvykle užívají kombinace různých antiepileptik, můžeme uvedené výsledky zcela jistě hodnotit jako velmi pozitivní (Brázdil et Kalina, 2011).

Přinejmenším stejně vysoká účinnost byla prokázána i při hodnocení VNS léčby v některých specifických skupinách pacientů – například u starších jedinců či pacientů mentálně postižených. Rozhodně nebylo prokázáno, že by například pacienti s poruchou mentálních funkcí v rámci perinatální encefalopatie byli méně vhodnými či dokonce nevhodnými kandidáty ke stimulační terapii (Sourbron et al., 2017). Podobnou účinnost jako u výše referovaných dospělých pacientů lze pozorovat i v pediatrické populaci. V Englotově meta-analýze byl dokonce

nižší věk pacientů asociován se signifikantně vyšší redukcí záchvatů (Englot et al., 2011). Podobně Lagae et al. popsali ve skupině 70 dětí, léčených dlouhodobou stimulací nervus vagus pro vysoce farmakorezistentní epilepsii, 54% respondérů. Ve skupině nejmladších dětí léčených VNS (<5 let) pak byl poměr respondérů dokonce 77% (Lagae et al., 2015). V pediatrickém souboru pacientů léčených stimulací bloudivého nervu v našem centru byla prokázána prakticky identická účinnost metody jako u dospělých (po jednom roce 47% respondérů, po dvou a pěti letech 60% respondérů) (Ryzí et al., 2013). Výsledky nepublikované analýzy rozšířeného souboru 26 našich dětí léčených metodou VNS z letošního roku prokázaly po jednom roce léčby dokonce 52% respondérů, tedy lepší výsledky než u dospělých jedinců. Ve stejném duchu vyznívají i výstupy recentní, na důkazech založené analýzy účinnosti VNS v pediatrické populaci, a následné doporučení Americké neurologické akademie stran VNS terapie. Podle nich je účinnost stimulace nervus vagus u dětí (včetně jedinců s Lennox-Gastautovým syndromem) jednoznačně prokázána a měla by tedy být zvažována v rámci terapeutického armamentária (Morris et al., 2013).

Novinkou na poli VNS je nový typ generátoru elektrických impulzů – model 106 (AspireSR). V tomto případě je stimulační režim sice stále fixně nastaven na pravidelně se střídající kratší epizody stimulace (7–30 sek) a delší epizody bez stimulace (14 sek–5 min), ale současná kontinuální registrace a sofistikovaná analýza tepové frekvence umožňuje iniciovat krátkou stimulaci nervu i mimo fixně nastavený režim. Ke specifické extra-stimulaci dojde vždy v okamžiku, kdy systém zaregistruje zvýšení tepové frekvence o minimálně 20% a vyhodnotí průběžně analyzovaná data jako počínající záchvat. Jelikož se u významné části pacientů skutečně objevuje v úvodu epileptických záchvatů zvýšení tepové frekvence, pak by, alespoň teoreticky, měl vykazovat tento nový druh VNS vyšší účinnost. Dosud provedené a publikované studie vcelku shodně prokazují vysokou senzitivitu a přijatelnou specifitu pro iniciaci extra-stimulace a současně naznačují možný výraznější efekt na délku trvání a frekvenci záchvatů (Boon et al., 2015; Fisher et al., 2016). V případě, že iktální video-EEG prokazuje významnou změnu tepové frekvence v úvodu epileptického záchvatu, pak

lze u daného pacienta v případě indikace VNS užití modelu AspireSR doporučit.

Další novinkou na poli stimulace nervus vagus je dostupnost systému pro transkutánní stimulaci levostranné aurikulární větve n. X v ušním boltci (tVNS). Pro užití v zemích EU byl recentně schválen systém NEMOS (Cerbomed, Erlangen), sestávající z jednoduché stimulační jednotky a speciální ušní elektrody, jejímž prostřednictvím se denně provádí stimulace VNS v doporučené délce trvání čtyři hodiny. Současně je však třeba uvést, že navzdory nadšeným očekáváním a pozitivním výsledkům tří studií čínských autorů (např. Rong et al., 2014), neprokázala dosud jediná standardní randomizovaná, dvojitě zaslepená studie (cMPsE02) významně vyšší účinnost doporučené 25 Hz stimulace v porovnání s aktivní kontrolou (tVNS s frekvencí 1 Hz) (Bauer et al., 2016). Současně se také mívá očekávání od tVNS ve smyslu možné predikce účinnosti klasické VNS – i v případě transkutánní stimulace je nutné postupně navyšování stimulační frekvence a případný efekt se tak dostavuje s dlouhou latencí.

Závěrem lze konstatovat, že metoda dlouhodobé stimulace bloudivého nervu představuje v tomto okamžiku jednoznačně nejlépe známý, bezpečný a velmi účinný typ neurostimulace u pacientů s refrakterní epilepsií, a měla by být preferována před ostatními neurostimulačními postupy. Indikování k této léčbě jsou nejen pacienti dospělí, ale i děti, dokonce v těch nejnižších věkových kategoriích. Zásadním předpokladem je však nemožnost provedení kurativního resekčního výkonu. Pokud pacient resekční výkon, navzdory opakovaným a detailním poučením specialistou z epileptochirurgického pracoviště, odmítá, pak je naší povinností důkladně zvážit všechna pro a proti poskytnutí této metody léčby. Vlastní rozhodnutí bude vysoce individuální a případná indikace musí být (stejně jako v případě kteréhokoli epileptochirurgického zákroku) schválena speciální komisí epileptochirurgického centra.

Hluboká mozková stimulace

Narůstající zájem o využití invazivních intrakraniálních neurostimulací v léčbě farmakorezistentní epilepsie lze sledovat od 70. let minulého století. V zásadě se intrakraniální neurostimulační postupy dají rozdělit do dvou velkých skupin – hluboká mozková stimulace (DBS), prováděná prostřednictvím intracerebrálních elektrod implantovaných do

subkortikálních mozkových struktur, a kortikální stimulace vlastního epileptického ložiska subdurálně lokalizovanými elektrodami.

Hluboká mozková stimulace je úspěšně využívána k léčbě pozdních hybných komplikací Parkinsonovy choroby již od devadesátých let minulého století. Pro indikaci k léčbě epilepsie byla v zemích EU schválena v roce 2010. Podobně jako u Parkinsonovy choroby je i v případě epilepsie principem metody neuromodulace široce distribuované neuronální síť, jež je zavzata do patofyziologie konkrétního onemocnění. Cílovou oblastí v mozku pro dlouhodobou stimulaci u pacientů s epilepsií jsou tzv. uzly, v nichž se setkávají neuronální okruhy, hrající zásadní roli v šíření epileptické aktivity. Nejčastějším a dosud jediným schváleným cílem pro DBS u epilepsie jsou přední talamická jádra (ANT), propojená se strukturami limbického systému a cestou cingula i s rozsáhlými oblastmi neokortexu. Na druhé straně je testována řada dalších cílů – subtalamické jádro, centromediální talamické jádro, hlava kaudata, zadní hypotalamus či vlastní hipokampus (Rektor, 2013).

Stimulace je realizována prostřednictvím dvou speciálních hlubokých elektrod, zavedených stereotakticky do cílových struktur (ANT) bilaterálně. Podobně jako v případě VNS je extrakraniální část elektrod vedena subkutánně do vlastního generátoru elektrických podnětů, který je umístěn v podkožní kapse subklavikulárně. Elektrické impulzy jsou vysílány do stimulovaných struktur v pravidelných cyklech – většinou každých pět minut proběhne minutová perioda stimulace. Nastavení dalších stimulačních parametrů (frekvence, šířka a amplituda jednotlivých el. impulzů) probíhá prostřednictvím malého externího programovacího počítače a speciálního softwaru. Při pravidelných kontrolách pacienta je dle klinického efektu a snášenlivosti DBS amplituda stimulace pozvolna navyšována až do optimální výše (cca 5 V).

Účinnost a bezpečnost ANT-DBS byla poprvé jednoznačně prokázána v randomizované multicentrické, dvojitě-zaslepené klinické studii, která byla provedena pod akronymem SANTE a jejíž výsledky byly publikovány v roce 2010 (Fisher et al., 2010). Výsledky pokračující fáze SANTE s hodnocením dlouhodobého efektu léčby ANT-DBS byly publikovány před dvěma lety (Salanova et al., 2015). V souboru 110 pacientů s farmakorezistentní epilepsií byla prokázána po jednom roce

léčby poměrná redukce ve frekvenci záchvatů 49% a po pěti letech 69%. Při hodnocení poměru respondérů byla po jednom roce DBS pozorována $\geq 50\%$ redukce záchvatů u 43% léčených jedinců a po pěti letech u 68% pacientů. V podobně optimistickým duchu vyznívají i výsledky několika dalších, nerandomizovaných a menších studií ANT-DBS. Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených v SANTE studii byly poruchy nálady (13%) a paměti (11%).

Dle konsenzuálního stanoviska výboru České ligy proti epilepsii ČLS JEP jsou v současnosti k ANT-DBS indikováni pacienti s farmakorezistentní epilepsií, kteří nejsou vhodnými kandidáty k resekčnímu epileptochirurgickému výkonu a selhala u nich léčba pomocí VNS. V terapeutickém armamentáriu DBS zásadním způsobem rozšířila možnosti léčby pro super-refrakterní jedince, kteří až donedávna byli (po selhání VNS) prakticky bez pomoci. V ČR jsou zatím zkušenosti s hlubokou mozkovou stimulací u epileptických pacientů poměrně limitované. Největší soubor pacientů léčených metodou ANT-DBS je nyní v brněnském Centru pro epilepsie (N=10) a první výsledky v zásadě kopírují publikovaná data.

Responzivní neurostimulace (RNS)

Jde o metodu, při níž je z kortikální oblasti odpovídající předpokládané epileptogenní zóně subdurálními (či hlubokými) elektrodami kontinuálně registrována EEG aktivita, a ta je pak průběžně (v reálném čase) matematicky analyzována s cílem detekovat v EEG počátek záchvatu. Miniaturní počítač, provádějící takovou analýzu, je současně elektrickým stimulátorem, který při vyhodnocení počínajícího záchvatu okamžitě vysílá terapeutické elektrické impulzy zpět do snímacích elektrod. Generátor/počítač může být díky svému plochému tvaru a malým rozměrům implantován například do lebeční kosti pacienta. Neurostimulace je odpovědí na změnu v EEG signálu, vypovídající o blížícím se záchvatu. Vlastní účinnost systému bude tedy extrémně závislá na lokalizaci snímacích/stimulujících elektrod, a především pak na spolehlivosti matematického algoritmu pro automatickou detekci počínajícího záchvatu. Jelikož tzv. predikce záchvatů představuje v současné epileptologii jedno z nejintenzivněji studovaných témat, lze v budoucnosti očekávat významný pokrok i v oblasti využití responzivní neurostimulace.

Dlouhodobá účinnost RNS (systému NeuroPace) byla testována v prospektivní multicentrické, zprvu zaslepené a následně otevřené studii s 256 pacienty. Třetina z nich před implantací RNS podstoupila neúspěšný resekční epileptochirurgický zákrok a/nebo VNS. Procentuální redukce záchvatů byla v léčené populaci po jednom roce 44 %, po dvou letech 53 % a po šesti letech 66 %. Poměr respondérů po šesti letech od implantace byl 59 % (Bergey et al., 2015). Ve studii nebyl pozorován negativní dopad RNS na kognitivní funkce léčených jedinců. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly neurochirurgické komplikace – intrakraniální hemoragie (4,7 %) a infekce v místě implantace (2 %).

Indikace RNS v terapii častých a omezujících refrakterních záchvatů u dospělých pacientů byla schválena americkou FDA v roce 2013. V zemích EU tato perspektivní metoda zatím schválenou indikaci nemá.

Stimulace nervus trigeminus (TNS)

Princip novější neurostimulační metody by měl být analogický ke stimulaci bloudivého

nervu. Podobně jako n. X, má i trojklanný nerv extenzivní reciproční spoje se strukturami mozkového kmene (nucleus tractus solitarius, locus coeruleus a retikulární formace), jejichž cestou se el. impulzy propagují do talamo-kortikálních okruhů a tak zřejmě inhibují záchvatovou aktivitu. V případě TNS jsou však bilaterálně stimulovány supraorbitální či infraorbitální větve trigeminu neinvazivně transdermálními elektrodami. Klinická účinnost TNS byla zatím testována jen limitovaně. V první dvojitě-zaslepené randomizované klinické studii s 50 farmakorezistentními epileptickými pacienty byl prokázán pouze nesignifikantně vyšší poměr respondérů po 18 týdnech léčby ve skupině TNS (120 Hz) oproti kontrolní skupině (2 Hz) (30 % vs. 21 %). Současně však byla potvrzena bezpečnost metody a její dobrá snášenlivost (DeGiorgio et al., 2013). V pokračující otevřené fázi této studie byl hodnocen dlouhodobý efekt TNS u 35 pacientů. Po jednom roce léčby byla procentuální redukce ve frekvenci záchvatů v celé skupině 35 % a rozdíl oproti stavu před zahájením léčby byl již statisticky významný. Mimo

pozitivního efektu na záchvaty byl u TNS pozorován i efekt antidepresivní. Ačkoli ještě nemáme k dispozici výsledky nezbytných klinických studií fáze III, systém pro TNS je již komerčně dostupný v zemích EU – Monarch (NeuroSigma, Los Angeles).

Závěr

Postupné pronikání neurostimulačních metod do léčby epilepsie představuje v dlouhé historii epileptologie jednu z klinicky vůbec nejvýznamnějších změn v péči o farmakorezistentní pacienty. Neurostimulace již nyní zásadním způsobem rozšiřují naše terapeutické možnosti a zvyšují počet pacientů, jimž můžeme pomoci, byť zdaleka ne vždy ideálním dosažením plné remise onemocnění. Na druhé straně významné snížení množství záchvatů či „alespoň“ odstranění záchvatů s pády představuje pro většinu pacientů v běžném životě obrovskou pomoc a vede k výrazně vyšší kvalitě jejich života. Proto je třeba, aby o možnostech neurostimulační léčby byli informováni nejen neurologové, ale jejich prostřednictvím i pacienti s přetrvávajícími záchvaty a motivací zlepšit svůj život.

LITERATURA

1. Bauer S, Baier H, Baumgartner C, Bohlmann K, Fauser S, Graf W, Hillenbrand B, Hirsch M, Last C, Lerche H, Mayer T, Schulze-Bonhage A, Steinhoff BJ, Weber Y, Hartlep A, Rosenow F, Hammer HM. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tvns) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial (CMPSE02). *Brain Stimul.* 2016; 9(3): 356–363.
2. Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, Goldman A, King-Stephens D, Nair D, Srinivasan S, Jobst B, Gross RE, Shields DC, Barkley G, Salanova V, Olejniczak P, Cole A, Cash SS, Noe K, Wharen R, Worrell G, Murro AM, Edwards J, Duchowny M, Spencer D, Smith M, Geller E, Gwinn R, Skidmore C, Eisenschenk S, Berg M, Heck C, Van Ness P, Fountain N, Rutecki P, Massey A, O'Donovan C, Labar D, Duckrow RB, Hirsch LJ, Courtney T, Sun FT, Seale CG. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology* 2015; 84: 810–817.
3. Boon P, Vonck K, van Rijckevorsel K, El Tahry R, Elger CE, Mullatti N, Schulze-Bonhage A, Wagner L, Diehl B, Hamer H, Reuber M, Kostov H, Legros B, Noachtar S, Weber YG, Coenen VA, Rooijakkers H, Schijns OE, Selway R, Van Roost D, Eggleston KS, Van Grunderbeek W, Jayewardene AK, McGuire RM. A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. *Seizure*. 2015; 32: 52–61.
4. Brázdil M, Kuba R, Rektor I, Novák Z, Chrástina J. Stimulace nervus vagus v terapii farmakorezistentní epilepsie. *Neurol. praxi* 2002; 2: 82–86.
5. Brázdil M, Kalina Z. Stimulace nervus vagus (VNS). V Brázdil M, Hadač J, Marušič P. a kol. Farmakorezistentní epilepsie. 2. doplněné a aktualizované vydání. Triton, Praha 2011: 224–230.
6. DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA, Markovic D, Gornbein J, Murray D, Oviedo S, Gordon S, Corralle-Leyva G, Kealey CP, Heck CN. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology*. 2013; 80(9): 786–791.
7. 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.
8. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Oommen K, Osorio I, Nazzaro J, Labar D, Kaplitt M, Sperling M, Sandok E, Neal J, Handforth A, Stern J, DeSalles A, Chung S, Shetter A, Bergen D, Bakay R, Henderson J, French J, Baltuch G, Rosenfeld W, Youkilis A, Marks W, Garcia P, Barbaro N, Fountain N, Bazil C, Goodman R, McKhann G, Babu Krishnamurthy K, Papavassiliou S, Epstein C, Pollard J, Tonder L, Grebin J, Coffey R, Graves N. SANTE study group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 899–908.
9. Fisher RS, Afra P, Macken M, Minecan DN, Bagić A, Benbadis SR, Helmers SL, Sinha SR, Slater J, Treiman D, Begnaud J, Raman P, Najmipour B. Automatic vagus nerve stimulation triggered by ictal tachycardia: clinical outcomes and device performance – the U.S. E-37 Trial. *Neuromodulation*. 2016; 19(2): 188–195.
10. Novák Z, Kuba R, Brázdil M, Chrástina J, Rektor I. Stimulace nervus vagus v terapii farmakorezistentní epilepsie. *Neurol. praxi* 2004; 2: 63–66.
11. Kuba R, Brázdil M, Kalina M, Procházka T, Hovorka J, Nežádal T, Hadac J, Brozová K, Sebronová V, Komárek V, Marusic P, Oslejšková H, Zárubová J, Rektor I. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure* 2009; 18(4): 269–274.
12. Kuba R. Stimulace nervus vagus a její postavení v současné klinické praxi. *Neurol. praxi* 2013; 14(5): 240–243.
13. Lagae L, Verstreppe A, Nada A, Van Loon J, Theys T, Ceulemans B, Jansen K. Vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy: age at implantation and shorter du-

- ration of epilepsy as predictors of better efficacy? *Epileptic Disord.* 2015; 17(3): 308–314.
14. Rong P, Liu A, Zhang J, Wang Y, Yang A, Li L, Ben H, Li L, Liu R, He W, Liu H, Huang F, Li X, Wu P, Zhu B. An alternative therapy for drug-resistant epilepsy: transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Chin Med J (Engl)*. 2014; 127(2): 300–304.
15. Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. 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.
16. Rektor I. Hluboká mozková stimulace v kontextu neurostimulační léčby epilepsie. *Neurol. praxi* 2013; 14(5): 237–239.
17. Ryzí M, Brázdil M, Novák Z, Chrástina J, Oslejšková H, Rektor I, Kuba R. Long-term vagus nerve stimulation in children with focal epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2013; 127(5): 316–322.
18. Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, Labar D, Sperling MR, Sharan A, Sandok E, Handforth A, Stern JM, Chung S, Henderson JM, French J, Baltuch G, Rosenfeld WE, Garcia P, Barbaro NM, Fountain NB, Elias WJ, Goodman RR, Pollard JR, Tröster AI, Irwin CP, Lambrecht K, Graves N, Fisher R. SANTE Study Group. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015; 84: 1017–1025.
19. Soss J, Heck C, Murray D, Markovic D, Oviedo S, Corralle-Leyva G, Gordon S, Kealey C, DeGiorgio C. A prospective long-term study of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015; 42: 44–47.
20. Sourbron J, Klinkenberg S, Kessels A, Schelhaas HJ, Lagae L, Majoie M. Vagus nerve stimulation in children: a focus on intellectual disability. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017; 21(3): 427–440.
21. Vonck K. Novel insights in the mechanism of action of vagus nerve stimulation. *Brain Stimulation* 2017; 10(2): 432–433.