

OLGU SERİSİ / CASE SERIES

**VAGAL SİNİR STİMÜLASYONUNDA ANESTEZİK YAKLAŞIM:
RETROSPEKTİF VAKA SERİSİ ÇALIŞMASI**

**ANESTHETIC APPROACH OF VAGAL NERVE STIMULATION:
RETROSPECTIVE CASE SERIES STUDY**

**¹Murat Türkün İLGİNEL, ¹Yasemin GÜNEŞ, ²Derviş Mansur YILMAZ,
¹Demet LAFLI TUNAY, ¹Feride KARACAER, ¹Ebru BİRİCİK**

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi ve Sinir Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

¹Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Adana, Turkey

²Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Adana, Turkey

ÖZ

Amaç: Vagal sinir stimülasyonu medikal tedaviye dirençli epilepsi hastalarında alternatif bir tedavi yöntemidir. Bu retrospektif olgu serisinde, vagal sinir stimülatörü (VNS) takılan epilepsi olgularında, anestezi yaklaşımımız ve olası komplikasyonlar incelenmiştir.

Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2015 ile Aralık 2016 tarihleri arasında VNS takılan 10 hastanın sonuçları incelenmiştir. Olgular 19-35 yaş aralığında ASA I-II grubu erişkin hastalardı. İntraoperatif aritmi veya asistoli ile postoperatif aspirasyon, hipoksi, vokal kord paralizisi gibi olası komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Yalnızca bir olguda cerrahi stimülasyonun kesilmesi ile düzelen intraoperatif bradikardi gözlemlendi; diğer olgularda bradikardi veya asistoli ile karşılaşılmadı. Üç aylık takipler sonunda nöbet frekansında %30-75'lik bir azalma bulundu. Postoperatif Horner sendromu, peritrakeal hematoma, vokal kord paralizisi, aspirasyon hiçbir olguda gözlenmezken iki olguda erken postoperatif dönemde farinkste ağrı saptandı.

Sonuç: VNS'nin yerleştirilmesi genel anestezi ve endotrakeal entübasyon gerektirir. Vagal sinirin internal karotid artere ve juguler vene yakınlığı nedeniyle büyük çaplı IV kateter güvenlidir. VNS yerleştirilmesi sırasında çeşitli aritmiler, bradiaritmiler ve asistoli görülebileceğinden yakın hemodinamik monitorizasyon ve takip gereklidir.

ANAHTAR KELİMELEER: Anestezi, Epilepsi, Vagal sinir stimülasyonu

ABSTRACT

Objective: Vagal nerve stimulation is an alternative treatment method for epileptic patients who are resistant to medical treatment. In this retrospective case series, we investigated our anesthetic approach and possible complications in patients implanted vagal nerve stimulator (VNS).

Method: In this study, the results of 10 patients, who were implanted VNS between January 2015 and December 2016, were examined. Cases were ASA I-II adult patients between 19-35 years of age. Intraoperative arrhythmia or asystole and possible postoperative complications such as aspiration, hypoxia, vocal cord paralysis were noted.

Results: Intraoperative bradycardia improved by interruption of surgical stimulation was observed only in one patient, no bradycardia or asystole was observed in others. At the end of 3 months follow-up a 30-75% reduction in seizure frequency was identified. Postoperative Horner syndrome, peritracheal hematoma, vocal cord paralysis, aspiration were not observed, but in two cases pharynx pain was detected in early postoperative period.

Conclusion: Implantation of VNS requires general anesthesia and endotracheal intubation. Large diameter iv catheter is safe because of the proximity of vagal nerve to internal carotid artery and jugular vein. Close hemodynamic monitoring and follow-up is essential because of possibility of arrhythmia, bradyarrhythmia, and asystole during VNS placement.

KEYWORDS: Anesthesia, Epilepsy, Vagal nerve stimulation

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 10/12/2017

Kabul tarihi/Accepted: 28/12/2017

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Murat Türkün İLGİNEL, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

E-posta (E-mail): muratilginel.02@hotmail.com

GİRİŞ

Epilepsi kronik bir nörolojik hastalıktır, kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olup sıklığı ve ciddiyeti rekürren epileptik odaklara bağlıdır (1). Epilepsi dünya popülasyonunun %0.5-1'ini etkilemektedir (1,2). Yaş, cins, ırk, epilepsi sendromunun tipi ve sosyoekonomik durum etiyolojide rol oynar (3). Gelişmiş ülkelerde epilepsi; gelişim anomalileri, genetik, vasküler ve dejeneratif hastalıklara bağlı iken gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyonlar, parazitler, kafa travmaları etiyolojide yer alır (4). İnsidans erkeklerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda fazladır. Epileptik çocuklarda mental retardasyon, serebral palsy, otizm, psikiyatrik davranış bozuklukları yüksektir. Adolösan dönemde değişik epilepsi tiplerinde %30 oranında otizm görülmektedir. Epileptik hastada beklenmeyen ölüm oranı, status epileptikus ve intihar oranı da yüksektir (4).

Hastalık nöronların hiperaktivitesi ile karakterizedir. Orijinini bir veya iki hemisferden alabilir. Fokal epilepsiler yaygın (jeneralize) hale gelebilir. Aşırı ve senkron nöronal uyarı eksitatuvar stimuluslarla (glutamat) veya inhibitör transmitterlerin inhibisyonu ile provake edilir (2,5,6).

İlaç tedavisinde fenobarbital, valproik asit, felbamat, karbamazepin, fenitoin, fosfenitoin, okskarbazepin, lamotrijin, gabapentin, primidon, klonozepam, etosüksimid, topiramat, levetirasetam, tiagabin, zonisamid gibi antiepileptikler kullanılır (7-9). Bununla birlikte, ACTH ve diğer kortikosteroidler ile ketojenik diyetin de faydalı olduğu belirtilmektedir (3,10,11).

Epilepsinin moleküler ve hücresel temellerine ait son gelişmeler ve bu mekanizmalara yönelik geliştirilen yeni ilaçlara rağmen hastaların %30-40'ında yeterli nöbet kontrolü sağlanamamaktadır (12).

İlaç tedavisine refrakter epilepsi vakalarında cerrahi tedavi de uygulanabilir. Seçilmiş hasta gruplarında epileptik odakların rezeksiyonu tedavi edici olabilir, ancak çoğu hastada multifokal orjinli nöbet türlerinden ötürü kötü cerrahi sonuçlarla karşılaşılabilir (13). Genel anlamda hastalar cerrahiden %10-20 fayda görmekte, ancak gerçekte sadece hastaların %1'inde epilepsi kontrolü ve hayat kalitesinde artış gözlenmektedir (14).

Cerrahi tedavi frontal lobektomi, fokal kortikal rezeksiyon, Calostoma (bir beyin hemisferini birbirine bağlayan liflerin geçtiği köprü seviyesindeki kesit), hemisferektomi ve vagus sinir stimülatörünün (VNS) yerleştirilmesini içerir (7).

Cerrahi rezeksiyonun başarısız olup postoperatif dönemde nöbetlerin devam ettiği hasta grubunda vagal sinir stimülasyonu cazip bir alternatiftir. İlk olarak 1985 yılında nörofizyolog Dr.Jacop Zabara, elektriksel vagal

sinir stimülasyonunun hipersenkron elektroensefalografik aktiviteyi bozarak tıbbi tedaviye dirençli epileptik bozuklukların tedavisinde kullanılabileceğini öne sürmüş ve 1988 yılında ısrarcı epilepsisi olan bir olguya VNS yerleştirilmiştir (15-17). Günümüzde ise vagal sinir stimülasyonu ilaç tedavisine dirençli epilepside önemli bir tedavi yöntemi haline gelmiştir.

Sinir stimülatörü servikal seviyede sol vagus sinirini kapsayan iki elektrotlu, iki kutuplu tel ve infraklaviküler bölgede subkutanöz olarak implante edilen jeneratörden oluşmaktadır (18). Çalışmalar; vagal sinir stimülasyonunun, nörotransmitter ekspresyonuna neden olduğunu (noradrenalin, GABA, serotonin salınımının artması ve aspartatın azalması), talamus ve kortekste serebral kan akımını arttırdığını, elektroensefalografi (EEG) ritminde desenkronizasyona yol açarak epilepsi eşliğini artırdığını ve antikonvülzan etki oluşturduğunu göstermektedir (19-28).

Bu yazıda VNS yerleştirilen olgularda anestezi yaklaşımımız ve olası komplikasyonlar sunulacaktır.

OLGULARIN SUNUMU

Nöroşirürji ekibi tarafından Ocak 2015-Aralık 2016 süresince toplam 10 hastaya VNS takıldı. Olgular ASA I-II grubu, 19-35 yaş aralığındaydı. Preoperatif değerlendirmede hastaların en az üç antiepileptik ajan kullanıyor olmalarına rağmen hemen hepsinin ayda en az iki nöbet geçirdiği öğrenildi. Hastalardan yazılı ve sözlü olarak anestezi uygulamasına ait onamları alındı. Hastalara ait özellikler Tablo I'de belirtilmiştir.

Preoperatif dönemde olguların hiçbirine premedikasyon uygulanmadı. Preoperatif hazırlık odasında antekübital bölgeden intravenöz (iv) yol açılan olgulara 5-10 mg kg⁻¹ serum fizyolojik infüzyonu başlandı. Operasyon odasına alınan tüm olgulara elektrokardiyografi (EKG), non invaziv sistolik ve diyastolik arter basınçları, periferik oksijen saturasyonu, end tidal karbondioksit monitörizasyonu uygulandı.

Anestezi indüksiyonu iv bolus sodyum tiyopental (3-7 mg kg⁻¹) ile sağlandı. Hastalara kas gevşekliği amacıyla rokuronyum bromür 0.6 mg kg⁻¹ iv uygulandı. Yeterli kas gevşekliğini takiben endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Entübasyon sonrasında tüm olgularda vagal sinirin internal karotid artere ve juguler vene yakınlığı nedeniyle ikinci bir geniş damar yolu açıldı. Kas gevşetici gerektiğinde başlangıç dozunun 1/3'ü kadar doz tekrarlandı. Anestezi idamesi %3-5 desfluran, remifentanil infüzyonu (0.0125-0.25 µg kg⁻¹ dk⁻¹), %50 N₂O ve %50 O₂ ile sürdürüldü. Beyin cerrahi ekibi tarafından boyunun sol tarafından VNS cihazı takıldı. Olguların tümüne VNS Therapy®

Tablo I. Olguların özellikleri, kullandıkları ilaçlar ve tedaviye yanıtları

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Kullanılan ilaçlar	Tedavi öncesi aylık nöbet sayısı	Fayda görme (%)
1	35	K	Levetirasetam Primidon Sodyum valproat	4-5	50
2	29	K	Karbamazepin Sodyum valproat Risperidon	3-5	70
3	39	E	Levetirasetam Karbamazepin Primidon Sodyum valproat	2-4	70
4	38	K	Karbamazepin Levetirasetam Sodyum valproat	2-3	50
5	19	E	Fenobarbital Levetirasetam Okskarbazepin	6-10	50
6	22	E	Karbamazepin Sodyum valproat Primidon	2-3	30
7	34	K	Levetirasetam Karbamazepin Topiramet	4-5	50-75
8	33	E	Okskarbazepin Sodyum valproat Levetirasetam	2	70
9	23	E	Karbamazepin Lakozamid Sodyum valproat	3-4	50
10	32	K	Levetirasetam Sodyum valproat Karbamazepin	3-5	50

Demipulse® Model 103 Generator ticari isimli cihaz uygulandı. VNS cihazının takılması sırasında EKG ve KAH (kalp atım hızı) sürekli, kan basıncı ise 1-3 dakika (dk) aralıklarla izlendi. Olası bradiaritm, asistoli takibi yapıldı ve oluşması durumunda kaydedildi.

Cihaz yerleştirildikten sonra olgulara 2 mg kg⁻¹ tramadol uygulandı. Operasyon sonunda kas gevşeticinin etkisi 0.015 mg kg⁻¹ atropin sülfat ve 0.05 mg kg⁻¹ neostigmin ile antagonize edildi. Oda havası solurken, solunum sayısı >8 dk⁻¹ ve SpO₂>%97 olan olgularda trakeal ekstübasyon gerçekleştirildi ve olgular derlenme odasına alındı. Postoperatif olası komplikasyonlar not edildi. Takip süresi toplamda 3 ay olmak üzere aylık periyodlarla epileptik nöbetlerde bir azalma olup olmadığı sorgulandı.

VNS takılan olguların yalnızca birinde, henüz cihaz yerleştirme aşamasında, cerrahi stimülasyonun kesilmesi

ile düzelen intraoperatif bradikardi gözlemlendi; diğer olgularda intraoperatif bradikardi veya asistoli ile karşılaşılmadı. VNS takılma işleminden sonraki aylık periyodlar şeklinde yürütülen takiplerde 3. ayın sonunda olguların epileptik nöbetlerinde %30-75 oranında azalma olduğu hesaplandı. Postoperatif dönemde hiç bir olguda Horner sendromu, peritrakeal hematoma, ses kısıklığı, vokal kord paralizisi, aspirasyon veya nöbet gözlenmedi; ancak iki olguda yutkunma ile farinkste ağrı saptandı.

TARTIŞMA

Vagal sinir stimülasyonu epilepsinin tedavi yöntemlerinden biridir. Nöbet sıklığında azalma haricinde anti-epileptik ilaç kullanımında azalma, yaşam kalitesinde artış ve interiktal epileptiform deşarj sıklığında azalma sağlanması amaçlanır.

VNS'nin yerleştirilmesi genel anestezi ve endotrakeal entübasyon gerektirir. İnternal karotid artere ve juguler vene yakınlığı nedeniyle büyük çaplı intravenöz kateterler güvenlidir.

Kalbin çoğu efferent sinirleri sağ vagus sinirinden doğar ve bu nedenle sol taraf vagal sinir stimülatörü yerleşimi için tercih edilir (29). VNS yerleştirilmesi sırasında çeşitli aritmiler, özellikle de bradiaritmiler veya asistoli görülebilir (30). Tatum ve ark. (31) sol vagus siniri stimülasyonu sonrasında 4 olguda bradikardi, komple atriyo-ventriküler blok ve ventriküler asistoli intraoperatif geliştiğini bildirmişlerdir. Asistoli 10-45 saniye sürmüş ve iv epinefrin, atropin uygulaması ve kısa süreli eksternal kardiyak kompresyona yanıt vermiştir. Bu nedenle VNS stimülasyonu sırasında sürekli EKG izlemi yapılmalı ve resüsitasyon ilaçları perioperatif hazır bulundurulmalıdır. Bizim çalışmamızda tüm olgularımızda rutin monitorizasyon (EKG, puls oksimetri, invaziv kan basıncı, end tidal karbondioksit) uygulanmış ve intraoperatif yalnızca bir olguda cerrahi stimülasyonun kesilmesi ile düzelen bradikardi gözlenmiştir.

Anestezi induksiyonu ve idamesinde uygulanacak ajanların seçiminde ilaçların pro- ve antikonvülzan özellikleri göz önüne alınmalıdır. Anestezi induksiyonunda yaygın olarak tiopental, benzodiazepinler ve propofol kullanılmaktadır. Propofol, sağlıklı kişiler ve epilepsi öyküsü olan olgularda EEG'de tiyopentale benzer aktiviteye neden olmaktadır. Aksine ketamin kullanımı ise önerilmemektedir (32-35). VNS uygulanan tüm olgularımızda anestezi induksiyonunda tiopental 3-7 mg kg⁻¹ tercih edilmiştir.

Anestezi idamesinde kullanılan halojenli eterler geniş oranda EEG aktivitesini etkiler. Potent antikonvülzan etkisinden dolayı izofluranın uygulanabileceği belirtilmektedir (36,37). Sevofluranın epileptik aktiviteye neden olmadığı ve EEG üzerindeki etkilerinin izoflurana benzediği belirtilmiştir (38). Buna karşın, sevofluranın hem pediatrik hem erişkin popülasyonda, spontan ventilasyon ile induksiyonda kullanıldığı durumlarda EEG'de epileptiform aktivite elde edilmiştir (39,40). Bu nedenle epileptik olgularda sevofluranın yüksek konsantrasyonlarından kaçınılmalıdır; 1.5 MAK'tan daha düşük konsantrasyonlarda (hiperventilasyondan kaçılarak) epileptik olgularda kullanılabilir (41). Desfluran, izoflurana benzer olarak EEG'de burst supresyona neden olmaktadır (42). Nitröz oksit tartışmalıdır, enfluran ise kontrendikedir (7).

Konvülfif hareketler opioidlerle bildirilmiş olmasına rağmen düşük dozlarda ve yavaş uygulama ile bu ilaçlarla epileptik aktivite oranı oldukça düşüktür (7). Remifentanilin epileptik aktiviteyi artırdığına dair bir kanıt saptanamamıştır, ancak literatürde bir olguda remifentanil kullanımına bağlı epilepsi tanımlanmıştır (43). Bunun yanı sıra, uyanık epilepsi cerrahisinde sedatif dozda (0.1 µg kg⁻¹ dk⁻¹) uygulandığında, intraoperatif elektrokortikografide (EKG) spike aktivitesini etkilemediği belirtilmiştir (44). İnsanlarda yüksek doz remifentanil uygulandığında (bolus 1 µg kg⁻¹, ardından 1-3 µg kg⁻¹ dk⁻¹ infüzyon) limbik sistemi aktive etmekte ancak klinik olarak epilepsiye neden olmamaktadır (45).

Tüm olgularımızda anestezi idamesinde desfluran remifentanil kombinasyonu uygulanmıştır. Postoperatif

Tablo II. Kronik vagal stimülasyona ait komplikasyonlar (48)

	Düşük "Placebo" Stimülasyonu ^a (%)	Yüksek terapötik stimülasyon ^b (%)
Ses değişikliği	30.1	66.3
Öksürük	42.7	45.3
Faranjit	25.2	34.7
Ağrı	30.1	28.4
Dispne	10.7	25.3
Baş ağrısı	23.3	24.2
Dispepsi	12.6	17.9
Kusma	13.6	17.9
Parestezi	25.2	17.9
Bulantı	20.4	14.7
İstenmeyen yaralanma	12.6	12.6
Ateş	18.4	11.6
Enfeksiyon	11.7	11.6

^aDüşük stimülasyon: 0.25-2.75 mA akım, 1-2 Hz (frekans)

^bYüksek stimülasyon: 0.25-3.0 mA akım, 20-50 Hz (frekans)

analjezi amacıyla 2 mg kg⁻¹ tramadol uygulanmış ve anestezi uygulaması sırasında epilepsi eşiğini düşürecek hipoksi, hipotansiyon, hipokapni ve hiponatremiden kaçınılmıştır.

VNS uygulamasından sonra en sık görülen olumsuz etkiler ses değişiklikleri ve farinkste ağrıdır (30). Vagal sinir stimülasyonunun solunum üzerindeki etkisi hem merkezi hem de periferik mekanizmalar üzerine olabilir. Vagal aferentlerin periferik stimülasyonu vagus sinirinin dorsal motor nükleusundaki ve nükleus ambiguusdaki motor efferentleri aktive edip laringeal ve faringeal kaslardaki nöromusküler iletimi değiştirebilir ve üst hava yollarında daralmaya neden olabilir (46). Vagus sinir stimülasyonu sırasında laringeal-faringeal disfonksiyon olasılığı nedeniyle bu hastalarda aspirasyon riski de önemlidir (30). Unilateral vokal kord paralizi sonucu geçici olarak %1 hastada horlama görülebilir (30). Elliot ve ark. (47) 141 çocukta vagal sinir stimülasyonu ile %58.9 oranında epilepsi sıklığında azalma saptamışlardır. Bu hastalardan %6.4 oranında major ve minör komplikasyonlar (derin ve yüzeysel enfeksiyon, pnömotoraks, serom/hematom, kalıcı öksürük, boyun ağrısı, horlama) gelişmiştir.

İlaç tedavisine dirençli epilepsisi olup vagal sinir stimülasyon cihazı takılan 196 hasta üzerinde yapılan prospektif, çok merkezli bir çalışmada hastalar; uygulanan akımın miktarı, süresi ve frekansı bakımından yüksek ve düşük stimülasyon uygulanmak üzere randomize edilmiştir (48). Toplam nöbet sıklığında, yüksek stimülasyon alan hastalarda ortalama %27.9'luk, düşük stimülasyon alanlarda ortalama %15.2'lik azalma olmuştur. Yüksek stimülasyonlu grupta tedavi sonrası ses değişikliği ve dispne göreceli olarak yüksek bulunmuştur, kardiyak aritmi görülmemiştir (Tablo II) (48).

Bizim olgularımızda da üç aylık dönemde epileptik nöbetlerde %30-75 arasında azalma saptanmıştır. Postoperatif Horner sendromu, peritrakeal hematoma, ses kısıklığı, vokal kord paralizi, aspirasyon ve nöbet gibi komplikasyonlarla karşılaşılma olup iki olguda erken postoperatif dönemde yutkunma ile farinkste ağrı gelişmiştir.

Elektrokoter ve harici defibrilatör kullanımı ile ilgili herhangi bir elektromanyetik girişim raporu olmasa da, bu cihazların VNS'nin elektrotlarına ve jeneratörüne zarar verebileceği düşünülmektedir. Kalp pili kullanan hastalarda aynı etkiye neden olabilir (49). Obstrüktif uyku apneli hastalarda vagus sinir stimulatörünün aktivasyonu sırasında hava yolu obstrüksiyonu oluşabilir. Vagus sinirinin uyarıldığı tarafta santral venöz girişten kaçınılmalıdır. Boyun, elektrotların uzatılmasını veya yerinden çıkmasını önlemek için nötr konumda olmalıdır.

Stimülasyon için önerilen uygulama <1.25 mA şeklindedir. Geçirilmiş boyun cerrahisi veya servikal vagotomi öyküsü VNS uygulamasının kontrendikasyonlarını oluşturur (30).

SONUÇ

Refrakter epilepsi tedavisinde güvenli bir tedavi seçeneği olan vagal sinir stimülasyonu ile olgularımızda epileptik nöbetlerin azaldığı, intraoperatif bir hastada görülen bradikardi ve postoperatif iki hastada görülen farinkste ağrı dışında ciddi bir komplikasyon ile karşılaşmadığı sonucuna varıldı. Vagal sinir stimülasyonu cerrahisi sırasında anestezi uzmanları cihazın fizyolojik etkilerini bilmeli, intraoperatif ve postoperatif dönemde hayatı tehdit edici potansiyel yan etkilerin görülebileceğini göz önünde bulundurmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Maranhão MVM, Gomes EA, de Carvalho PE. Epilepsy and Anesthesia. Rev Bras Anestesiol 2011; 61: 232-254.
2. Perks A, Cheema R, Mohanraj R. Anaesthesia and epilepsy. Br J Anaesth 2012; 108: 562-571.
3. Ren WHP. Anesthetic management of epileptic pediatric patients. Int Anesthesiol Clin 2009; 47: 101-116.
4. Chin RFM, Neville BGR, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. Eur J Neurol 2004; 11: 800-810.
5. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Epilepsia 1989; 30: 389-399.
6. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. Epilepsia 2010; 51: 676-685.
7. Shetty A, Pardeshi S, Shah VM, Kulkarni A. Anesthesia considerations in epilepsy surgery. International J Surg 2015; 36: 454-459.
8. Kofke WA. Anesthetic management of the patient with epilepsy or prior seizures. Curr Opin Anaesthesiol 2010; 23: 391-399.
9. Bloor M, Nandi R, Thomas M. Antiepileptic drugs and anesthesia. Paediatr Anaesth 2017; 27: 248-250.
10. Rizzutti S, Nishiyama AN, Muszkat M, Carlos CJR. Epilepsias-Tratamentos alternativos. Rev Neurociencias 1999; 7: 32-38.
11. Valencia I, Pfeifer H, Thiele EA. General anesthesia and the ketogenic diet: Clinical experience in nine patients. Epilepsia 2002; 43: 525-529.
12. Krames ES, Peckham PH, Rezai AR. Neuromodulation. Academic Press, 2009.
13. Jehi LE, Silveira DC, Bingaman W, Naim. Temporal lobe epilepsy surgery failures: predictors of seizure recurrence, yield of reevaluation, and outcome following reoperation. J Neurosurg 2010; 113: 1186-1194.
14. Ramos E, Benbadis S, Vale FL. Failure of temporal lobe resection for epilepsy in patients with mesial temporal sclerosis: results and treatment options. J Neurosurg 2009; 110: 1127-1134.

15. McLachlan RS. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: a review. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 358-368.
16. Guberman A. Vagus nerve stimulation in the treatment of epilepsy. *Can Med Assoc J* 2004; 171: 1165-1166.
17. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990; 31: 40-43.
18. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: safety, side effects, and tolerability. *Epilepsia* 1994; 35: 627-636.
19. Roosevelt RW, Smith DC, Clough RW, Jensen RA, Browning RA. Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. *Brain Res* 2006; 1119: 124-132.
20. Hassert DL, Miyashita T, Williams CL. The effects of peripheral vagal nerve stimulation at a memory-modulating intensity on norepinephrine output in the basolateral amygdala. *Behav Neurosci* 2004; 118: 79-88.
21. Kahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 709-714.
22. Woodbury DM, Woodbury JW. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* 1990; 31: 7-19.
23. Benmenachem E, Hamberger A, Hedner T, et al. Effects of Vagus Nerve-Stimulation on Amino-Acids and Other Metabolites in the CSF of Patients With Partial Seizures. *Epilepsy Res* 1995; 20: 221-227.
24. Marrosu F, Serra A, Maleci A, Puligheddu M, Biggio G, Piga M. Correlation between GABA(A) receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 55: 59-70.
25. Hammond EJ, Uthman BM, Wilder BJ, et al. Neurochemical effects of vagus nerve stimulation in humans. *Brain Res* 1992; 583: 300-303.
26. Henry TR, Bakay RAE, Pennell PB, Epstein CM, Votaw JR. Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: II. Prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 2004; 45: 1064-1070.
27. Vonck K, De Herdt V, Bosman T, Dedeurwaerdere S, Van Laere K, Boon P. Thalamic and limbic involvement in the mechanism of action of vagus nerve stimulation, a SPECT study. *Seizure* 2008; 17: 699-706.
28. Koo B. EEG changes with vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 434-441.
29. Saper CB, Kibbe MR, Hurley KM, et al. Brain natriuretic peptide- like immunoreactive innervation of the cardiovascular and cerebrovascular systems in the rat. *Circ Res* 1990; 67: 1345-1354.
30. Hatton KW, McLarney JT, Pittman T, Fahy BG. Vagal nerve stimulation: overview and implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2006; 103: 1241-1249.
31. Tatum WO, Moore DB, Stecker MM, et al. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 1999; 52: 1267-1269.
32. Kiersey DK, Bickford RG, Faulconer A. Electroencephalographic patterns produced by thiopental sodium during surgical operations: description and classification. *Br J Anaesth* 1951; 23: 141-152.
33. Stefan H, Sonntag H, Schenk HD, Kohlhausen S. Effects of Disoprivan (propofol) on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption, and cerebral vascular reactivity. *Anaesthesist* 1987; 36: 60-65.
34. Ferrer-Allado T, Brechner VL, Dymond A, Cozen H, Crandall P. Ketamine- induced electroconvulsive phenomena in the human limbic and thalamic regions. *Anesthesiology* 1973; 38: 333-344.
35. Bennett DR, Madsen JA, Jordan WS, Wiser WC. Ketamine anesthesia in brain-damaged epileptics: electroencephalographic and clinical observations. *Neurology* 1973; 23: 449-460.
36. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004; 61: 1254-1259.
37. Fiol ME, Boening JA, Cruz-Rodriguez R, Maxwell R. Effect of isoflurane (Forane) on intraoperative electrocorticogram. *Epilepsia* 1993; 34: 897-900.
38. Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, Zornow MH. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 1988; 68: 548-551.
39. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Särkelä M, et al. Sevoflurane mask induction of anaesthesia is associated with epileptiform EEG in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 805-811.
40. Yli-Hankala A, Vakkuri A, Sarkela M, et al. Epileptiform electroencephalogram during mask induction of anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 1999; 91: 1596-1603.
41. Iijima T, Nakamura Z, Iwao Y, Sankawa H. The Epileptogenic Properties of the Volatile Anesthetics Sevoflurane and Isoflurane in Patients with Epilepsy. *Anesth Analg* 2000; 91: 989-995.
42. Hoffman WE, Edelman G. Comparison of isoflurane and desflurane anesthetic depth using burst suppression of the electroencephalogram in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 1995; 81: 811-816.
43. Haber GW, Litman RS. Generalized Tonic-Clonic Activity After Remifentanyl Administration. *Anesth Analg* 2001; 93: 1532-1533.
44. Herrick IA, Craen RA, Blume WT, Novick T, Gelb AW. Sedative doses of remifentanyl have minimal effect on ECoG spike activity during awake epilepsy surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14: 55-58.
45. Kofke WA, Attaallah AF, Kuwabara H, et al. The neuropathologic effects in rats and neurometabolic effects in humans of large-dose remifentanyl. *Anesth Analg* 2002; 94: 1229-1236.
46. Lydic R. Respiratory modulation by nonrespiratory neurons. In: Schwartz W, ed. *Sleep science: integrating basic research and clinical practice*. Basel, Karger 1997; 117-142.
47. Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7: 491-500.
48. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48-55.
49. Shafique S, Dalsing MC. Vagus nerve stimulation therapy for treatment of drug-resistant epilepsy and depression. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006; 18: 323-327.