



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΝΕΥΡΟΑΝΑΤΟΜΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός στην θεραπεία της επιληψίας.

Επιλογή του κατάλληλου ανατομικού στόχου, συστηματική

ανασκόπηση της βιβλιογραφίας»

ΠΛΟΥΤΑΡΧΟΣ Γ. ΚΑΡΥΔΑΚΗΣ

ΑΘΗΝΑ ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2020

**ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ
ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ
ΕΡΓΑΣΙΑΣ του Μεταπτυχιακού Φοιτητή
Καρυδάκη Πλούταρχου**

Εξεταστική Επιτροπή

- Γεώργιος Στράντζαλης, Επιβλέπων
- Μαρία Πιάγκου
- Κωνσταντίνος Φουντάς

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της 23/5/2019 για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ Καρυδάκη Πλούταρχου, συνεδρίασε σήμερα/...../.....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. Καρυδάκη Πλούταρχου, με τίτλο:

«Εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός στην θεραπεία της επιληψίας. Επιλογή του κατάλληλου ανατομικού στόχου, συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας»,

είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη. Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψη το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's). Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής
Γεώργιος Στράντζαλης, Επιβλέπων

(Υπογραφή)

Μαρία Πιάγκου,

(Υπογραφή)

Κωνσταντίνος Φουντάς,

(Υπογραφή)

Περίληψη

Εισαγωγή

Ο εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός έχει αποδειχτεί ότι μπορεί να περιορίσει τη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία, ο ακριβής μηχανισμός δράσης του παραμένει, ωστόσο, άγνωστος. Οι περιοχές στόχοι στους οποίους εφαρμόζεται είναι ο πρόσθιος πυρήνας του θαλάμου (ANT), ο κεντρικός-έσω πυρήνας του θαλάμου (CMT), ο υποθαλαμικός πυρήνας (STN), ο υπόκαμπος και η παρεγκεφαλίδα.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανατομική περιγραφή των ανωτέρω στόχων και η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για διερεύνηση της ύπαρξης ιδανικού στόχου, ανάλογα με τον τύπο των επιληπτικών κρίσεων.

Υλικό και μέθοδος

Διενεργήθηκε έρευνα μέσω του Pubmed και του MEDLINE, για κλινικές μελέτες που αφορούν την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στη θεραπεία της επιληψίας, που είχαν δημοσιευθεί μέχρι 1 Φεβρουαρίου 2019. Μετά από ανάλυση των αποτελεσμάτων, αρχικά με βάση τον τίτλο και την περίληψη, και κατόπιν με βάση το πλήρες κείμενο, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η καταλληλότητα τους για την παρούσα μελέτη, επελέγησαν 67 μελέτες, που αναλύθηκαν εις βάθος και παρουσιάζονται, ταξινομημένες ανά στόχο.

Αποτελέσματα

Από τις 67 μελέτες που αναλύθηκαν, οι 19 αφορούσαν το πρόσθιο πυρήνα του θαλάμου (ANT). Ακολούθως, 12 αφορούσαν τον κεντρικό-έσω πυρήνα του θαλάμου (CMT), 15 τον ιππόκαμπο (HIP), 8 τον υποθαλαμικό πυρήνα (STN), και 13 την παρεγκεφαλίδα (CB).

Συμπεράσματα

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση σε ασθενείς που πάσχουν από φαρμακοανθεκτική επιληψία είναι μια ασφαλής μέθοδος, η οποία μπορεί να επιφέρει σημαντική βελτίωση όσον αφορά τη συχνότητα και τη βαρύτητα των επιληπτικών κρίσεων. Η ορθή επιλογή του πυρήνα στόχου για τον κάθε ασθενή, με βάση τα αποτελέσματα της ανάλυσης που προηγήθηκε, μπορεί να επιφέρει σημαντική βελτίωση στην κλινική εικόνα καθώς και στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Abstract

Introduction

Deep brain stimulation can effectively decrease the frequency of seizures in patients with drug-resistant epilepsy. However, its exact mechanism of action is still unknown.

The main targets of deep brain stimulation, on the treatment of epilepsy, is the Anterior Thalamic Nucleus (ANT), the Centro-Median Thalamic Nucleus (CMT), the Subthalamic Nucleus (STN), the hippocampus, and the cerebellum.

Aim

Our aim is to describe the anatomy of the targets mentioned above and to identify the identical target, for different types of epileptic seizures, through systematic review of the literature.

Material and Method

A research was conducted in Pubmed and MEDLINE for clinical trials about deep brain stimulation in patients with epilepsy, until the 1st of February 2019. After carefully reviewing the results, we chose 67 trials. The selected articles were reviewed and presented classified by anatomical target.

Results

19 of the selected articles refer to the Anterior Thalamic Nucleus (ANT), 12 refer to the Centro-Median Thalamic Nucleus (CMT), 15 the Hippocampus, 8 the Subthalamic Nucleus (STN), and 13 the Cerebellum (CB).

Conclusions

Deep brain stimulation (DBS) is a safe procedure that can significantly help patients with drug-resistant epilepsy, by reducing both the frequency and the severity of the seizures. The right choice of anatomical target for each patient, based on our findings, can lead to noteworthy improvement in their quality of life.

Λέξεις Κλειδιά

Εν τω βάθει Εγκεφαλική Διέγερση, Επιληψία, Πρόσθιος Πυρήνας του θαλάμου, Κεντρικός-Έσω πυρήνας του θαλάμου, Ιππόκαμπος, Υποθαλαμικός πυρήνας, Παρεγκεφαλίδα

Keywords

Deep brain stimulation, Anterior Thalamic Nucleus , Centro-Median Thalamic Nucleus, Hippocampus, Subthalamic Nucleus, Cerebellum

Περιεχόμενα

Περίληψη	σελ.3
Abstract	σελ.4
Λέξεις Κλειδιά, Keywords	σελ.6
Λίστα Πινάκων	σελ.6
Συνομογραφίες	σελ.7
Εισαγωγή και Σκοπός	σελ.8
Υλικό και Μέθοδος	σελ.14
Αποτελέσματα	σελ.16
Συζήτηση	σελ.74
Συμπεράσματα	σελ.82

Λίστα Πινάκων

Πίνακας 1. Κλινικές μελέτες στον Πρόσθιο Πυρήνα του Θαλάμου (ANT)

Πίνακας 2. Κλινικές μελέτες στον Κεντρικό-Έσω Πυρήνα του Θαλάμου (CMT)

Πίνακας 3. Κλινικές μελέτες στον Ιππόκαμπο (Hip)

Πίνακας 4. Κλινικές μελέτες στον Υποθαλαμικό Πυρήνα (STN)

Πίνακας 5. Κλινικές μελέτες στην Παρεγκεφαλίδα (CB)

Συντομογραφίες

ANT: Πρόσθιος πυρήνας του θαλάμου

CMT: Κεντρικός-Έσω πυρήνας του θαλάμου

Hip: Ιππόκαμπος

STN: Υποθαλαμικός πυρήνας

CB: Παρεγκεφαλίδα

DBS: Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση

AP: Πρόσθιος-βασικός πυρήνας του θαλάμου (nucleus anteroprincipalis thalami)

AD: Πρόσθιος-ραχιαίος πυρήνας του θαλάμου (nucleus anterodorsalis thalami)

AM: Πρόσθιος-έσω πυρήνας του θαλάμου (nucleus anteromedialis thalami)

GP: Ωχρά Σφαίρα, GPe/GPi: εξωτερικό/εσωτερικό τμήμα ωχράς σφαίρας

GABA: γ-αμινοβουτυρικό οξύ

Pf: Παραδεσμιδικός πυρήνας (Parafascicular Nucleus)

ARAS: Ανιόν δικτυωτό σύστημα εγρήγορσης (ascending reticular activating system)

SNr: Δικτυωτή μοίρα μέλαινας ουσίας

HEΓ: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

VIM: Ενδιάμεσος κοιλιακός πυρήνας του θαλάμου

ENY: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Εισαγωγή και Σκοπός

Ο εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός έχει αποδειχτεί ότι μπορεί να περιορίσει τη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία, με τον ακριβή μηχανισμό δράσης του να παραμένει, ωστόσο, άγνωστος. Οι περιοχές στόχοι στους οποίους εφαρμόζεται είναι ο πρόσθιος πυρήνας του θαλάμου (ANT), ο κεντρικός-έσω πυρήνας του θαλάμου (CMT), ο υποθαλαμικός πυρήνας (STN), ο ιππόκαμπος και η παρεγκεφαλίδα. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανατομική περιγραφή των περιοχών στόχων και η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για διερεύνηση της ύπαρξης ιδανικού στόχου, ανάλογα με τον τύπο των επιληπτικών κρίσεων.

Φαρμακοανθεκτική Επιληψία

Ως επιληψία ορίζεται «μια διαταραχή του εγκεφάλου που χαρακτηρίζεται από τη μακροχρόνια προδιάθεση για εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων και από τις νευροβιολογικές, γνωστικές, ψυχολογικές και κοινωνικές συνέπειες αυτής της πάθησης». Η διάγνωση της επιληψίας προϋποθέτει την εμφάνιση περισσότερης από μιας επιληπτικής κρίσεως.(Fisher, 1993, Fisher et al., 2019, Leone et al., 2005) Ο επιπολασμός της υπολογίζεται σε 7.6 περιπτώσεις ανά 1.000 άτομα, ενώ η επίπτωση αυτής σε 68 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα παγκοσμίως.(Fiest et al., 2017, Kwan et al., 2010)

Πιο αναλυτικά, 0,5-1%, του παγκόσμιου πληθυσμού, ποσοστό που αντιστοιχεί σε 50 εκατομμύρια άτομα, πάσχει από κάποια μορφή επιληψίας. Εξ αυτών, το 30% υπολογίζεται ότι εμφανίζει επιληψία ανθεκτική στη φαρμακευτική θεραπεία.(Brodie, 1996, Fisher, 1993) Η φαρμακοανθεκτική επιληψία σχετίζεται με τραυματισμούς, ψυχολογικές διαταραχές, σημαντική νοητική έκπτωση και θάνατο.(Brodie, 1996). Η

χειρουργική θεραπεία δύναται να ωφελήσει ορισμένους από τους ασθενείς αυτούς, κυρίως όταν υφίσταται κάποια εξαιρεσίμη επιληπτογόνος εστία. (Kratimenos et al., 1992) Επιπλέον, σύμφωνα με το Global Burden of Disease Study του 2010, η επιληψία έρχεται δεύτερη σε βαρύτητα παγκοσμίως, όσον αφορά τις νευρολογικές διαταραχές, με πρώτη την ημικρανία. (Murray et al., 2012)

Σύμφωνα με το Διεθνή Οργανισμό Κατά της Επιληψίας (International League Against Epilepsy ILAE) ο ορισμός της φαρμακοανθεκτικής επιληψίας τίθεται επί αποτυχίας φαρμακευτικής αγωγής, που αποτελείται από τουλάχιστον δύο ορθώς επιλεγμένα αντιεπιληπτικά σκευάσματα, που εφαρμόστηκαν για επαρκές χρονικό διάστημα και ήταν ανεκτά από τον ασθενή. (Mula et al., 2019, Fisher et al., 2019)

Οι ασθενείς που πάσχουν από φαρμακοανθεκτική επιληψία εμφανίζουν χαμηλή ποιότητα ζωής, με σημαντικό βαθμό αναπηρία και αυξημένη νοσηρότητα. Σε αυτούς τους ασθενείς, η χειρουργική επέμβαση αποτελεί μέχρι σήμερα την θεραπεία πρώτης γραμμής, καθώς παρέχει υψηλές πιθανότητες ελάττωσης της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων, ενώ εμφανίζει μικρό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, ένα 4% θα εμφανίσει μόνιμες νευρολογικές διαταραχές ή θάνατο. (Kwan and Brodie, 2000)

Ο μηχανισμός ανάπτυξης ανοχής στη δράση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων δεν είναι πλήρως γνωστός. Οι πιο πιθανές εξηγήσεις είναι η «υπόθεση στόχου» και η «υπόθεση μετάδοσης» (transporter). Στην πρώτη θεωρία, αυτή του στόχου, αλλαγές στους στόχους των αντιεπιληπτικών φαρμάκων, όπως κανάλια ιόντων, οδηγούν σε ελαττωμένη δραστηριότητα του φαρμάκου. Εν αντιθέσει, η υπόθεση μεταφοράς, στηρίζεται στην ύπαρξη αντλιών που περιορίζουν την μετακίνηση του φαρμάκου εντός του κυττάρου, οι οποίες και υπερεκφράζονται στους ασθενείς αυτούς (Tang et al., 2017). Ένας μεταφορέας φαρμάκων που φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη

φαρμακοανθεκτική επιληψία είναι η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (Pgp), καθώς υψηλά επίπεδα της έχουν βρεθεί σε τέτοιους ασθενείς. Στους ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία η προσθήκη χειρουργικής θεραπείας έχει 4 φορές περισσότερες πιθανότητες επιτυχίας από την φαρμακευτική αγωγή μόνη της.(Schmidt and Stavem, 2009, Tellez-Zenteno et al., 2005).

Σύμφωνα με μια ανασκόπηση 9 συστηματικών ανασκοπήσεων και δύο μεγάλων σειρών ασθενών με φαρμακοανθεκτική επιληψία, 62,4% των ασθενών ήταν ελεύθεροι κρίσεων μετά από χειρουργική επέμβαση.(Jobst and Cascino, 2015). Τα καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με σκλήρυνση ιπποκάμπου και καλοήθεις όγκους. Ωστόσο το ποσοστό των ασθενών με φαρμακοανθεκτική επιληψία που είναι κατάλληλοι για χειρουργική θεραπεία είναι μόλις 5-10% (Engel, 2013). Από αυτούς 40-90% θα καταστούν ελεύθεροι κρίσεων μετά την χειρουργική επέμβαση. Το εύρος των αποτελεσμάτων οφείλεται στην υποκείμενη παθολογία. Ως εκ τούτου, για τους ασθενείς που δεν αποτελούν κατάλληλους υποψηφίους προς χειρουργική επέμβαση, καθώς και για αυτούς που δεν εμφάνισαν τα επιθυμητά αποτελέσματα μετεγχειρητικά, (Wiebe et al., 2001, Sander, 2003, Engel, 2013), η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση καθώς και άλλες νευροτροποποιητικές μέθοδοι όπως η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου.(Engel et al., 2012, Helmstaedter et al., 2008, Helmstaedter et al., 2011)

Επιπλέον, σύμφωνα με μελέτες οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη χειρουργική επέμβαση, σπανίως ανταποκρίνονται μετά σε κάποια φαρμακευτική αγωγή(Beleza, 2009), ενώ και η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου στους ασθενείς αυτούς έχει ποσοστό επιτυχίας μόλις <10%.(Amar et al., 2008)

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (DBS)

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (DBS) βασίζεται στη μετάδοση ενός προκαθορισμένου προγράμματος ηλεκτρικής διέγερσης σε δομές του εγκεφάλου, μέσω της εμφύτευσης ηλεκτροδίων συνδεδεμένων με ηλεκτρική γεννήτρια που τοποθετείται υποδορίως.(Miocinovic et al., 2013)

Σήμερα το DBS εφαρμόζεται κυρίως για κινητικές διαταραχές, όπως η νόσος Parkinson, ο πρωτοπαθής τρόμος και η δυστονία.(Okun et al., 2012) Παράλληλα θετικά είναι τα αποτελέσματα όσον αφορά νευροψυχιατρικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, του εθισμού, της παχυσαρκίας και της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής.(Kwan et al., 2011) Όσον αφορά την επιληψία, η εφαρμογή εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης στον Πρόσθιο Πυρήνα του Θαλάμου (ANT) έχει εγκριθεί στην Ευρώπη, τον Καναδά και την Αυστραλία.(Fisher et al., 2010, Fisher and Velasco, 2014).

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης δεν είναι ακόμα γνωστός(Miocinovic et al., 2013, Mullan et al., 1967). Σύμφωνα με ενδείξεις το DBS πιθανόν να επιδρά στην έκκριση νευροδιαβιβαστών μέσω των συγχρονισμένων ταλαντώσεων που παράγονται(Lee et al., 2005).

Άλλες παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι ο μηχανισμός δράσης είναι πιθανότερο να περιλαμβάνει την τροποποίηση, μέσω της ηλεκτρικής διέγερσης, των παθολογικών νευρωνικών δικτύων(McIntyre et al., 2004). Τέλος το φαινόμενο της περιοχικής καταστροφής κατά την εμφύτευση των ηλεκτροδίων και η επίδραση του στη μείωση της συχνότητας των κρίσεων, παρατηρήθηκε αρχικά σε ασθενείς που εμφάνισαν θετικά αποτελέσματα μετά την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων αλλά πριν την εφαρμογή της διέγερσης. Έκτοτε αποτέλεσε αντικείμενο μεγάλης διαμάχης, με αρκετούς ερευνητές να αμφισβητούν την ύπαρξή του. Σε ορισμένους ωστόσο στόχος η παρουσία του, αλλά και ο σημαντικός του ρόλος, φαίνεται να καταδεικνύεται σε αρκετές μελέτες, όπως θα

αναλύσουμε παρακάτω(Andrade et al., 2006, Lim et al., 2007, Boon et al., 2007, Osorio et al., 2007).Η εφαρμογή της ηλεκτρικής διέγερσης πιθανόν να αναστέλλει τους παθολογικούς, επιληπτογόνους νευρώνες. Εναλλακτικά, η διέγερση δύναται να επιδρά σε απομακρυσμένα νευρωνικά δίκτυα του κεντρικού νευρικού συστήματος.(Nguyen et al., 2000, Leone et al., 2003, Leone et al., 2005) Η εν λόγω διεργασία μπορεί να διενεργείται είτε μέσω ενεργοποίησης ανασταλτικών κυκλωμάτων, είτε μέσω απενεργοποίησης ευδοτικών κυκλωμάτων.(Pollak et al., 2002, Volkmann et al., 2004)

Η επιτυχία του DBS σε αυτές τις νοσολογικές οντότητες σε συνδυασμό με τις τεχνολογικές εξελίξεις, ανέκαμψε το ενδιαφέρον για την εφαρμογή του σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία, με πολλά κέντρα επιληψίας παγκοσμίως να δημοσιεύουν μελέτες με τα αποτελέσματα από τη στόχευση διαφόρων πυρήνων.(Chabardes et al., 2002, Chkhenkeli and Chkhenkeli, 1997, Fisher, 1993, Hodaie et al., 2002, Velasco et al., 2005, Velasco et al., 1995)

Επίσης, ασθενείς που πάσχουν από κροταφική επιληψία, αλλά δεν εμφανίζουν σκλήρυνση του ιππόκαμπου εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών, και ιδιαίτερα στη λεκτική μνήμη επί εκτομής του ογκομετρικά φυσιολογικού αριστερού ιππόκαμπου, και της οπτικοχωρικής μνήμης σε εκτομή του δεξιού(Stroup et al., 2003, Trenerry et al., 1993).

Ασθενείς με αμφοτερόπλευρη έναρξη κρίσεων δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργική εξαίρεση, ενώ επιπλέον, ασθενείς με μεγάλου μεγέθους επιληπτογόνο εστία έχουν λιγότερες πιθανότητες εξάλειψης των κρίσεων μετεγχειρητικά. Μετά την κροταφική λοβεκτομή η πιθανότητα επανεμφάνισης κρίσεων, σε ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν εξάλειψη των κρίσεων, ανέρχεται σε 15%.(Kelemen et al., 2006) Σε μερικούς ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού, είναι απαραίτητη η εμφύτευση ηλεκτροδίων, προκειμένου να καθοριστεί η καταλληλότητα τους ή μη για κροταφική λοβεκτομή,

ελλείπει επαρκών στοιχείων από τις μη επεμβατικές μεθόδους. Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν ιδανικούς υποψηφίους για DBS, χρησιμοποιώντας τα ίδια ηλεκτρόδια για αμφότερους τους σκοπούς, διαγνωστικά και θεραπευτικά.

Η πρώτη εφαρμογή εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης για τη θεραπεία της επιληψίας διενεργήθηκε πιθανώς το 1950, τρία χρόνια μετά την περιγραφή του στερεοτακτικού πλαισίου από τους Spiegel και συν. (Delgado et al., 1952, Heath, 1963). Η λογική όσον αφορά την επιλογή στόχων στις πρώτες μελέτες που διενεργήθηκαν βασιζόταν είτε στη στόχευση δομών που πιστεύεται ότι έχουν ρόλο «θύρας» (gating) στα επιληπτικά δίκτυα, όπως ο θάλαμος ή ο STN, είτε στη στόχευση της επιληπτογόνου εστίας, (ictal onset zone), η οποία μπορεί να επιδρά με την προαγωγή της επιληπτικής κρίσης, όπως στους ασθενείς με MTL επιληψία του έσω κροταφικού λοβού. (Alexander et al., 1986)

Η αποτελεσματικότητα της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης στην επιληψία μελετήθηκε πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του 1960 και τις αρχές της δεκαετίας του 1970. Οι πρώτοι στόχοι που μελετήθηκαν ήταν η παρεγκεφαλίδα (Wright et al., 1984) και ο πρόσθιος πυρήνας του θαλάμου. (Van Buren et al., 1978)

Τα πρώτα ευνοϊκά αποτελέσματα από κλινικές μελέτες, ήταν ο περιορισμός της συχνότητας κρίσεων σε συνδυασμό με χαμηλά ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών. Ωστόσο οι πρώτες αυτές μελέτες δεν ήταν τυχαιοποιημένες, ενώ η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων δεν ήταν πάντοτε σαφής, καθιστώντας την εξαγωγή συμπερασμάτων επισφαλή. Ακολούθως δύο μελέτες που αφορούσαν το DBS στην παρεγκεφαλίδα, με συνολικό αριθμό 17 ασθενών, δεν εμφάνισαν θετικά αποτελέσματα, ανακόπτοντας τον πρότερο ενθουσιασμό. Ωστόσο, η επιτυχία αυτού στην αντιμετώπιση κινητικών διαταραχών καθώς και η εφαρμογή της διέγερσης του πνευμονογαστρικού νεύρου σε 10 ασθενείς με επιληψία, διατήρησαν το ενδιαφέρον, ώστε με τη συμβολή πληθώρας πειραματικών μελετών, να αυξηθεί ιδιαίτερα (Limousin et al., 1995, Mueller et al.,

2010) από τα μέσα της δεκαετίας του 2000 μέχρι σήμερα, περίοδος κατά την οποία δημοσιεύτηκαν και οι περισσότερες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση.(Cooper et al., 1976, Urton et al., 1987, Van Buren et al., 1978) Παρόλα αυτά μόνο μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT) έχει διενεργηθεί μέχρι σήμερα, και αφορά τη διέγερση του πρόσθιου πυρήνα του θαλάμου (ANT).(Jenkins and Tepper, 2011) Ευνοϊκά αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί σε μικρότερες μελέτες από τη διέγερση άλλων στόχων, συμπεριλαμβανομένων πυρήνων του θαλάμου, του υπόκαμπου, και της παρεγκεφαλίδας. Μείζονος σημασίας, πέρα από τον ακριβή μηχανισμό δράσης του DBS, αποτελεί ο λόγος για τον οποίο ορισμένοι ασθενείς ανταποκρίνονται θεαματικά στο DBS, ενώ άλλοι όχι.

Υλικό και Μέθοδος

Διενεργήθηκε έρευνα μέσω του Pubmed και του MEDLINE, για τις κλινικές που μελέτες που αφορούν την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στη θεραπεία της επιληψίας, που είχαν δημοσιευθεί μέχρι 1 Φεβρουαρίου 2019. Ο αλγόριθμος αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκε, και στις δύο βάσεις δεδομένων, ήταν ο ακόλουθος:

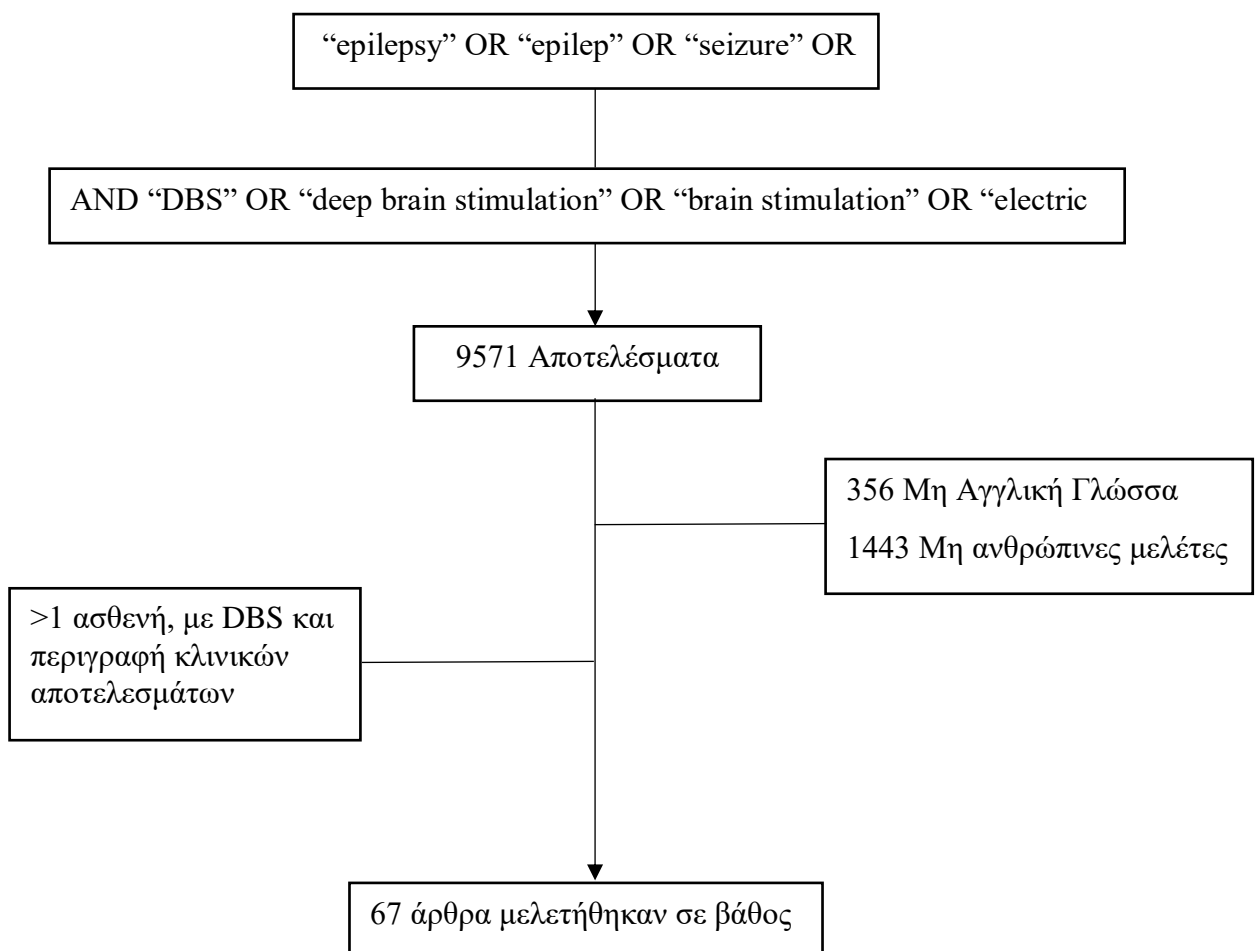
“epilepsy” OR “epilep” OR “seizure” OR “convuls” AND “DBS” OR “deep brain stimulation” OR “brain stimulation” OR “electric stimulation therapy”

Η διαδικασία διερεύνησης των αποτελεσμάτων φαίνεται στο σχεδιάγραμμα 1. Επιλέχθηκαν μελέτες που αφορούσαν τουλάχιστον έναν ασθενή, και ανέλυαν κλινικά αποτελέσματα μετά από εφαρμογή εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης. Μελέτες γραμμένες σε οποιαδήποτε άλλη πέρα της Αγγλικής γλώσσας, καθώς επίσης και μελέτες που αφορούσαν μη κλινικά αποτελέσματα (απεικονιστικά ή ηλεκτρογραφικά ευρήματα κλπ.) εξαιρέθηκαν. Επιπλέον, μελέτες που δεν αφορούσαν ανθρώπους, δεν

συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, αρκετές, ωστόσο, εξ αυτών μελετήθηκαν στα πλαίσια της ολοκληρωμένης περιγραφής της ανατομίας, των συνδέσεων και του ερευνητικού ενδιαφέροντος του εκάστοτε στόχου, και αναφέρονται στα εισαγωγικά μέρη αυτών.

Αφού εξαιρέθηκαν τα άρθρα που δεν πληρούσαν τα κριτήρια που περιεγράφηκαν ανωτέρω, καθώς και διπλότυπα άρθρα, τα εναπομείναντα μελετήθηκαν, αρχικά με βάση τον τίτλο και την περίληψη, και κατόπιν με βάση το πλήρες κείμενο, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η καταλληλότητα τους για την παρούσα μελέτη. Τελικά, επελέγησαν 67 μελέτες, που αναλύθηκαν εις βάθος και παρουσιάζονται, ταξινομημένες ανά στόχο.

Σχεδιάγραμμα 1



Αποτελέσματα

Από τις 67 μελέτες που αναλύθηκαν, οι 19 αφορούσαν το πρόσθιο πυρήνα του θαλάμου (ANT). Ακολούθως, 12 αφορούσαν τον κεντρικό-έσω πυρήνα του θαλάμου (CMT), 15 τον ιππόκαμπο (HIP), 8 τον υποθαλαμικό πυρήνα (STN), και 13 την παρεγκεφαλίδα (CB). Στόχοι που έχουν μελετηθεί σε λιγότερες από δύο κλινικές μελέτες, όπως ο επικλινής πυρήνας (2 μελέτες) ή τα μαστία (1 μελέτη), δεν συμπεριλήφθηκαν στην εν λόγω έρευνα.

Πρόσθιος Πυρήνας του Θαλάμου ANT

Ο (ANT) εντοπίζεται στο πρόσθιο τμήμα του θαλάμου και διαχωρίζεται από τον από τον υπόλοιπο θάλαμο με το έσω μυελώδες πέταλο, που απολήγει σε σχήμα Y. Οι συντεταγμένες του ANT είναι 12 χιλιοστά άνω, 5-6 χιλιοστά έξω και 0-2 χιλιοστά έμπροσθεν του μέσω-συνδεσμικού σημείου, σημείο που αντιστοιχεί στο κέντρο του ANT και ελαφρώς άνωθεν του μαστιο-θαλαμικού δεματίου.(Osorio et al., 2007) Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές αποκλείσεις όσον αφορά τη θέση του πυρήνα,(Hodaie et al., 2002, Lehtimaki et al., 2016) με αποτέλεσμα, η βέλτιστη μέθοδος για την ορθή στόχευση του πυρήνα να βασίζεται στην απευθείας απεικόνιση, με μαγνητική τομογραφία 3 ή και 1,5 Tesla. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη οδός είναι η μετωπιαία διακοιλιακή, καθώς έχει συσχετιστεί με βέλτιστα αποτελέσματα σε ορισμένες μελέτες.(Buentjen et al., 2014, Larson et al., 2008, Mottonen et al., 2016, Sarkar et al., 2014) Το σημείο εισόδου βρίσκεται έμπροσθεν της στεφανιαίας ραφής, 1,5-3 εκατοστά παρά τη μέση γραμμή. Η ορθή τοποθέτηση των ηλεκτροδίων επιβεβαιώνεται με σύντηξη της προεγχειρητικής μαγνητικής τομογραφίας με μετεγχειρητική αξονική ή μαγνητική τομογραφία. (Jiltsova et al., 2016).

Σύμφωνα με τους Schaltenbrand και Wahren, ο ANT αποτελείται από τον πρόσθιο-βασικό πυρήνα του θαλάμου (nucleus anteroprincipalis thalami, AP), το πρόσθιο-ραχιαίο πυρήνα του θαλάμου (nucleus anterodorsalis thalami, AD) και τον πρόσθιο-έσω πυρήνα του θαλάμου (nucleus anteromedialis thalami, AM).(Zakowski, 2017)

Το πρόσθιο τμήμα του θαλάμου αποτελεί το κύριο διαβιβαστικό πυρήνα του πυρήνα του μεταιχμιακού συστήματος. Ο ANT δέχεται προσαγωγές συνδέσεις από τον υποθάλαμο, δια μέσο του μαστιο-θαλαμικού δεματίου (του Vic D'Azyr) και δίνει απαγωγές συνδέσεις προς το ομόπλευρο προσαγωγίο, την έσω μοίρα του μετωπιαίου λοβού, καθώς και τον κροταφικό λοβό.(Chen et al., 2017)

Ο πρόσθιος-βασικός πυρήνας (ή πρόσθιος-κοιλιακός) είναι ο μεγαλύτερος υποπυρήνας και περιέχει μεγαλύτερη συγκέντρωση GABA-εργικών νευρώνων, συγκριτικά με τους υπόλοιπους πυρήνες του θαλάμου. Τα κύρια προσαγωγά ερεθίσματα στον ANT προέρχονται από το υπόθεμα, το προ-υπόθεμα (presubiculum) και το παρά-υπόθεμα (parasubiculum), ενώ μικρότερο ποσοστό ερεθισμάτων προέρχεται από την CA1 περιοχή του ιπποκάμπου. Τα ερεθίσματα αυτά άγονται στον ANT μέσω της ψαλίδας, είτε απευθείας, είτε μέσω των μαστίων, από τα οποία ακολουθούν το μαστιο-θαλαμικό δεμάτιο του Vic D'Azyr. Τα κύρια φλοιικά προσαγωγά ερεθίσματα προέρχονται από το πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου, τον όπισθο-σπληνικό φλοιό, και το κάτω βρεγματικό λόβιο. Ακολούθως, ο ANT προβάλλει στον ιπποκάμπιο σχηματισμό, είτε άμεσα μέσω του προσαγωγίου, είτε έμμεσα μέσω του όπισθο-σπληνικού φλοιού.

Πειραματικές μελέτες δείχνουν πως κάθε υποπυρήνας έχει διαφορετικό μοτίβο συνδεσμικότητας, με αποτέλεσμα να σχηματίζονται 3 διαφορετικά υποσυστήματα που περιλαμβάνουν τον ιππόκαμπο, τα μαστία και το νεοφλοιό. Ο AM είναι ο μόνος

υποπυρήνας που παρουσιάζει εκτενείς, αμοιβαίες, συνδέσεις με τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και το έσω κογχομετωπιαίο φλοιό. Ο AV υποπυρήνας έχει τις εκτενέστερες συνδέσεις με το υπόθεμα και τον όπισθο-σπληνικό φλοιό. Τέλος, ο AD συνδέεται με τα μαστία, το μέτα-υπόθεμα και τον όπισθο-σπληνικό φλοιό. Αρκετές περιοχές, όπως ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου, ο όπισθο-σπληνικός φλοιός, το υπόθεμα, ο έσω πυρήνας των μαστίων, προβάλλουν τόσο στον AV, όσο και στον AM. Όσον αφορά τις εν τω βάθει δομές, ο ANT δέχεται ερεθίσματα από το βασικό-έξω τμήμα του αμυγδαλοειδούς πυρήνα, τον έξω υποθάλαμο, το στέλεχος (pretectum), την έσω ωχρά σφαίρα, καθώς και χολινεργικές συνδέσεις από τον έξω-ραχιαίο καλυπτρικό πυρήνα.(Zakowski, 2017)

Συνοψίζοντας, τρία είναι τα κυριότερα κυκλώματα που διέρχονται από τον ANT και συμμετέχουν στη μετάδοση επιληπτικής δραστηριότητας. Πρώτον, το θάλαμο-φλοιικό σύστημα, μέσω του οποίου η επιληπτική δραστηριότητα από τον κινητικό, κυρίως φλοιό, άγεται στο θάλαμο διαμέσου του κελύφους, τους επικλινούς πυρήνα και της ωχράς σφαίρας (GP). (Gloor et al., 1977, Nauta and Mehler, 1966, Royce, 1983) Το δεύτερο είναι το κύκλωμα του Papez, που ξεκινάει από τον ιπποκάμπιο σχηματισμό, στα μαστία και απολήγει στον θάλαμο, και ολοκληρώνεται επανερχόμενο στον ιππόκαμπο. Τέλος, το κύκλωμα των μαστίων ξεκινά από αυτά, διέρχεται από τον ANT και καταλήγει στο εγκεφαλικό στέλεχος. (Mirski and Ferrendelli, 1984, Mirski and Ferrendelli, 1986, Cowan et al., 1964, Cruce, 1977)

Ως εκ τούτου, η λογική για την εφαρμογή εγκεφαλική διέγερσης του ANT, βασιζόταν στην τροποποίηση του ANT, ως κοινό ενδιάμεσο σταθμό των τριών αυτών κυκλωμάτων, με αποτέλεσμα τη διακοπή της μετάδοσης της επιληπτικής δραστηριότητας.(Lega et al., 2010)

Οι πρώτες έρευνες, με σημαντικότερες αυτές των Mirski και Ferrendelli (Mirski and Ferrendelli, 1984, Mirski and Ferrendelli, 1986, Gloor et al., 1977), σχετικά με το ρόλο του ANT στις επιληπτικές κρίσεις διενεργήθηκαν σε πιθήκους ρέζους και έδειξαν ότι ο πυρήνας συμμετέχει στη γενίκευση των εστιακών φλοιικών κρίσεων (Fisher et al., 1992), αλλά και σε κρίσεις τύπου αφαιρέσεων. Σε μεταγενέστερες μελέτες η ομάδα των Hamani και συν., έδειξε πρώτον ότι απαιτείται αμφοτερόπλευρη διέγερση, και δεύτερον, ότι οι ραδιοσυχνότητες είναι περισσότερο αποτελεσματικές από την ηλεκτρική διέγερση. (Hamani et al., 2004) Τα αποτελέσματα αυτά πιστοποιήθηκαν και σε πιο πρόσφατες μελέτες με κρίσεις επαγόμενες με καϊνικό οξύ. (Handforth et al., 2006, Hodaie et al., 2002)

Ακολούθως, πολλαπλές μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι υψίσυχη διέγερση του ANT αμφοτερόπλευρα, ή ακόμα και απλή βλάβη του ANT, περιορίζει σημαντικά τη συχνότητα των κρίσεων. (Kerrigan et al., 2004, Khan et al., 2009, Lee et al., 2012) Σε μια εξ αυτών των μελετών μελετήθηκαν ποντίκια που υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη διέγερση του ANT, κατόπιν πρόκλησης εστιακών κινητικών σπασμών με καϊνικό οξύ. Κλινικά, υπήρξε σημαντική ανταπόκριση, με ελάττωση στη συχνότητα γενικευμένων κρίσεων, παρά την διατήρηση παθολογικής δραστηριότητας στον κινητικό φλοιό στις καταγραφές του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος. (Lee et al., 2012) Σε άλλη μελέτη υψίσυχη διέγερση του ANT προκάλεσε μείωση του γλουταμικού και αύξηση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στον ομόπλευρο υπόκαμπο, σε ποντίκια με κρίσεις επαγόμενες με καϊνικό οξύ. (Molnar et al., 2006) Συνολικά τα αποτελέσματα των μελετών αυτών συνηγορούν για πιθανό ευοδοτικό ρόλο του ANT στη ενίσχυση, τη μετάδοση και το συγχρονισμό της επιληπτικής δραστηριότητας. Αυτό υποδηλώνει ότι η διέγερση του ANT δύναται να επαναφέρει

την ισορροπία μεταξύ διεγερτικής και ανασταλτικής νευρο-μετάδοσης στο φλοιό.(Bittencourt et al., 2010) Επιπλέον, σε πειραματικές μελέτες με ταυτόχρονη καταγραφή ΗΕΓ και λειτουργικής MRI κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων, σε ασθενείς με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία, κατέδειξε αιμοδυναμικές αλλαγές στον ANT, γεγονός που υποδεικνύει πιθανό ρόλο στη μετάδοση και γενίκευση των επιληπτικών κρίσεων.(Krishna et al., 2016)

Στη μελέτη τους που δημοσιεύτηκε το 2017 οι Gibson και συν.(Gibson et al., 2016), διερευνούν ενδελεχώς τα κυκλώματα στα οποία εμπλέκεται ο ANT. Οι χοίροι της μελέτης υποβλήθηκαν σε εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του ANT, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες παράμετροι με τη μελέτη SANTE (5V 145Hz 90μsec), και μελετήθηκαν με λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI). Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι σε διέγερση του ANT, εμφανίζεται ισχυρή ενεργοποίηση των ομόπλευρων δομών του κυκλώματος του Papez, συμπεριλαμβανομένων του ενδορινικού φλοιού, του ιπποκάμπου, της παραιπποκάμπειας έλικας, του προσαγωγίου και της κάτω κροταφικής έλικας. Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με τα αποτελέσματα της μελέτης SANTE, στην οποία οι ασθενείς με κρίσεις που άρχονται από τον κροταφικό λοβό εμφάνιζαν το μεγαλύτερο ποσοστό απόκρισης (76%) και θα αναλυθούν παρακάτω. Παράλληλα, παρατηρήθηκε ενεργοποίηση και άλλων περιοχών, όπως η νήσος του Reil, του προμετωπιαίου, προκινητικού, κινητικού και σωματοαισθητικού φλοιού. Επιπλέον, υποφλοιώδεις δομές, όπως ο επικλινής πυρήνας, το κέλυφος, και η έξω ηνία εμφάνισαν ενεργοποίηση. Τα αποτελέσματα αυτά, έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς καταδεικνύουν ότι ασθενείς με κρίσεις του μετωπιαίου ή άλλου λοβού πέραν του κροταφικού θα μπορούσαν επίσης να επωφεληθούν από το DBS του ANT. Ωστόσο τα αποτελέσματα αυτών των ασθενών στη μελέτη SANTE δεν ήταν τόσο αισιόδοξα (59% και 68%), όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια.

Η ομάδα των Valentin και συν, από το King's College, έχοντας μελετήσει αρκετά τον ANT, υποστηρίζουν ότι κατά την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση, διεγείρεται κυρίως ο πρόσθιος-βασικός πυρήνας. (Valentin et al., 2013, Valentin et al., 2017) Η θεωρία αυτή βασίζεται στο ότι, πρώτων, ο εν λόγω πυρήνας καλύπτει το μεγαλύτερο μέρος, από τα μόλις 6 χιλιοστά που καταλαμβάνει το σύμπλεγμα του ANT. Δεύτερον, λόγω της πορείας που ακολουθούν των ηλεκτροδίων κατά την τοποθέτησή τους. Τρίτον, ότι ο πρόσθιος-ραχιαίος πυρήνας είναι αρκετά μικρός, και τέταρτον, ότι για να στοχευθεί ο πρόσθιος-έσω πυρήνας απαιτείται σημείο εισόδου, χαμηλότερα από το σημείο Kocher, καθώς κείται χαμηλότερα του πρόσθιο-βασικού.

Κλινικές Μελέτες

Πίνακας 1. Κλινικές Μελέτες ANT

Συγγραφέας	Έτος	Ασθενείς	Τύπος Κρίσεων	Στόχος	Αποτελέσματα
Upton	1987	6	Σύνθετοι Εστιακοί	ANT Αμφοτερόπλευρα	4/6 (66,6%) Σημαντική ελάττωση στη συχνότητα
Hodaie	2002	5	3 Πρωτοπαθώς γενικευμένοι 2 Σύνθετοι εστιακοί, δευτεροπαθώς γενικευμένοι	ANT Αμφοτερόπλευρα	5/6 ασθενείς μείωση κατά 55% (24%-89%)
Kerrigan	2004	5	Σύνθετοι Εστιακοί, δευτεροπαθώς γενικευμένοι	ANT Αμφοτερόπλευρα	5/5 ασθενείς 50% (57% to 98%)
Lee	2006	3	Σύνθετοι εστιακοί	ANT Αμφοτερόπλευρα	3/3 μείωση 75,4% (50%-91%)
Andrade	2006	6	3 Γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί,	ANT Αμφοτερόπλευρα	5/6 (83%) >50%

			3 Πολυεστιακούς, δευτεροπαθώς γενικευμένους		
Osorio	2007	4	Σύνθετοι Εστιακοί	ANT Αμφοτερόπλευρα	75,6% (53%-92%)
Lim	2007	4	1 Πρωτοπαθώς γενικευμένους 3 Εστιακούς δευτεροπαθώς γενικευμένους	ANT Αμφοτερόπλευρα	49% (35-76%)
Andrade	2009	2	1 Σύνθετους εστιακούς, δευτεροπαθώς γενικευμένοι 1 πρωτοπαθώς γενικευμένους	ANT Αμφοτερόπλευρα	98%, 66%
Fisher	2010	110	Απλοί εστιακοί 74 (67.3%) Σύνθετοι εστιακοί 102(92.7%) Εστιακοί, δευτεροπαθώς γενικευμένοι, 85(77.3%) Γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί 5(4.5%)	ANT Αμφοτερόπλευρα	40% (ON) vs 15% (OFF) MDSR 56% Στα 2 έτη
Lee	2012	15	8 Σύνθετοι εστιακοί 6 Γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί 1 Απλοί εστιακοί	ANT Αμφοτερόπλευρα	15/15 μείωση 70,4%
Oh	2012	9	Εστιακούς, δευτεροπαθώς γενικευμένους	ANT Αμφοτερόπλευρα	57,9% (36%-90%), σε 7/9 >50%
Van Gompel	2015	2	Σύνθετοι εστιακοί, δευτεροπαθώς γενικευμένοι	ANT Αμφοτερόπλευρα	Μείωση κατά 80% και 53%
Salanova	2015	83	Σύνθετους εστιακούς με και χωρίς γενίκευση	ANT Αμφοτερόπλευρα	69% μείωση
Piacentino	2015	6	Σύνθετους εστιακούς με και χωρίς γενίκευση	ANT Αμφοτερόπλευρα	3/5 >50% μείωση (1 θάνατος)
Lehtimaki	2016	15	Σύνθετους εστιακούς με και χωρίς γενίκευση	ANT Αμφοτερόπλευρα	10/15(67%) μείωση >50%
Krishna	2016	16	15 σύνθετους εστιακούς, 11 δευτεροπαθή γενίκευση 1 πρωτοπαθώς γενικευμένους	ANT Αμφοτερόπλευρα	11/16 (68,75%) μείωση >50%
Franco,	2016	2	Σύνθετους εστιακούς	ANT	61% και 75% μείωση

			με και χωρίς γενίκευση	Αμφοτερόπλευρα	
Valentin,	2017	1	Εστιακές επιληπτικές	ANT Αμφοτερόπλευρα	>60% μείωση
Kim	2017	29	28 σύνθετους εστιακούς, 1 Lennox-Gestaut	ANT Αμφοτερόπλευρα	71,3% μείωση

Οι Upton και συν., που δημοσίευσαν την πρώτη μελέτη πάνω στην εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του ANT το 1987(Upton et al., 1987), στηρίχθηκαν στην υπόθεση ότι η εν λόγω διέγερση δύναται να προκαλέσει καταστολή της παθολογικής νευρωνικής δραστηριότητας εντός του μεταιχμιακού συστήματος. Ως εκ τούτου θα προκληθεί αναστολή της μετάδοσης της επιληπτικής δραστηριότητας σε ασθενείς με σύνθετους εστιακούς σπασμούς. Η μελέτη περιλάμβανε 6 ασθενείς με σύνθετους εστιακούς σπασμούς, ανθεκτικούς στην φαρμακευτική αγωγή. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη εμφύτευση ηλεκτροδίων στον ANT και παρακολούθηθηκαν για διάστημα τριών ετών. 4 από τους 6 ασθενείς εμφάνισαν σημαντική ελάττωση της συχνότητας των κρίσεων, με τον ένα ασθενή να εμφανίζει πλήρη εξάλειψη αυτών.

Ακολούθως, οι Hodaie και συν. περιέγραψαν 5 ασθενείς, 2 με γενικευμένους τόνικο-κλονικούς και 3 με σύνθετους εστιακούς, δευτεροπαθώς γενικευμένους σπασμούς(Hodaie et al., 2002). Οι ασθενείς εμφάνισαν σημαντική ελάττωση στη συχνότητα των κρίσεων, της τάξεως του 54%, κατά μέσο όρο, μετά από παρακολούθηση διάρκειας 15 μηνών. Οι ασθενείς με τους εστιακής έναρξης σπασμούς είχαν καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης (52%, 89% και 75%, έναντι 33% και 24%). Αυτό που τονίζεται στη συγκεκριμένη μελέτη, για πρώτη φορά όσον αφορά τον ANT, είναι η μη σημαντική διαφορά στη συχνότητα κρίσεων μεταξύ της ON και OFF περιόδου, καταδεικνύοντας τη σημασία της εμφύτευσης των ηλεκτροδίων και της πιθανής μικρο-βλάβης που από μόνη της προκαλεί.

Η επόμενη μελέτη που δημοσιεύτηκε, από τους Kerrigan και συν. το 2004(Kerrigan et al., 2004) περιέγραφε 5 ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία που υποβλήθηκαν σε DBS του ANT αμφοτερόπλευρα. Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν σύνθετους εστιακούς σπασμούς, με 4 να εμφανίζουν και δευτεροπαθώς γενικευμένους. 4 από τους 5 ασθενείς εμφάνισαν σημαντική βελτίωση μετά την εφαρμογή της διέγερσης. Συγκεκριμένα οι συγγραφείς αναφέρουν βέλτιστη ανταπόκριση όσον αφορά τις δευτεροπαθώς γενικευμένες τόνικο-κλονικές κρίσεις, και τις σύνθετες εστιακές που σχετίζονταν με πτώσεις. Σε αντίθεση, ωστόσο, με προηγούμενες μελέτες η βελτίωση φαίνεται να αφορά κυρίως στη βαρύτητα των επιληπτικών κρίσεων και όχι στη συχνότητα, πλην ενός ασθενούς. Οι συγγραφείς, θεώρησαν τον ANT ως ιδανικό στόχο για τη μελέτη τους, στηριζόμενοι αφενός στα αποτελέσματα των προηγούμενων μελετών, αλλά κυρίως στο γεγονός ότι παρά το κεντρικό ρόλο του στη μετάδοση των επιληπτικών κρίσεων, εμφανίζει μικρό μέγεθος, που τον καθιστά εξαιρετικά ευαίσθητο σε τροποποίηση μέσω διέγερσης.

Οι Andrade και συν., από το Πανεπιστήμιο του Τορόντο, δημοσίευσαν την πρώτη τους μελέτη όσον αφορά την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του ANT το 2006(Andrade et al., 2006). Στη μελέτη αυτή περιγράφεται η μακροχρόνια παρακολούθηση, διάρκειας πέντε ετών, έξι ασθενών με εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον ANT, καθώς και 2 στον CM που αναλύονται στην αντίστοιχη ενότητα. Οι 3 ασθενείς έπασχαν από γενικευμένους τόνικο-κλονικούς σπασμούς και οι άλλοι 3 από πολυεστιακούς, δευτεροπαθώς γενικευμένους. 5 εκ των 6 ασθενών εμφάνισαν μείωση του αριθμού των κρίσεων μεγαλύτερη από 50%, μολονότι σε δύο εξ αυτών το αποτέλεσμα εμφανίστηκε μετά από πάροδο 5 ετών. Οι συγγραφείς δεν παρατήρησαν σημαντική διαφοροποίηση στα αποτελέσματα μεταξύ ασθενών με διαφορετικό τύπο επιληψίας. Κλινική βελτίωση παρατηρήθηκε και σε αυτή τη μελέτη ήδη πριν από την έναρξη της διέγερσης, γεγονός

που καταδεικνύει για πρώτη φορά, όσον αφορά τον ANT, την ύπαρξη κάποιου αποτελέσματος λόγω μικρο-θαλαμοτομής κατά την εμφύτευση των ηλεκτροδίων.

Η ίδια ομάδα το 2009 μελέτησε την εφαρμογή της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης του ANT, αποκλειστικά σε ασθενείς με σύνδρομο Dravet(Andrade et al., 2010). Το σύνδρομο αυτό αφορά μια γενετικά καθορισμένη, βαριά μορφή επιληψίας που συνδυάζεται με αταξία και έκπτωση των νοητικών λειτουργιών. Οι κρίσεις του συνδρόμου χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερη ανθεκτικότητα στη φαρμακευτική αγωγή. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν δύο ασθενείς, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για δύο έτη. Ο πρώτος ασθενής, ηλικίας 19 ετών, που εμφάνιζε εστιακούς, δευτεροπαθώς γενικευμένους σπασμούς, είχε σημαντική βελτίωση των κρίσεων, με μείωση της συχνότητας αυτών κατά 98%. Αντίθετα, ο δεύτερος ασθενής (34 ετών), που έπασχε από πρωτοπαθώς γενικευμένους σπασμούς δεν εμφάνισε τόσο υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης (66%), ενώ επιπλέον η δράση της διέγερσης δεν εμφανίστηκε αμέσως, όπως στον πρώτο ασθενή, αλλά σταδιακά. Οι συγγραφείς υπογραμμίζουν ωστόσο, ότι η ηλικία έναρξης της εφαρμογής της διέγερσης ενδεχομένως παίζει κάποιο ρόλο στους ασθενείς αυτούς, όπως επίσης και ο τύπος των κρίσεων.

Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2006, οι Lee και συν, συμπεριέλαβαν συνολικά 6 ασθενείς, σε 3 από τους οποίους εφάρμοσαν εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον ANT(Lee et al., 2006). Οι δυο από τους ασθενείς αυτούς εμφάνιζαν αμφοτερόπλευρη μετωπιαία επιληψία, ενώ ο τρίτος εμφάνιζε πολυεστιακής έναρξης σπασμούς. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν βελτίωση όχι μόνο όσον αφορά τη συχνότητα, όπου η ελάττωση ήταν της τάξης του 75.4%, αλλά και τη βαρύτητα των κρίσεων. Δεν περιεγράφηκαν επιπλοκές, πλην μιας ήπιας λοίμωξης αναπνευστικού σε έναν ασθενή.

Εν συνεχεία, η ίδια ομάδα, το 2012, περιέγραψε 15 ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία, που υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση ηλεκτροδίων στον ΑΝΤ.(Lee et al., 2012) Οι 8 ασθενείς έπασχαν από σύνθετες εστιακές κρίσεις, οι 6 με γενικευμένους τόνικο-κλονικούς σπασμούς και ένας ασθενής εμφάνιζε απλές εστιακές, κινητικού τύπου. Με μέσο χρόνο μετεγχειρητικής παρακολούθησης τους 27 μήνες, η μέση μείωση στην συχνότητα των κρίσεων ήταν 70,4%, με δύο ασθενείς να εμφανίζουν σχεδόν εξάλειψη των κρίσεων.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς, τα βασικά πλεονεκτήματα της στόχευσης του ΑΝΤ είναι:

Πρώτον, ότι αποτελεί σαφώς περιγεγραμμένη δομή, σχετικά μεγάλου μεγέθους, ώστε να αποτελεί εύκολο στόχο για στερεοτακτική προσέγγιση. Δεύτερον, οι δομές από τις οποίες διέρχονται τα ηλεκτρόδια είναι χαρακτηριστικές όσον αφορά τις μικροηλεκτρικές καταγραφές. Τρίτον, ο συγχρονισμός και αποσυγχρονισμός στο ΗΕΓ είναι τυπικός τόσο για τη χαμηλή όσο και για την υψίσυχνη διέγερση. Τέταρτον, υπάρχει η πιθανότητα ταυτόχρονης διέγερσης και του ραχιαίου-έσω πυρήνα (nucleus dorsomedialis), που επίσης εμπλέκεται στα κυκλώματα μετάδοσης της κρίσης. Τέλος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη διέγερση είναι σπάνιες και ήπιας βαρύτητας.

4 ασθενείς, 1 με πρωτοπαθώς γενικευμένους σπασμούς και 3 με εστιακούς, δευτεροπαθώς γενικευμένους σπασμούς, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη του Lim και συν. το 2007, και παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο για 43.8 μήνες(Lim et al., 2007). Οι ασθενείς εμφάνισαν ελάττωση στη συχνότητα των κρίσεων κατά 49% (35-76%). Ο ασθενής με την πρωτοπαθώς γενικευμένη επιληψία εμφάνισε το χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης, 35%. Οι συγγραφείς υπογραμμίζουν, ότι η μείωση της από την απλή εμφύτευση των ηλεκτροδίων ήταν 67% (44-94%), γεγονός που καταδεικνύει ξανά τη σημασία της μικρο-θαλαμοτομής, η οποία στην παρούσα μελέτη ήταν και αρκετά

ισχυρή. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ένας ασθενής εμφάνισε μικρή ενδοκρανιακή αιμορραγία του μετωπιαίου λοβού, και ένας άλλος διάβρωση του δέρματος.

Οι 4 ασθενείς των Osorio και συν., έπασχαν από σύνθετους εστιακούς σπασμούς αμφικροταφικής έναρξης, με τρεις να εμφανίζουν και δευτεροπαθή γενίκευση(Osorio et al., 2007). Η μέση ελάττωση στη συχνότητα των κρίσεων ήταν 75,6% (53%-92%).

Οι Oh και συν το 2012 συμπεριέλαβαν 9 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του ANT αμφοτερόπλευρα και παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον ένα έτος μετεγχειρητικά(Oh et al., 2012). Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από σύνθετους εστιακούς σπασμούς δευτεροπαθώς γενικευμένους. Η μέση μείωση στη συχνότητα των κρίσεων ήταν 57,9%, με 7 ασθενείς να εμφανίζουν μείωση μεγαλύτερη του 50%.

Οι 6 ασθενείς της μελέτης των Piacentino και συν, η οποία δημοσιεύτηκε το 2015, έπασχαν από σύνθετους εστιακούς σπασμούς, με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση(Piacentino et al., 2015). Η βελτίωση στη συχνότητα των κρίσεων ήταν μεγαλύτερη του 50%, στους ασθενείς, οι οποίοι εμφάνιζαν κρίσεις σχετιζόμενες με το μεταιχμιακό σύστημα, ανεξαρτήτως της ύπαρξης ή μη δευτεροπαθούς γενίκευσης. Στην προκειμένη μελέτη, οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν βλάβες σε εν τω βάθει δομές του κροταφικού ή/και του μετωπιαίου λοβού. Αντίθετα, ασθενείς με βλάβες που εντοπίζονταν εκτός του εν λόγω συστήματος, δεν είχαν ιδιαίτερα αποτελέσματα.

Οι Van Gompel και συν το 2015, περιέγραψαν δύο ασθενείς που υποβλήθηκαν σε DBS του ANT, τα ηλεκτρόδια των οποίων τοποθετήθηκαν μέσω νέας πορείας(Van Gompel et al., 2015). Αμφότεροι οι ασθενείς, παρουσίαζαν σύνθετες εστιακές κρίσεις, δευτεροπαθώς γενικευμένες, αρχόμενες από τους κροταφικούς λοβούς αμφοτερόπλευρα. Μετά από 2 έτη παρακολούθησης και οι δύο ασθενείς εμφανίζουν

ελάττωση στη συχνότητα των κρίσεων, μεγαλύτερη από 50%, 53% και 80%. Ωστόσο, και σε αυτή τη μελέτη υπογραμμίζεται η σημασία της περιοχικής μικρο-βλάβης από τη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων, η οποία προκάλεσε και στους δύο ασθενείς, σημαντική ελάττωση των κρίσεων.

Το 2016, οι Franco και συν.(Franco et al., 2016) δημοσίευσαν την πρώτη μελέτη εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης σε ασθενείς με υποφλοιώδη ταινιωτή ετεροτοπία (subcortical band heterotopia), μια διαταραχή νευρωνικής μετανάστευσης, που μπορεί να προκαλέσει φαρμακοανθεκτικές επιληπτικές κρίσεις, ενώ ούτε η χειρουργική θεραπεία δεν έχει δείξει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Στην μελέτη περιγράφονται δύο ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση ηλεκτροδίων στον ANT και παρακολούθησαν για 18 μήνες. Αμφότεροι οι ασθενείς, εμφάνισαν ελάττωση στη συχνότητα των κρίσεων πάνω από 50%. Οι ασθενείς μετεγχειρητικά εμφάνισαν καταθλιπτική συνδρομή, η οποία ωστόσο αντιμετωπίστηκε εύκολα με φαρμακευτική αγωγή.

Στην αναδρομική μελέτη των Krishna και συν. που δημοσιεύτηκε το 2016 μελετήθηκαν 16 ασθενείς με DBS του ANT και τουλάχιστον ένα έτος μετεγχειρητικής παρακολούθησης(Krishna et al., 2016). Εξ αυτών οι 15 έπασχαν από σύνθετους εστιακούς σπασμούς, 11 με δευτεροπαθή γενίκευση και 1 από πρωτοπαθώς γενικευμένους σπασμούς. Συνολικά 11 ασθενείς εμφάνισαν μείωση της συχνότητας των κρίσεων μεγαλύτερη από 50%. Ιδιαίτερης μνείας χρήζει και εδώ το φαινόμενο μικρο-βλάβης, καθώς παρατηρήθηκε σε 9 εκ των ασθενών, με τον έναν μάλιστα να εμφανίζει αποτελέσματα αποκλειστικά από την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων (OFF περίοδος) ακόμα και 36 μήνες μετεγχειρητικά. Επιπροσθέτως οι συγγραφείς υπογράμμισαν, πως το πρόσθιο-κοιλιακό τμήμα του ANT, ούτω βρίσκεται σε μεγάλη

εγγύτητα με το μαστιο-θαλαμικό δεμάτιο, αποτελεί το βέλτιστο στόχο, όπως παρατηρήθηκε στους ασθενείς με τα καλύτερα αποτελέσματα.

Ένα χρόνο αργότερα, οι Kim και συν. περιέγραψαν τα αποτελέσματα 29 ασθενών με φαρμακοανθεκτική επιληψία, με μέσο χρόνο παρακολούθησης 74,9 μήνες (Kim et al., 2017a). Οι 28 ασθενείς εμφάνιζαν σύνθετους εστιακούς σπασμούς, με 20 εξ αυτών να εμφανίζουν και δευτεροπαθή γενίκευση, ενώ 1 εμφάνιζε πρωτοπαθώς γενικευμένες κρίσεις στα πλαίσια συνδρόμου Lennox-Gestaut. Από τους ασθενείς με εστιακή έναρξη των κρίσεων, 8 έπασχαν από επιληψία μετωπιαίου λοβού, 9 με κροταφική αμφοτερόπλευρης έναρξης και 11 με πολυεστιακή έναρξη. Η μέση ελάττωση συχνότητας κρίσεων κατά το πρώτο έτος ήταν 71,3% και συνολικά κυμαινόταν μεταξύ 61.8% και 80%. Συνολικά μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση 11 ετών, η μέση ελάττωση στη συχνότητα κρίσεων ήταν 70%. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, 4 από τους ασθενείς (13,8%) εμφάνισαν πλήρη εξάλειψη των κρίσεων για διάστημα τουλάχιστον ενός έτους. Ένας ασθενής δεν συμπεριλήφθηκε στην έρευνα λόγω λοίμωξης, και αφαίρεσης των ηλεκτροδίων, ενώ από τους 29 συμμετέχοντες, ένας εμφάνισε ενδοκρανιακή αιμορραγία και σε δύο παρατηρήθηκε δυσλειτουργία των ηλεκτροδίων. 3 από τα 58 τοποθετημένα ηλεκτρόδια χρειάστηκαν επανατοποθέτηση για ακριβέστερη στόχευση και βελτίωση του κλινικού αποτελέσματος. Όσον αφορά την εστία έναρξης των επιληπτικών κρίσεων, και σε αυτή τη μελέτη οι ασθενείς με κρίσεις του κροταφικού λοβού είχαν την υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης (71,5% το πρώτο χρόνο, 70% μετά από 7 έτη), ωστόσο οι ασθενείς με μετωπιαίας έναρξης επιληψία είχαν καλύτερα αποτελέσματα (74.1% και 83,9%, μετά από 1 και 10 έτη αντίστοιχα).

Η ομάδα του Lehtimäki το 2016 μελέτησε 15 ασθενείς με σύνθετες εστιακές κρίσεις με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση με ποικίλης εντόπισης εστιακή έναρξη (Lehtimäki et al., 2016). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση ηλεκτροδίων

αμφοτερόπλευρα. Η μέση διάρκεια διέγερσης ήταν 18,3 μήνες και παρατηρήθηκε ανταπόκριση στη διέγερση σε 10 από τους 15 συμμετέχοντες (67%), με ελάττωση των κρίσεων κατά 50% τουλάχιστον. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι δεν υπήρξε διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων ανάλογα με την εστία έναρξης των επιληπτικών κρίσεων. Στους ασθενείς αυτού μελετήθηκε ενδελεχώς η θέση των ηλεκτροδίων και συσχετίστηκε με τα κλινικά αποτελέσματα. Οι συγγραφείς κατέληξαν πως ακόμα και μικρές διαφοροποιήσεις στη θέση αυτών ενδεχομένως να παίζει σημαντικό ρόλο στα αποτελέσματα, ιδίως όσον αφορά τον προσθιοπίσθιο άξονα.

Οι Valentin και συν. το 2017 περιλάμβανε έναν ασθενή που υποβλήθηκε σε DBS του ANT αμφοτερόπλευρα (Valentin et al., 2017). Ο ασθενής έπασχε από εστιακές επιληπτικές κρίσεις η συχνότητα των οποίων βελτιώθηκε κατά >60%, σε μετεγχειρητική παρακολούθηση 6 μηνών.

Η μοναδική διπλή τυφλή, πολυκεντρική, μελέτη όσον αφορά την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση είναι η μελέτη SANTE, τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύτηκαν το 2010 (Fisher et al., 2010). Στη μελέτη συμμετείχαν ενήλικες ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία και μέση συχνότητα κρίσεων 19,5 μηνιαίως, που εμφάνιζαν εστιακές κρίσεις, με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση. Οι 110 ασθενείς υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση ηλεκτροδίων στον ANT, με τους 55 να υφίστανται διέγερση και τους άλλους 55 όχι για διάστημα τριών μηνών. Κατόπιν, η διέγερση ενεργοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς. Στο τέλος της τυφλής φάσης η ομάδα που υπέστη διέγερση, εμφάνισε ελάττωση της συχνότητας των κρίσεων κατά 29% μεγαλύτερη από την χωρίς διέγερση ομάδα. Τα ποσοστά μείωσης κρίσεων για τις δύο ομάδες ήταν 40,4% και 14,5% αντίστοιχα. Επισημαίνεται ότι οι σύνθετοι εστιακοί και γενικότερα, οι «πιο σοβαρές» μορφές κρίσεων περιορίστηκαν σημαντικά.

Μετά από παρακολούθηση 2 ετών, 54% των ασθενών εμφάνιζε τουλάχιστον 50% ελάττωση των κρίσεων, με 14 ασθενείς να είναι ελεύθεροι κρίσεων για διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών. Επιπροσθέτως, η μέση μείωση των κρίσεων ήταν της τάξης του 56%. 5 ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της μελέτης, από αιτίες που δεν σχετίζονταν με την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων ή τη διαδικασία της εγκεφαλικής διέγερσης. Δύο ασθενείς εμφάνισαν, κρίσεις σχετιζόμενες με τη διέγερση, οι οποίες ωστόσο ήταν περιοδικές. Οι ασθενείς της ομάδας που δέχτηκε τη διέγερση ανέφεραν υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης και διαταραχών μνήμης, ενώ δεν υπήρξε διαφορά όσον αφορά τις νοητικές λειτουργίες και τη διάθεση. Επιπλέον, 18,2% των συμμετεχόντων εμφάνισαν παραισθησίες, όλοι κατά των πρώτο μήνα, 10,9% πόνο στο σημείο εισόδου των ηλεκτροδίων, που επίσης υποχώρησε, και 9,1% λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος. 8,2% των ηλεκτροδίων τοποθετήθηκαν αρχικά εκτός του ANT και χρειάστηκαν επανατοποθέτηση. Φαινόμενο μικρο-βλάβης παρατηρήθηκε και σε αυτή τη μελέτη, ωστόσο η παρουσία του δεν μπορεί να δικαιολογήσει την διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, ούτε την σταδιακή βελτίωση των αποτελεσμάτων με την πάροδο του χρόνου.

Η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης SANTE δημοσιεύτηκε το 2015 από τους Salanova και συν.(Salanova et al., 2015) Η εν λόγω μελέτη άρχισε τις καταγραφές της 13 μήνες μετά την εμφύτευση των ηλεκτροδίων, χωρίς να επηρεαστούν οι παράμετροι διέγερσης που είχαν οριστεί από την αρχική μελέτη. Μετά από 5 έτη παρακολούθησης, διαπιστώθηκε μείωση της τάξης του 69% στη συχνότητα των κρίσεων, με 16% των ασθενών να είναι ελεύθεροι κρίσεων για τουλάχιστον 6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες επιπλοκές.

Κεντρικός-Εσω Πυρήνας Θαλάμου CMT

Ο όρος κεντρικό-έσω πυρήνας του θαλάμου προέρχεται από το Γαλλικό όρο «Centre Median de Luys», που προέκυψε από τα ανατομικά ευρήματα του Jules Bernard Luys.(Plyas et al., 2019)

Ως κεντρικό-έσω πυρήνας του θαλάμου (CMT, Centro-Median Thalamic Nucleus) ορίζεται το σύμπλεγμα του κεντρικό-έσω και του παραδεσμιδικού πυρήνα (Parafascicular Nucleus, Pf), και ανήκει στην ομάδα των ενδοπετάλιων (intralaminar) πυρήνων του θαλάμου, κείμενος στο ουραίο τμήμα αυτών. Το σύμπλεγμα CM-Pf έχει σφαιροειδές σχήμα με περίπου 1 εκατοστό διάμετρο, και ως εκ τούτου αποτελεί το μεγαλύτερο από τους ενδοπετάλιους πυρήνες του θαλάμου, ενώ οι συνδέσεις του ακολουθούν το τυπικό πρότυπο των πυρήνων του θαλάμου. Λειτουργικά ο CM συμμετέχει στον αισθητικοκινητικό συντονισμό, τις γνωστικές λειτουργίες (προσοχή, εγρήγορση κλπ.) και την επεξεργασία του πόνου. Επιπλέον, αποτελεί μέρος του ανιόντος δικτυωτού συστήματος (ascending reticular activating system ARAS), έχοντας βασικό ρόλο στη διατήρηση της εγρήγορσης και στη φλοιική ευερεθιστότητα. Σε χρώση κατά Nissl, ο CM ξεχωρίζει από τον εσωτερικός αυτού ευρισκόμενου Pf, καθώς έχει χαμηλότερη πυκνότητα, με αποτέλεσμα να απεικονίζεται πιο ανοιχτόχρωμος.(Sidibe et al., 2002)

Σύμφωνα με τον Jones το σύμπλεγμα αυτό αποτελεί «τα ξεχασμένα στοιχεία ενός σπουδαίου κυκλώματος που συνδέει μεταξύ τους τμήματα του εγκεφαλικού φλοιού, διαμέσου των βασικών γαγγλίων».(Plyas et al., 2019) Ο J. Luys διαχώρισε των CM σε παρβοκυτταρική και μαγκνοκυτταρική περιοχή.(Pearce, 2001, Rioch, 1931) Πλέον, ο παρβοκυτταρικός κατά Luys πυρήνας θεωρείται από τους περισσότερους συγγραφείς ως ο καθαυτός CM πυρήνας, ενώ το μαγκνοκυτταρικό τμήμα αντιστοιχεί στον κεντρικό έξω πυρήνα ή στο έξω τμήμα του Pf.(Hirai and Jones, 1989, Pearce, 2001, Weigel and Krauss, 2004)

Το σύμπλεγμα CM-Pf περικυκλώνεται από ήνιο-μεσοσκελιαίες ίνες.(Hirai and Jones, 1989, Pearce, 2001) Όπως και με άλλους ενδοπετάλιους πυρήνες, ο CM δέχεται πολλαπλές συνδέσεις από φλοιικές περιοχές και υποφλοιώδεις δομές, και συνδέεται αμφίδρομα με τη γενικευμένη περιοχή του δικτυωτού πυρήνα του θαλάμου.(Weigel and Krauss, 2004)

Οι συνδέσεις του συμπλέγματος CM-Pf έχουν περιγραφεί εξαιρετικά αναλυτικά από τους Sadikot και Rymar.(Sadikot and Rymar, 2009) Ο CM σχετίζεται στενά με τα βασικά γάγγλια, και κυρίως το ραχιαίο τμήμα του ραβδωτού σώματος. Μάλιστα, το σύμπλεγμα CM-Pf αποτελεί την κύρια πηγή άμεσων προσαγωγών συνδέσεων σε αυτό. Πιο συγκεκριμένα, ο CM παρέχει προσαγωγή ερεθίσματα στο ουραίο όπισθο-συνδεδσμικό κέλυφος, που αποτελεί το αισθητικοκινητικό τμήμα αυτού, και το ραχιαίο-πλάγιο χείλος του κεφαλικού τμήματος του κερκοφόρου πυρήνα και του κελύφους.(Nanda et al., 2009, Parent and Parent, 2005) Επιπλέον, ο CM δέχεται προσαγωγές ίνες από το αισθητικοκινητικό τμήμα της έσω ωχράς σφαίρας.(Sidibe and Smith, 1996)

Συμπερασματικά, ο CM φαίνεται να αποτελεί τμήμα ενός κλειστού θάλαμο-ραβδωτού κυκλώματος:

«CM-ραχιαίο ραβδωτό-αισθητικοκινητική έσω ωχρά σφαίρα-CM».

Παρότι αραιότερες συγκριτικά με αυτές προς το ραχιαίο ραβδωτό, ο CM δίνει απαγωγές συνδέσεις στην ωχρά σφαίρα, τη μέλαινα ουσία και τον υποθαλαμικό πυρήνα.(Benarroch, 2008, Sadikot and Rymar, 2009, Van der Werf et al., 2002) Είναι ενδιαφέρον ότι οι συνδέσεις προς αυτές τις δομές γίνονται με συμπληρωματικό τρόπο, έτσι ώστε να μην υπάρχει αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των περιοχών που προβάλλει ο CM και Pf αντίστοιχα. Επιπροσθέτως των συνδέσεων με τα βασικά γάγγλια, ο CM συνδέεται εκτενώς με άλλους θαλαμικούς πυρήνες, με το εγκεφαλικό στέλεχος, και το

φλοιό. Συγκεκριμένα, απαγωγές ίνες του CM καταλήγουν επίσης στο κοιλιακό τμήμα του θαλάμου (ventral thalamus), στους κεφαλικούς ενδοπετάλιους πυρήνες και τους ουραίους δικτυωτούς πυρήνες του θαλάμου.(Sadikot et al., 1992) Αντίστοιχα, ο CM δέχεται προσαγωγή ερεθίσματα από το σκελογεφυρικό πυρήνα.(Martinez-Gonzalez et al., 2011, Mori et al., 2016) και από το δικτυωτό σχηματισμό, τους αιθουσαίους πυρήνες, τον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας και τον μικτό πυρήνα. Τα έξω τριτημόριο του CM εμφανίζει αμοιβαία φλοιική σύνδεση, πρωτίστως με τον προκινητικό, κινητικό, και πρωτοταγή αισθητικό φλοιό.(Parent and Parent, 2005, Van der Werf et al., 2002, Groenewegen and Berendse, 1994, Smith et al., 2014) Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις από δεσμιδογραφία, ότι το σύμπλεγμα CM-Pf συνδέεται με το πρόσθιο τμήμα της νήσου και τη μετωπιαία καλύπτρα.(Houeto et al., 2005, Kim et al., 2017b) Ως εκ τούτου, η διέγερση του CM, πιθανόν να επιδρά καλύτερα σε κρίσεις μετωπιαίου λοβού και σε γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις, και όχι σε κρίσεις κροταφικού λοβού, όπως είχε αρχικά υποστηριχθεί. (Rossi GF, 1972)

Τα κυκλώματα που περιεγράφηκαν φαίνεται να έχουν καθοριστικό ρόλο τόσο στην παραγωγή όσο και στη μετάδοση επιληπτικής δραστηριότητας. Ως εκ τούτου η διέγερση του CMT, πιθανώς αποσυγχρονίζει αυτά τα κυκλώματα, με αποτέλεσμα να διακόπτεται, ή να περιορίζεται ο κίνδυνος επιληπτικής δραστηριότητας.(Detre et al., 1996, Luttjohann and van Luijtelaar, 2012, Mondragon and Lamarche, 1990)

Πειραματικές μελέτες με αντικείμενο την συμμετοχή του CM στη μετάδοση επιληπτικών κρίσεων εμφανίστηκαν ήδη από το 1942 από τους Dempsey και Mosison(Dempsey EW, 1942) και αργότερα από τους Hunter και Jasper το 1949(HUNTER J, 1949) και Starzl και συν. το 1951(Starzl and Magoun, 1951).

Ακολούθως αρκετές μελέτες έδειξαν καταστολή επιληπτοειδούς δραστηριότητας σε ΗΕΓ πειραματόζωων με κυριότερες αυτές των Pollen 1964 και Weir, 1965.(Pollen,

1964, Weir, 1965) Το 1972 οι Rossi και Gentilomo, διατύπωσαν τη θεωρία ότι ο CM εμφανίζει ρόλο «ενορχηστρωτή» της επιληπτικής δραστηριότητας σε γενικευμένη επιληψία. Ωστόσο, παρά την πληθώρα πειραματικών μελετών που υποδεικνύουν συσχέτιση του CM με τη μετάδοση επιληπτικών κρίσεων, τα δεδομένα όσον αφορά την επίδραση σε αυτές συνεπεία διέγερσης του είναι ασαφή.(Jasper et al., 1955, Monnier et al., 1960, Kuroda R, 1975) Σύμφωνα με τους Chkhenkeli και συν. ο CM πιθανώς να αποτελεί ιδανικό στόχο για τους ασθενείς που εμφανίζουν αμφοτερόπλευρες σύγχρονες ή μονόπλευρες ρυθμικές χαμηλής συχνότητας εκπολώσεις (2-6Hz) στο ΗΕΓ προ, και κατά τη διάρκεια της κρίσης, με συμμετοχή του CM στη μετάδοση ή και γενίκευση της επιληπτικής κρίσης με βάση τα αποτελέσματα της στερεοελεktροεγκεφαλογραφίας (SEEG).(Chkhenkeli et al., 2004, Sramka et al., 1980).

Ο κεντρικό-έσω πυρήνας δεν μπορεί να απεικονιστεί, με τις μέχρι σήμερα υπάρχουσες μεθόδους, σε μαγνητική ή αξονική τομογραφία. Έχει οβάλ σχήμα και βρίσκεται στο πλάνο του οπίσθιου συνδέσμου, επί της γραμμής AC-PC, σε απόσταση 10 χιλιοστά από τη μέση γραμμή. Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων πραγματοποιείται μέσω κρανιοανατρήσεων 2 εκατοστά πλαγίως της μέσης γραμμής, αμέσως εμπροσθεν της στεφανιαίας ραφής. Τα ηλεκτρόδια κατευθύνονται προς τον οπίσθιο σύνδεσμο, 10 χιλιοστά παρά τη μέση γραμμή, όπως αναφέρθηκε.(Pyas et al., 2019)

Για την επιβεβαίωση της ορθής τοποθέτησης του ηλεκτροδίου εφαρμόζεται χαμηλής συχνότητας διέγερση 3-6Hz. Επί ορθής στόχευσης και διέγερσης του CM πυρήνα, παράγονται απαντήσεις αμφοτερόπλευρα, ακόμα και επί μονόπλευρης διέγερσης, με την ανερέθιστη πλευρά να εμφανίζει ελαφρώς μικρότερο εύρος. Εφαρμογή υψηλότερων συχνοτήτων κατά τη διέγερση πρέπει να αποφεύγεται, καθώς δεν

προκαλεί αντιδράσεις αμφοτερόπλευρα, παρά μόνον μονόπλευρη ήπια απάντηση στη διεγερμένη πλευρά.

Στην επιβεβαίωση της θέσης των ηλεκτροδίων συμβάλλουν επίσης και οι μετεγχειρητικές απεικονιστικές εξετάσεις. Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω ο πυρήνας δεν μπορεί να εντοπιστεί σε αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με το ότι τα ηλεκτρόδια απεικονίζονται καλύτερα σε αξονική τομογραφία, και μάλιστα σε οστικό παράθυρο, καθιστά αναγκαία την σύντηξη στερεοτακτικών ατλάντων με τις μετεγχειρητικές απεικονίσεις, για την βέλτιστη εκτίμηση της θέσης των ηλεκτροδίων. Πιο συγκεκριμένα, διενεργείται ογκομετρική αξονική τομογραφία, η οποία ανασυντίθεται με βάση το AC-PC πλάνο και ακολούθως, τομές από άτλαντες υπερτίθενται στις τομές της αξονικής τομογραφίας. Ανασύσταση τριών διαστάσεων μπορεί να εφαρμοστεί για ακόμα μεγαλύτερη ακρίβεια. (Sadikot and Rymar, 2009, Piyas et al., 2019)

Κλινικές Μελέτες

Πίνακας 2. Κλινικές μελέτες στον CMT

Συγγραφέας	Έτος	Ασθενείς	Τύπος Κρίσεων	Στόχος	Αποτελέσματα
Velasco	1987	5	Πρωτοπαθώς γενικευμένοι, πολυεστιακοί δευτεροπαθώς γενικευμένοι	CMT αμφοτερόπλευρα	80%-100% ελάττωση στους γενικευμένους τόνικο-κλονικοί 60%-100% ελάττωση σύνθετες εστιακές
Fisher	1992	7	6 γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί (2 Lennox-Gestaut), 1 σύνθετες εστιακές	CMT αμφοτερόπλευρα	30% (ON), 8% (OFF) 3/6 >50% ελάττωση μετά από 3 μήνες
Velasco	1995	5	5 γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί, 4 σύνθετοι	CMT αμφοτερόπλευρα	Σχεδόν εξάλειψη τόνικο-κλονικών (p<0.001),

			εστιακοί, 3 τονικοί, 2 άτυπες αφαιρέσεις		Χωρίς αποτέλεσμα σε σύνθετες εστιακές
Velasco	2000	13	13 Γενικευμένους τονικό-κλονικές, 12 πτώσεις, 9 άτυπες αφαιρέσεις, 1 σύνθετες εστιακές	CMT αμφοτερόπλευρα	82% (53%-100%) ελάττωση στους 8 ασθενείς με Lennox-Gestaut ; 57% (13%-99%) στους υπόλοιπους 5 ασθενείς
Chkenkeli	2004	15	Γενικευμένες τόνικο-κλονικές, γενικευμένες τονικές, εστιακές δευτεροπαθώς γενικευμένες, εστιακές κινητικές	CMT αμφοτερόπλευρα	40% γενικευμένες τόνικο-κλονικές, 25% γενικευμένες τονικές, 55% εστιακές δευτεροπαθώς γενικευμένες, 80% εστιακές κινητικές
Velasco	2006	13	Γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί και άτυπες αφαιρέσεις	CMT αμφοτερόπλευρα	80% (30%-100%) ελάττωση σε 10/13 (76,9%)
Andrade	2006	2	Γενικευμένες τόνικο-κλονικές, σύνθετες εστιακές δευτεροπαθώς γενικευμένες	CMT αμφοτερόπλευρα	Γενικευμένες τόνικο-κλονικές >50% ελάττωση, Σύνθετες εστιακές χωρίς βελτίωση
Cukiert	2009	4	4 Γενικευμένες τόνικο-κλονικές, 3 τυπικές αφαιρέσεις, 1 άτυπες αφαιρέσεις+μυόκλονικές+ατονικές	CMT αμφοτερόπλευρα	80% (65%-99%) ελάττωση. 99% στον ασθενή με σ. Lennox-Gestaut

Valentin	2013	11	6 Γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί 5 σύνθετοι εστιακοί, 5 άτυπες αφαιρέσεις 1 απλοί εστιακοί	CMT αμφοτερόπλευρα	6/6 με πρωτοπαθώς γενικευμένη 84% (49%-100%) 1/5 με επιληψία μετωπιαίου λοβού ελάττωση 47% (0%-95%)
Cukiert	2015	2	1 Γενικευμένες τόνικο-κλονικές + άτυπες αφαιρέσεις + ατονικές+ τονικές 1 Γενικευμένες τονικο-κλονικές + τυπικές αφαιρέσεις	CMT αμφοτερόπλευρα	>50% (2/2)
Son	2016	14	Γενικευμένοι τονικο-κλονικοί +/- απλοί ή σύνθετοι εστιακοί, άτυπες αφαιρέσεις ή μυοκλονικοί	CMT αμφοτερόπλευρα	68% (25%–100%) ελάττωση, βέλτιστη σε 4 ασθενείς με σ. Lennox-Gestaut
Valentin	2017	2	1 Μυοκλονική επιληψία 1 Γενικευμένοι τονικο-κλονικοί + άτυπες αφαιρέσεις	CMT αμφοτερόπλευρα	>90% ελάττωση στους γ τονικο-κλονικούς, χωρίς μυοκλονικούς, άτυπες α

Η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη, από τις δύο συνολικά διαθέσιμες, με αντικείμενο την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του κεντρικού-έσω πυρήνα του θαλάμου διενεργήθηκε από τους Fisher και συν. και δημοσιεύτηκε το 1992(Fisher, 1993). Στη μελέτη πήραν μέρος 7 ασθενείς, έξι με γενικευμένη τόνικο-κλονική και ένας με σύνθετους εστιακούς σπασμούς, 2 εκ των οποίων με σύνδρομο Lennox-Gestaut. Κατά τη διάρκεια της τυφλής φάσης, η ομάδα που υπέστη διέγερση εμφάνισε μείωση των κρίσεων κατά 30% (ON%), έναντι 8% στην ομάδα που δεν δεχόταν διέγερση (OFF).

Μετά από μακροχρόνια διέγερση 3 από τους 6 ασθενείς (50%) εμφάνισαν ελάττωση των κρίσεων κατά 50%, ποσοστό που δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Ωστόσο, οι ασθενείς που έπασχαν από σύνδρομο Lennox-Gestaut εμφάνισαν καλύτερη ανταπόκριση, όπως θα παρατηρήσουμε και σε άλλες μελέτες. Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές επιπλοκές σε κανέναν εκ των ασθενών, και η διέγερση ήταν καλά ανεκτή. Οι συγγραφείς απέδωσαν τα χαμηλότερα ποσοστά, συγκριτικά με τις μελέτες του Velasco που αναλύονται στη συνέχεια, στους διεγέρτες που χρησιμοποιήθηκαν, στις παραμέτρους διέγερσης, αλλά και στις μεθόδους τοποθέτησης των ηλεκτροδίων.

Η ομάδα των Velasco και συν. τρέφοντας ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την θεραπεία της φαρμακοανθεκτικής επιληψία, αλλά και για τον CM πυρήνα ιδιαίτερα, έχει δημοσιεύσει συνολικά τέσσερις μελέτες, με μία εκ των οποίων τυχαιοποιημένη (RCT). Στην πρώτη τους μελέτη, που αποτελεί και την πρώτη κλινική μελέτη στη βιβλιογραφία για τον εν λόγω πυρήνα, και δημοσιεύτηκε το 1987, περιγράφονται πέντε ασθενείς με πρωτοπαθώς γενικευμένους ή πολυεστιακούς σπασμούς, δευτεροπαθώς γενικευμένους, ανθεκτικούς στη φαρμακευτική αγωγή (Velasco et al., 1987). Όλοι εμφάνιζαν γενικευμένους τόνικο-κλονικούς σπασμούς σε συνδυασμό με τουλάχιστον άλλον ένα τύπο κρίσεων (μυοκλονικές, αστατικές ή σύνθετες εστιακές). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εμφύτευση ηλεκτροδίων στον πυρήνα CM αμφοτερόπλευρα και παρακολούθηθηκαν για διάστημα 6 έως 37 μηνών. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν θετικά αποτελέσματα μετά το πέρας τριών μηνών με βάση τη συχνότητα των κρίσεων και την ψυχολογική εκτίμηση. Η μείωση στη συχνότητα των κρίσεων ήταν βέλτιστη όσον αφορά τους γενικευμένους τόνικο-κλονικούς σπασμούς που κυμαινόταν μεταξύ 80 και 100%, ενώ στις σύνθετες εστιακές κρίσεις το ποσοστό ήταν 60-100%. Οι μυοκλονικοί σπασμοί που παρατηρούνταν σε έναν ασθενή εξαλείφθηκαν πλήρως (100%), ενώ οι

κρίσεις με πτώσεις (drop attacks) σε άλλον ασθενή μειώθηκαν κατά 50%, με ταυτόχρονη ωστόσο μείωση στη διάρκεια αλλά και την βαρύτητά τους.

Στη δεύτερη μελέτη τους που δημοσιεύτηκε το 1995 περιγράφονται 5 ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία, με περισσότερους από έναν τύπο κρίσεων και 15-5.000 κρίσεις μηνιαίως (Velasco et al., 1995). Και σε αυτούς τους ασθενείς εφαρμόστηκε αμφοτερόπλευρη διέγερση του CM πυρήνα. Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν τόνικο-κλονικούς σπασμούς, 4 εμφάνιζαν σύνθετους εστιακούς, 3 τονικούς και 2 ασθενείς εμφάνιζαν άτυπες αφαιρέσεις. Τα αποτελέσματα όσον αφορά τους γενικευμένους τόνικο-κλονικούς σπασμούς ήταν ακόμα καλύτερα, με σχεδόν εξάλειψη των κρίσεων και στους πέντε ασθενείς ($p < 0.001$). Άλλες μορφές κρίσεων, όπως άτυπες αφαιρέσεις, φάνηκαν να ανταποκρίνονται στη θεραπεία, με χαμηλότερα ωστόσο ποσοστά. Απεναντίας, στους ασθενείς αυτής της μελέτης δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στους σύνθετους εστιακούς σπασμούς.

Ακολούθως, το 2000 περιεγράφηκαν 13 ασθενείς με γενικευμένους τόνικο-κλονικούς σπασμούς, και επιπλέον 12 να εμφανίζουν πτώσεις, 9 να εμφανίζουν άτυπες αφαιρέσεις, ενώ ένας ασθενής εμφάνιζε και σύνθετες εστιακές κρίσεις (Velasco et al., 2000a). 8 εκ των ασθενών έπασχαν από σύνδρομο Lennox-Gestaut, ενώ σε δύο ασθενείς είχε τεθεί η διάγνωση της οζώδους σκλήρυνσης. Αντίστοιχα με τις προηγούμενες μελέτες, τα αποτελέσματα ήταν σημαντικά καλύτερα στους γενικευμένους τόνικο-κλονικούς σπασμούς, καθώς και στις άτυπες αφαιρέσεις. Επιπλέον, οι ασθενείς που έπασχαν από σύνδρομο Lennox-Gestaut είχαν και σε αυτή τη μελέτη καλύτερη ανταπόκριση 82% (53%-100%), ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς εμφάνιζαν ελάττωση κατά 57% (13%-99%). Από την άλλη πλευρά, ούτε σε αυτή τη μελέτη υπήρξαν θετικά αποτελέσματα όσον αφορά τους σύνθετους εστιακούς σπασμούς.

Τέλος, η πλέον πρόσφατη μελέτη των Velasco και συν., του 2006, περιλάμβανε άλλους 13 ασθενείς, αυτή τη φορά αποκλειστικά με σύνδρομο Lennox-Gestaut (Velasco et al., 2006). Οι ασθενείς εμφάνιζαν γενικευμένους τόνικο-κλονικούς σπασμούς και άτυπες αφαιρέσεις. Δυο ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη, καθώς εμφάνισαν πολλαπλές δερματικές διαβρώσεις και η αφαίρεση των ηλεκτροδίων κρίθηκε αναγκαία. Η συνολική μείωση της συχνότητας των κρίσεων ήταν 80% (30%-100%), με δύο από τους ασθενείς να εμφανίζουν πλήρη εξάλειψη των κρίσεων, ενώ πέντε από τους υπόλοιπους ασθενείς καταστήθηκαν ανεξάρτητοι, και άλλοι δύο μερικώς ανεξάρτητοι. Η μελέτη αυτή είναι από τις λίγες που μελετούν την επίδραση της διέγερσης σε μια συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Οι συγγραφείς βασισμένοι σε προηγούμενα δεδομένα ασθενών με σύνδρομο Lennox-Gestaut απέδειξαν το όφελος από τη διέγερση του CMT, όχι μόνο ως προς τη συχνότητα των κρίσεων αλλά και όσον αφορά τη ποιότητα ζωής των ασθενών, χωρίς ωστόσο να διατυπώνουν κάποια σαφή θεωρία για το μηχανισμό δράσης της σε αυτή τη νοσολογική οντότητα.

Το 2004 οι Chkhenkeli και συν τοποθέτησαν ηλεκτρόδια στον CM πυρήνα, αμφοτερόπλευρα, σε 15 ασθενείς (Chkhenkeli et al., 2004). Η ελάττωση της συχνότητας των κρίσεων ανάλογα με τον τύπο της επιληψίας ήταν 40% για τις γενικευμένες τόνικο-κλονικές κρίσεις, 25% για τις γενικευμένες τονικές, εστιακές δευτεροπαθώς γενικευμένες 55% και εστιακές κινητικές κρίσεις 80%. Τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν ιδιαίτερα αισιόδοξα, συγκρινόμενα με αυτά των άλλων πυρήνων στόχων της ίδιας μελέτης. Μάλιστα ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι ότι γεγονός ότι για πρώτη φορά οι γενικευμένες τόνικο-κλονικές κρίσεις δεν ανταποκρίθηκαν ιδιαίτερα στη διέγερση.

Αντίστοιχα, οι Andrade και συν. ανακοίνωσαν 2 ασθενείς, με τον έναν, που έπασχε από τόνικο-κλονική επιληψία να εμφανίζει ελάττωση στη συχνότητα >50%(Andrade et al., 2006). Ο έτερος ασθενής, ο οποίος έπασχε από εστιακούς δευτεροπαθώς γενικευμένους σπασμούς, δεν εμφάνισε κάποια βελτίωση. Αμφότεροι οι ασθενείς εμφάνισαν επιδείνωση των κρίσεων κατά το πρώτο έτος ενεργής διέγερσης. Οι ασθενείς της μελέτης εμφάνισαν ακουστικές ψευδαισθήσεις, διαλείποντα νυσταγμό και ανορεξία, ως ανεπιθύμητες ενέργειες. Ακολούθως το 2009, οι Cukiert και συν. μελέτησαν 4 ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία που υποβλήθηκαν σε DBS του CM πυρήνα(Cukiert et al., 2009). Εξ αυτών ο ένας έπασχε από σύνδρομο Lennox-Gestaut, ένας με παραλλαγή του συνδρόμου και δύο με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία. Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν τόνικο-κλονικές κρίσεις, 3 εμφάνιζαν και τυπικές αφαιρέσεις, ενώ ένας ασθενείς εμφάνιζε άτυπες αφαιρέσεις, τονικές, ατονικές και μυοκλονικές κρίσεις. Οι ασθενείς είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε μεσολοβοτομή χωρίς σημαντική βελτίωση. Η μείωση στη συχνότητα κρίσεων, μετά από παρακολούθηση ενός με δύο έτη, κυμαινόταν από 65%-95% (μέσος όρος 80%). Μάλιστα, και στην εν λόγω μελέτη, ο ασθενής με το επιβεβαιωμένο σύνδρομο Lennox-Gestaut είχε την καλύτερη απάντηση (99%).

Η ίδια ομάδα το 2015 περιέγραψε 2 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε τοποθέτηση ηλεκτροδίων σε διάφορους πυρήνες, με δύο εκ των ασθενών αυτών να φέρουν ηλεκτρόδια στον CM(Cukiert et al., 2015). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν τουλάχιστον 6 μήνες μετά την εξάντληση της μπαταρίας. Ο ένας έπασχε από σύνδρομο Lennox-Gestaut και ο έτερος από πρωτοπαθώς γενικευμένη επιληψία, και οι δύο με φυσιολογική μαγνητική τομογραφία. Ο πρώτος ασθενής εμφάνιζε γενικευμένους τόνικο-κλονικούς, άτυπες αφαιρέσεις, τονικές και ατονικές κρίσεις, ενώ ο δεύτερος τυπικές αφαιρέσεις και γενικευμένους τόνικο-κλονικούς. Η μέση διάρκεια της εν τω

βάθει εγκεφαλικής διέγερσης ήταν 3,8 χρόνια και όλοι οι ασθενείς είχαν καλή ανταπόκριση, με τουλάχιστον 50% μείωση της συχνότητας κρίσεων. Μετά την εξάντληση της μπαταρίας, ο αριθμός των κρίσεων αυξήθηκε σε έναν ασθενή, ωστόσο ο αριθμός ήταν και πάλι μειωμένος σε σχέση με πριν την εφαρμογή του DBS, γεγονός που υποδεικνύει κάποια νευροτροποποίηση, τα αποτελέσματα της οποίας παρέμειναν.

Η πρώτη μελέτη που δημοσίευσαν οι Valentin και συν. το 2013, περιλάμβανε 5 ασθενείς με επιληψία μετωπιαίου λοβού και 6 με πρωτοπαθώς γενικευμένη επιληψία (Valentin et al., 2013). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση ηλεκτροδίων στον CM πυρήνα. Γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί σπασμοί παρατηρούνταν σε 6 ασθενείς, σύνθετοι εστιακοί σε 5, 5 επίσης σε 5 και ένας ασθενής εμφάνιζε απλούς εστιακούς σπασμούς. Όλοι οι ασθενείς με γενικευμένη επιληψία εμφάνισαν μείωση της συχνότητας επιληπτικών κρίσεων μεγαλύτερη από 50%, με δυο εκ των οποίων να εμφανίζουν πλήρη εξάλειψη αυτών (μέση ελάττωση 84%). Τα αποτελέσματα δεν ήταν τόσο θετικά για τους 5 ασθενείς με επιληψία μετωπιαίου λοβού, καθώς 3 μόνο ασθενείς εμφάνισαν μείωση της τάξης του 50%-90%. Οι υπόλοιποι δύο ασθενείς δεν εμφάνισαν κάποια βελτίωση, ενώ συνολικά η ομάδα των ασθενών αυτών εμφάνισε 47% μείωση. Οι συγγραφείς υπογραμμίζουν το γεγονός ότι η ίδια η εμφύτευση των ηλεκτροδίων φαίνεται να έπαιξε ρόλο, ιδίως στους έξι ασθενείς με πρωτοπαθώς γενικευμένη επιληψία. Από αυτούς οι δύο καταστήθηκαν ελεύθεροι κρίσεων κατά την περίοδο μη διέγερσης, ενώ οι υπόλοιποι εμφάνισαν τουλάχιστον 50% μείωση κατά την περίοδο αυτή. Τα αποτελέσματα αυτά πιθανόν οφείλονται σε μικρούς τραυματισμούς που υφίσταται η περιοχή εμφύτευσης, όπως αναλύθηκε από τους (Spencer et al., 1993), που παρατήρησαν αντίστοιχα αποτελέσματα, και κατόπιν από τους (Hodaie et al., 2002; Velasco et al., 2006; Cukier et al., 2011).

Στη δεύτερη μελέτη τους οι Valentin και συν., που δημοσιεύτηκε το 2017 (Valentin et al., 2017), περιέγραψε δύο ασθενείς, έναν με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία, που εμφάνιζε κυρίως μυοκλονικές κρίσεις, και έναν με συμπτωματική γενικευμένη επιληψία, που εμφάνιζε γενικευμένους τόνικο-κλονικούς σπασμούς και άτυπες αφαιρέσεις. Ο ασθενής που εμφάνιζε κυρίως γενικευμένους τόνικο-κλονικούς σπασμούς είχε ελάττωση στη συχνότητα των κρίσεων μεγαλύτερη από 90%. Αντίθετα, ο δεύτερος ασθενής δεν εμφάνισε σημαντική βελτίωση, ενώ τους πρώτους 12 μήνες παρατηρήθηκαν μικρή επιδείνωση όσον αφορά τη βαρύτητα των κρίσεων.

Στην πρόσφατη μελέτη από τους Son και συν. σε 14 ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία (Son et al., 2016). Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν γενικευμένους τόνικο-κλονικούς σπασμούς σε συνδυασμό με απλούς ή σύνθετους εστιακούς, άτυπες αφαιρέσεις ή μυοκλονικούς σπασμούς. Η μέση μείωση στη συχνότητα των κρίσεων ήταν 68%. Πιο αναλυτικά, 4 ασθενείς με σύνδρομο Lennox-Gestaut εμφάνισαν την καλύτερη ανταπόκριση, επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα των προηγούμενων μελετών. Επιπλέον, από τους υπόλοιπους 10 ασθενείς, που έπασχαν από πολυεστιακή επιληψία, οι 7 εμφάνισαν ελάττωση πάνω από 50% στη συχνότητα των κρίσεων.

(Selvakumar et al., 2015)

Ιππόκαμπος

Ο ιππόκαμπος, ή ορθότερα ιπποκάμπειος σχηματισμός, αποτελείται από το αμμόνιο κέρασ, την οδοντωτή έλικα, τον ενδορρινικό φλοιό και την παρυφή του ιπποκάμπου. Ο περιρρινικός φλοιός και η παραιπποκάμπια έλικα συνδέονται με τον ενδορρινικό φλοιό, ο οποίος δέχεται προσαγωγές ίνες από την αμυγδαλή, την νήσο του Reil, το μετωπιαίο λοβό, το θάλαμο, το εγκεφαλικό στέλεχος και τα βασικά γάγγλια. Ακολουθώς ο ενδορρινικός φλοιός χορηγεί απαγωγές συνδέσεις προς τον ιππόκαμπο, που αποτελεί και βασικό στοιχείο του κυκλώματος του Papez. Το κύκλωμα ακολουθώς

προβάλλει από το υπόθεμα προς τα μαστία, μέσω της ψαλίδας και κατόπιν μέσω του μαστιοθαλαμικού δεματίου, καταλήγει στον θάλαμο, και συγκεκριμένα στον πρόσθιο πυρήνα αυτού (ANT). Τελικά, μέσω του προσαγωγίου επιστρέφει στον ιππόκαμπο.(Mullan et al., 1967, Cukiert et al., 2014) Εν συνεχεία διενεργείται διάχυτη προβολή προς τον εγκεφαλικό φλοιό διαμέσου ποικίλων δομών.

Στους ασθενείς με σκλήρυνση του έσω κροταφικού λοβού η πρόσθια κροταφική λοβεκτομή ή η εκλεκτική έσω κροταφική εξαίρεση οδηγεί σε εξάλειψη των επιληπτικών κρίσεων σε ποσοστό της τάξης του 70%.(Chabardes et al., 2002) Ωστόσο, ένα 30% αυτών των ασθενών δεν είναι υποψήφιοι για τις ανωτέρω χειρουργικές επεμβάσεις, κυρίως λόγω αμφοτερόπλευρης νόσου ή λόγω του κινδύνου νευροψυχολογικών διαταραχών, πρωτίστως διαταραχών της λεκτικής μνήμης. Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του ιπποκάμπου αναπτύχθηκε κυρίως στα πλαίσια της αντιμετώπισης τέτοιων ασθενών.(Lado et al., 2003, Swanson, 1995, Zhong et al., 2012)

Παρά το μεγάλο του μέγεθος, που καθιστά το σφάλμα στόχευσης πιθανότερο, ο ιππόκαμπος αποτελεί αρκετά δελεαστικό στόχο εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο ιππόκαμπος αποτελεί ιδιαίτερα οικεία ανατομική δομή για τους χειρουργούς επιληψίας, καθώς η στερεοτακτική τοποθέτηση καταγραφικών ηλεκτροδίων είναι συνήθης πρακτική. Επιπροσθέτως, ο ιππόκαμπος αποτελεί μια από τις πιο μελετημένες δομές του ανθρώπινου εγκεφάλου, με πληθώρα δημοσιευμένων μελετών στη βιβλιογραφία.(Ellis and Stevens, 2008, Lian et al., 2003, Zhong et al., 2012)

Παρά τον γεγονός ότι αριθμός των δημοσιευμένων μελετών, ιδίως σε πειραματικά μοντέλα, ξεπερνά κατά πολύ αυτών των άλλων στόχων, ο ακριβής μηχανισμός δράσης της διέγερσης του ιπποκάμπου σε ασθενείς με επιληψία έσω κροταφικού λοβού δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως.

Η ομάδα του Velasco, πρότεινε ότι διέγερση πιθανώς αναστέλλει επιληπτογόνους νευρώνες στις περιοχές CA1-CA4, που αποτελούν καθοριστικές περιοχές, τόσο στη μετάδοση των επιληπτικών κρίσεων, αλλά ενδεχομένως και της έναρξής τους.(Velasco et al., 1973a) Νεότερες θεωρίες, ορίζουν τον ιπποκάμπο ως κόμβο των επιληπτογόνων νευρωνικών δικτύων του κροταφικού λοβού, ώστε η διέγερση αυτού να οδηγεί όχι μόνο την επιληπτογόνο εστία, αλλά και τα νευρωνικά δίκτυα, μέσω των οποίων μεταδίδονται οι κρίσεις.(Christie et al., 1994, Malenka, 1994, Velasco et al., 1973b)

Πρόσφατες μελέτες, επικεντρώνονται στο ρόλο του υποθέματος του ιπποκάμπου, αμφότερα στη γένεση και μετάδοση επιληπτικών κρίσεων.(Ludwig and Marsan, 1975, Spencer et al., 1981)

Ο Bawin στις μελέτες του χρησιμοποίησε τομές ιπποκάμπων στις οποίες προκλήθηκε επιληπτική δραστηριότητα με χρήση πενικιλίνης(Bawin et al., 1991, Bawin et al., 1989). Παρατηρήθηκε ότι η επιληπτική αυτή δραστηριότητα μπορούσε να κατασταλεί από την εφαρμογή ηλεκτρικών ταλαντώσεων. Αντίστοιχα ήταν και τα αποτελέσματα της ομάδας του Gluckman το 1996, αυτή τη φορά όμως η επιληπτική δραστηριότητα στις τομές του ιπποκάμπου προκλήθηκε από Κάλιο και η αναστολή επετεύχθη με χρήση συνεχούς ρεύματος(Gluckman et al., 1996). Η ηλεκτρική διέγερση του ιπποκάμπου μελετήθηκε εκτενώς από την ομάδα του Zhang, σε μοντέλα ποντικών με σπασμούς πυροδοτούμενους από την αμυγδαλή. Οι μελέτες αυτές κατέληξε ότι εφαρμογή διέγερσης 1Hz, 0.1mA, με διάρκεια 0.1ms στην CA3 περιοχή του ιπποκάμπου μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική ελάττωση της επιληπτικής δραστηριότητας. Ακολούθως, η διέγερση της οδοντωτής έλικας, και του ενδορρινικού φλοιού μελετήθηκε σε ποντίκια με κρίσεις επαγόμενες με καϊνικό οξύ από την ομάδα του Bragin το 2002.(Bragin et al., 2002) Ενώ, ένα χρόνο αργότερα οι Kile και συν έδειξαν ότι ο σύνδεσμος του ιπποκάμπου ενδέχεται να αποτελεί κατάλληλο στόχο,

καθώς η διέγερση του μπορεί να τροποποιήσει δεμάτια που απολήγουν αμφοτερόπλευρα. Τέλος, σε πιο πρόσφατες μελέτες παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του οδού των επιληπτικών κρίσεων, συνοδευόμενη από ελάττωση της διάρκειας αυτών, μετά από εφαρμογή συνεχούς διέγερσης του ιπποκάμπου.(Jensen and Durand, 2007, Wyckhuys et al., 2007)

Κλινικές μελέτες

Πίνακας 3. Κλινικές μελέτες στον Ιππόκαμπο

Συγγραφείς	Έτος	Ασθενείς	Τύπος κρίσεων	Στόχος	Αποτελέσματα
Velasco	2000	10	Σύνθετες εστιακές με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση	Ιππόκαμπος Αμφοτερόπλευρα	Εξάλειψη κρίσεων σε 7/10 (70%)
Osorio	2005	4	Σύνθετες εστιακές με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση	Αμυγδαλή + Κεφαλή Ιπποκάμπου Αμφοτερόπλευρα	86% (58.8%-100%)
Tellez-Zenteno	2006	4	Σύνθετες εστιακές με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση	Ιππόκαμπος Μονόπλευρα	15% ελάττωση σε 4/4 ασθενείς
Velasco	2007	9	Σύνθετες εστιακές με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση	Ιππόκαμπος Αμφοτερόπλευρα	>95% στους ασθενείς με φυσιολογική MRI 50%-70% σε ασθενείς με σκλήρυνση ιπποκάμπου
Boon	2007	12	Σύνθετες εστιακές με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση	Αμυγδαλή + Κεφαλή Ιπποκάμπου Αμφοτερόπλευρα	9/12 μείωση >50%
McLachlan	2010	2	Σύνθετες εστιακές με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση	Ιππόκαμπος Αμφοτερόπλευρα	33% σε 2/2 ασθενείς (100%)
Boëx	2011	8	Σύνθετες εστιακές με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση	Αμυγδαλή+Ιππόκαμπος Αμφοτερόπλευρα	6/8 μείωση >50%

Miatton	2011	10	Σύνθετες εστιακές με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση	Αμυγδαλή + Κεφαλή Ιπποκάμπου Αμφοτερόπλευρα	70% (7/10) >50% μείωση, 20% (2/10) 30-50%, 10% (1/10) <30%
Tyrand	2012	12	Σύνθετες εστιακές με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση	Αμυγδαλή + Κεφαλή Ιπποκάμπου Αμφοτερόπλευρα	6/6 με σκλήρυνση ιπποκάμπου, 2/6 με φυσιολογική MRI μείωση >50%
Bondallaz	2013	8	Σύνθετες εστιακές με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση	Ιππόκαμπος Αμφοτερόπλευρα	75% (6/8) μείωση >50%
Vonck	2013	11	Σύνθετες εστιακές με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση	Ιππόκαμπος+Αμυγδαλή Μονό/Αμφοτερόπλευρα	82% (9/11) μείωση >40%
Cukiert	2014	9	Σύνθετες εστιακές με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση	Ιππόκαμπος Μονό/Αμφοτερόπλευρα	77,9% (7/9) μείωση >50%
Jin	2016	3	Σύνθετες εστιακές με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση	Ιππόκαμπος Αμφοτερόπλευρα	100% (3/3) μείωση των ε.κ. κατά 91%, 92% και 95%
Lim	2016	5	Σύνθετες εστιακές με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση	Ιππόκαμπος Μονό/Αμφοτερόπλευρα	45% (22%-72%)
Cukiert	2017	16	Σύνθετες εστιακές με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση	Ιππόκαμπος Μονό/Αμφοτερόπλευρα	87.5% (7/8), 50% (4/8) εξάλειψη κρίσεων

Οι Velasco και συν, τρέφοντας ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση της περιοχής του ιπποκάμπου, δημοσίευσαν τις πρώτες συστηματικές ανθρώπινες μελέτες. Αρχικά, δημοσίευσαν μια πιλοτική μελέτη που αφορούσε 10

ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία κροταφικού λοβού, που θα υποβάλλονταν σε αμφοτερόπλευρη εμφύτευση ηλεκτροδίων πριν υποβληθούν σε κροταφική λοβεκτομή. 3 ασθενείς εμφάνιζαν αποκλειστικά σύνθετες εστιακές κρίσεις, ενώ στους υπόλοιπους παρατηρούνταν και δευτεροπαθώς γενικευμένες τόνικο-κλονικές (Velasco et al., 2000c). Σε 7 εκ των ασθενών παρατηρήθηκε εξάλειψη των επιληπτικών κρίσεων, συνοδευόμενη από σημαντική βελτίωση των ηλεκτροεγκεφαλικών καταγραφών, μετά από ιδιαίτερα βραχύ διάστημα, 5-6 ημερών, από την έναρξη της διέγερσης. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ανταπόκριση μεταξύ των ασθενών που έπασχαν από δευτεροπαθώς γενικευμένους τόνικο-κλονικούς σπασμούς ή όχι. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι η βέλτιστη και ταχύτερη ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ηλεκτρόδια τοποθετημένα στο πρόσθιο τμήμα της κεφαλής του ιπποκάμπου, πλησίον της αμυγδαλής, ή στο πρόσθιο τμήμα της παραϊπποκάμπιας έλικας, πλησίον του ενδορρινικού φλοιού.

Το 2007, δημοσιεύτηκε η δεύτερη μελέτη της ομάδας στην οποία συμμετείχαν 9 ασθενείς με επιληψία έσω κροταφικού λοβού, 4 με σκλήρυνση ιπποκάμπου, καθώς και 5 ασθενείς με φυσιολογικά ευρήματα σε MRI (Velasco et al., 2007). Η διάρκεια παρακολούθησης κυμάνθηκε από 18 μήνες έως 7 έτη. Οι τρεις ασθενείς εμφάνιζαν αμφοτερόπλευρη έναρξη, ενώ οι έξι μονόπλευρη. Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από σύνθετους εστιακούς σπασμούς με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση. Στην ομάδα ασθενών με φυσιολογική μαγνητική τομογραφία, η μείωση της συχνότητας κρίσεων ήταν μεγαλύτερη από 95%. Στους ασθενείς με σκλήρυνση ιπποκάμπου τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά, σε χαμηλότερο ωστόσο ποσοστό, 50-70%, και μάλιστα το αποτέλεσμα εμφανίστηκε πιο καθυστερημένα, μετά από 8 μήνες κατά μέσο όρο, έναντι 2 μηνών στην πρώτη ομάδα ασθενών. Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές επιπλοκές, ούτε μεταβολές στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες.

Η μελέτη των Osorio και συν. που δημοσιεύτηκε το 2005,(Osorio et al., 2005) αποτέλεσε την πρώτη μελέτη που αφορούσε την ταυτόχρονη διέγερση του αμυγδαλοειδούς πυρήνα και του προσθίου τμήματος ιπποκάμπου αμφοτερόπλευρα, σε 4 από τους συνολικά 8 συμμετέχοντες. Άπαντες οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη διέγερση με μέση ελάττωση των επιληπτικών κρίσεων κατά 86% (58,8%-100%).

Την επόμενη χρονιά οι Boon και συν. δημοσίευσαν αντίστοιχη μελέτη, με ταυτόχρονη διέγερση του αμυγδαλοειδούς πυρήνα και του ιπποκάμπου, σε 12 ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία κροταφικού λοβού(Boon et al., 2007). Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν μονόπλευρη έναρξη, οι 8 με φυσιολογικά ευρήματα σε μαγνητική τομογραφία και οι 2 με σκλήρυνση του ιπποκάμπου. Μετά από παρακολούθηση 31 μηνών εννιά εκ των δώδεκα ασθενών εμφάνιζαν ελάττωση της συχνότητας επιληπτικών κρίσεων τουλάχιστον 50%. Συγκεκριμένα, τρεις ασθενείς εμφάνισαν πλήρη ίαση και ένας ελάττωση >90%, ενώ από τους 3 ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν επαρκώς, οι δύο είχαν >30% μείωση του αριθμού των κρίσεων.

Η ομάδα του Tellez-Tenedo διεξήγαγε διπλή-τυφλή μελέτη σε 4 ασθενείς που δημοσιεύτηκε το 2006(Tellez-Zenteno et al., 2006). Οι ασθενείς εμφάνισαν μείωση των επιληπτικών κρίσεων κατά 15% μετά από μονόπλευρη διέγερση του ιπποκάμπου. Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση όσον αφορά τη βαρύτητα των κρίσεων. Η μελέτη αυτή αποτελεί την πρώτη με τόσο χαμηλά αποτελέσματα ανταπόκρισης.

Η ίδια ομάδα στη διπλή-τυφλή μελέτη τους, που δημοσιεύτηκε, το 2010 μελέτησαν 2 ασθενείς.(McLachlan et al., 2010) Τα ηλεκτρόδια τοποθετήθηκαν στον ιππόκαμπο, αυτή τη φορά αμφοτερόπλευρα, και επέφεραν μείωση στη συχνότητα κρίσεων κατά 33%, η οποία μετά τρεις μήνες μετά τη διακοπή της διέγερσης ήταν 25% ($p < 0.01$), ενώ δεν παρατηρήθηκε μεταβολή όσον αφορά τη βαρύτητα αυτών. Τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα από την προηγούμενη μελέτη της ίδιας ομάδας, στην οποία η διέγερση

ήταν μονόπλευρη, παρέμεναν, ωστόσο, χαμηλά σε σχέση με τις άλλες προϋπάρχουσες. Σε καμία εκ των δύο ασθενών δεν παρατηρήθηκε φαινόμενο μικρο-βλάβης κατά την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων.

Σε αντίστοιχη μελέτη, που διενεργήθηκε από τους Boex και συν. με 8 ασθενείς, (Boex et al., 2011) οι δύο ασθενείς που εμφάνιζαν σκλήρυνση του ιπποκάμπου εμφάνισαν μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων της τάξης του 65%-75%, μετά από διάστημα παρακολούθησης έως 74 μήνες. Από τους υπόλοιπους ασθενείς, που δεν εμφάνιζαν εστιακή σκλήρυνση του ιπποκάμπου, οι δύο ήταν ελεύθεροι κρίσεων μετά την εφαρμογή της εγκεφαλικής διέγερσης, οι δύο εμφάνισαν υψηλά ποσοστά βελτίωσης 65% και 70%, ενώ οι άλλοι δύο δεν ανταποκρίθηκαν επαρκώς. Οι συγγραφείς προσπαθώντας να εξηγήσουν τα χαμηλά ποσοστά, ιδίως στη δεύτερη ομάδα ασθενών, παρατήρησαν ότι το οπίσθιο ηλεκτρόδιο που τοποθετούταν στην κεφαλή του ιπποκάμπου, έχοντας μήκος 10,5 χιλιοστά, ενδεχομένως δεν ήταν επαρκές. Επιπλέον, θεωρούν ότι θα μπορούσε να γίνει καλύτερη επιλογή ασθενών με βάση την εστία έναρξης των επιληπτικών κρίσεων στις καταγραφές ΗΕΓ. Στη μελέτη αυτή αναφέρεται, για πρώτη φορά όσον αφορά τον εν λόγω στόχο, η πιθανή εμφάνιση μικρο-βλάβης από τη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων.

Το 2011 οι Miatton και συν μελέτησαν κυρίως τα αποτελέσματα της διέγερσης του ιπποκάμπου, κυρίως όσον αφορά τις γνωστικές λειτουργίες των ασθενών (Miatton et al., 2011). Η μελέτη περιλάμβανε 10 ασθενείς που υποβλήθηκαν είτε σε μονόπλευρη (8 ασθενείς), είτε σε αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση ηλεκτροδίων στον αμυγδαλοειδή πυρήνα και στο πρόσθιο τμήμα του ιπποκάμπου. 7 από τους 10 ασθενείς εμφάνισαν μείωση των κρίσεων μεγαλύτερη από 50%, ενώ ένας μόνον είχε βελτίωση μικρότερη του 30%. Υπογραμμίζεται ότι ο μοναδικός ασθενής της μελέτης με σκλήρυνση

ιπποκάμπου εμφάνιση πλήρη εξάλειψη των κρίσεων. Οι δύο ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη διέγερση δεν φάνηκε να υπερτερούν. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ποικίλη ανταπόκριση των ασθενών όσον αφορά τις γνωστικές λειτουργίες, με τα αποτελέσματα να κυμαίνονται από σημαντική βελτίωση ορισμένων εξ αυτών, μέχρι επιδείνωση. Ακολούθως, στην μελέτη της ομάδας του Tyrand το 2012, μελετήθηκαν 12 ασθενείς, 6 με σκλήρυνση ιπποκάμπου και 6 με φυσιολογική MRI(Tyrand et al., 2012). Άπαντες υποβλήθηκαν σε διέγερση αμυγδαλής και ιπποκάμπου αμφοτερόπλευρα. Όλοι οι ασθενείς με σκλήρυνση ιπποκάμπου ανταποκρίθηκαν στη διέγερση με βάση καταγραφές ΗΕΓ, ενώ από τη δεύτερη ομάδα μόνο 2 από τους 6 ασθενείς εμφάνισαν σημαντική ανταπόκριση.

Η ομάδα του Arthur Cukiert έχει δημοσιεύσει δύο μελέτες για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του ιπποκάμπου. Στην πρώτη εξ αυτών που δημοσιεύτηκε το 2014, περιέγραψαν 9 ασθενείς με κροταφική φαρμακοανθεκτική επιληψία(Cukiert et al., 2014). 2 εκ των ασθενών εμφάνιζαν μονόπλευρη κροταφική σκλήρυνση, και εμφάνισαν ελάττωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων κατά 78%, μετά από μονόπλευρη εγκεφαλική διέγερση. Από τους 4 ασθενείς που εμφάνιζαν αμφοτερόπλευρη κροταφική σκλήρυνση, οι 3 εμφάνισαν θετικά αποτελέσματα με μονόπλευρη διέγερση, με μείωση της συχνότητας των κρίσεων της τάξης του 66%-100%, ενώ ο τέταρτος ασθενής δεν απάντησε ακόμα και σε αμφοτερόπλευρη διέγερση. Τέλος, από τους 3 ασθενείς που δεν εμφάνιζαν ευρήματα σκλήρυνσης του κροταφικού λοβού στην MRI, οι δύο αντέδρασαν θετικά σε μονόπλευρη διέγερση, με 97% περιορισμό κρίσεων, ενώ ο τρίτος δεν εμφάνισε βελτίωση ούτε μετά από αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση ηλεκτροδίων. Συνολικά 7 εκ των 9 ασθενών (77,7%) απάντησαν θετικά στη διέγερση, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Στις εν λόγω μελέτη δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ασθενών με σκλήρυνση

ιποκάμπου ή μη, σε αντίθεση με τις παρατηρήσεις του Velasco. Φαινόμενο μικρο-βλάβης από την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων, πιθανώς παρατηρήθηκε στο ήμισυ των ασθενών. Τέλος σε αντίθεση με τις παρατηρήσεις του Vonck, οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η αμφοτερόπλευρη διέγερση δεν υπερτερεί της μονόπλευρης.

Κατόπιν, οι Cukiert και συν. δημοσίευσαν το 2017 μια διπλή-τυφλή μελέτη με 16 ασθενείς. 11 εκ των ασθενών εμφάνιζαν μονόπλευρη σκλήρυνση ιποκάμπου, 3 αμφοτερόπλευρη, και 2 ασθενείς είχαν φυσιολογικά ευρήματα στην MRI (Cukiert et al., 2017). 7 από τους 8 ασθενείς της ομάδας μαρτύρων εμφάνισαν κλινική βελτίωση, με τους 4 να εμφανίζουν πλήρη εξάλειψη των επιληπτικών κρίσεων, ενώ ένας ασθενής δεν εμφάνισε κάποια βελτίωση. Οι μόνες επιπλοκές που αναφέρθηκαν, ήταν επιπολής λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος σε δύο ασθενείς, που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με αντιβιοτική αγωγή. Φαινόμενο μικρο-βλάβης αναφέρθηκε σε ασθενείς και των δύο ομάδων, και μάλιστα οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν καλύτερη συνολική ανταπόκριση.

Οι 11 ασθενείς της μελέτης των Vonck και συν. υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση ηλεκτροδίων, τόσο στο πρόσθιο τμήμα του ιποκάμπου, όσο και στον αμυγδαλοειδή πυρήνα, τα οποία ενεργοποιούνταν αρχικά μονόπλευρα, ανάλογα με την εντόπιση της επιληπτικής εστίας στον κάθε ασθενή (Vonck et al., 2005). Εάν η ανταπόκριση δεν ξεπερνούσε το 90%, εφαρμόζοταν αμφοτερόπλευρη διέγερση, ώστε τελικά 6 ασθενείς να εμφανίζουν περιορισμό της συχνότητας των κρίσεων >90%, 3 ασθενείς να εμφανίζουν μείωση της τάξης του 40-70% και δύο ασθενείς να εμφανίζουν ελάττωση μικρότερη από 30%. Οι συγγραφείς υπογραμμίζουν ότι σε 3 από τους 5 ασθενείς με μονόπλευρη επιληπτογόνο εστία, η μετατροπή από μονόπλευρη σε αμφοτερόπλευρη διέγερση, περιόρισε ακόμα περισσότερο τη συχνότητα των κρίσεων, υπογραμμίζοντας την σημασία της αμφοτερόπλευρης διέγερσης.

Ο Bondallaz και συν το 2013 περιέγραψαν 8 ασθενείς με επιληψία έσω κροταφικού λοβού, εκ των οποίων δύο με σκλήρυνση ιπποκάμπου, που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση ηλεκτροδίων στον ιπποκάμπο (Bondallaz et al., 2013). Εξ αυτών οι 6 ασθενείς εμφάνισαν θετική ανταπόκριση. Όλοι οι απαντώντες είχαν ηλεκτρόδια τοποθετημένα σε απόσταση <3 χιλιοστά από το προσκέφαλο, ενώ και οι δυο που δεν ανταποκρίθηκαν είχαν ηλεκτρόδια τοποθετημένα τουλάχιστον 3 χιλιοστά από το προσκέφαλο. Ούτε σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε διαφορά στους ασθενείς με σκλήρυνση ιπποκάμπου. Τα αποτελέσματα της μελέτης συνάδουν με αυτά πειραματικών μελετών, που υποδεικνύουν το ρόλο του υποθέματος και των παριαπποκάμπιων δομών στη μετάδοση των κρίσεων, παρά του ιπποκάμπου καθαυτού.

Το 2016 οι Jin και συν δημοσίευσαν μια μελέτη στην οποία συμπεριλήφθηκαν 3 ασθενείς με κροταφική φαρμακοανθεκτική επιληψία, χωρίς ευρήματα επιληπτογόνου εστίας στον κροταφικό λοβό (Jin et al., 2016). Οι ασθενείς εμφάνισαν μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων που κυμαινόταν από 91%-95% (91%, 92% και 95%). Αμφοτερόπλευρη διέγερση εφαρμόστηκε μόνο σε έναν ασθενή, αυτόν με το χαμηλότερο ποσοστό, 91%, ευρήματα που συνάδουν με αυτά του Cukiert. Την ίδια χρονιά στη μελέτη των Lim και συν μελετήθηκαν 5 ασθενείς, 2 που υποβλήθηκαν σε μονόπλευρη και 3 σε αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση ηλεκτροδίων στο πρόσθιο τμήμα του ιπποκάμπου, για διάστημα 30-42 μηνών (Lim et al., 2016). Η μέση ελάττωση της συχνότητας των κρίσεων ήταν 45% (22%-72%). Οι συγγραφείς παρατήρησαν καλύτερη ανταπόκριση μεταξύ ασθενών που εμφάνιζαν σκλήρυνση ιπποκάμπου στην MRI (2 ασθενείς), 54-72%, έναντι 22-55% των ασθενών με φυσιολογικά ευρήματα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ανταπόκριση, μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε μονόπλευρη και αμφοτερόπλευρη διέγερση.

Υποθαλαμικός Πυρήνας (STN)

Ο υποθαλαμικός πυρήνας κείται κάτωθεν του θαλάμου, μεταξύ εγκεφαλικού σκέλους και αβέβαιης ζώνης (zona incerta) και είναι αμφίκυρτη, φακοειδούς σχήματος δομή, ιδιαίτερα αγγειοβριθής. (Mavridis et al., 2013)

Ο όρος σωματίο Luys ή corpus Luysi, που ενίοτε χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα, προέρχονται από τον Jules Bernard Luys, που περιέγραψε για πρώτη φορά τον πυρήνα το 1865. Σήμερα ο πυρήνας θεωρείται ότι αποτελείται από τρία ξεχωριστά τμήματα. Την κινητική περιοχή, που εδράζεται στο ραχιαίο-έξω τμήμα του πυρήνα, το έσω χείλος του πυρήνα που αποτελεί τμήμα του μεταιχμιακού συστήματος και το κεντρικό τμήμα που σχετίζεται με τις γνωστικές λειτουργίες. (Parent and Hazrati, 1995a, Parent and Hazrati, 1995b)

Δέχεται προσαγωγές συνδέσεις κυρίως από τον εγκεφαλικό φλοιό, το εξωτερικό τμήμα της ωχράς σφαίρας (GPe), και τον κεντροέσω/παραδεσμιδικό πυρήνα (CMT/pf). Ο STN χορηγεί απαγωγές συνδέσεις προς την ωχρά σφαίρα και το pars reticulata τμήμα της μέλαινας ουσίας, μέσω του οποίου συνδέεται με την ανώνυμη ουσία, το ραβδωτό σώμα και τον εγκεφαλικό φλοιό. (Klinger and Mittal, 2018, Parent and Hazrati, 1995b)

Ο STN αποτελεί ευρέως διαδεδομένο στόχο εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης για τη θεραπεία κινητικών διαταραχών και κυρίως της νόσου Parkinson, καθώς έχει καταδειχθεί ο καθοριστικός ρόλος του στη ρύθμιση και τον έλεγχο των κινήσεων. Ως εκ τούτου η εξοικείωση με τον εν λόγω πυρήνα των κατέστησε ως δελεαστικό στόχο, ευθύς μετά τις πρώτες μελέτες σε πειραματόζωα, στις αρχές του 1980, που υπέδειξαν την πιθανή συμμετοχή στη μετάδοση επιληπτικών κρίσεων. Οι μελέτες στον STN, βασίστηκαν στην, αρχικά εμπειρική παρατήρηση, ότι η διέγερση του δύναται να αποσυγχρονίζει κινητικά κυκλώματα που συμμετέχουν στη μετάδοση επιληπτικών κρίσεων. (Li and Cook, 2018) Πάρα την πληθώρα κλινικών και πειραματικών μελετών

που ακολούθησαν, ο ακριβής μηχανισμός δράσης της διέγερσης του STN στη θεραπεία της επιληψίας παραμένει, μέχρι σήμερα, εν πολλοίς άγνωστη.

Πρέπει να υπογραμμιστεί, ότι παρά την ευρεία χρήση του STN στη θεραπεία κινητικών διαταραχών, η ανατομία του είναι περίπλοκη, καθιστώντας την τοποθέτηση ηλεκτροδίων απαιτητική. Συγκεκριμένα έχει αρκετά μικρό μέγεθος, μεταβλητό σχήμα, λοξό προσανατολισμό και ευρύ δίκτυο συνδέσεων, με πληθώρα εν τω βάθει δομών, κυρίως την αβέβαιη ζώνη, τον έσω λημνίσκο, τη μέλαινα ουσία, τη φακοειδή αγκύλη (ansa lenticularis) και την έσω τελεγκεφαλική δεσμίδα (medial forebrain bundle MFB). (Gungor et al., 2018, Nakano et al., 2012, Richter et al., 2004)

Αρχής γενομένης τη δεκαετία το 1980, μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν την πιθανή σχέση της μέλαινας ουσίας, ως ενδιάμεσο σταθμό στην μετάδοση των επιληπτικών κρίσεων, γεγονός που μάλιστα χαρακτηρίστηκε ως 'nigral control' (Iadarola and Gale, 1982). Πιο συγκεκριμένα, η αναστολή του δικτυωτού τμήματος τμήματος της μέλαινας ουσίας (SNr), καθώς και των μεσολαβούμενων από γ-αμινοβουτυρικό οξύ συνδέσεων αυτής, φάνηκε να παίζουν καθοριστικό ρόλο στην αναστολή της μετάδοσης διαφόρων τύπων επιληπτικών κρίσεων, σε αρκετές μελέτες (Depaulis et al., 1994). Επιπροσθέτως, βλάβες σε κυκλώματα των βασικών γαγγλίων που οδηγούν σε έμμεση αναστολή της SNr, όπως η αναστολή του STN ή η ενεργοποίηση του ραβδωτού (Deransart and Depaulis, 2002), οδήγησαν εξίσου σε περιορισμό της μετάδοσης επιληπτικών κρίσεων, γεγονός που καταδεικνύει την εμπλοκή κυκλωμάτων μεταξύ ραβδωτού σώματος και μέλαινας ουσίας στη ρύθμιση των κρίσεων.

Ο Vercueil et al. (Vercueil et al., 1998), εφάρμοσαν υψίσυχη διέγερση του STN σε ποντικούς με γενικευμένες κρίσεις τύπου αφαιρέσεων, και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με την εφαρμογή αμφοτερόπλευρων νευροτοξικών βλαβών του STN. Και

οι δύο μέθοδοι περιόρισαν την επιληπτική δραστηριότητα, αλλά η διέγερση υπερέιχε σημαντικά. Επιπλέον, οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι η μονόπλευρη διέγερση φάνηκε αναποτελεσματική. Το 1995 ο Gale και συν.(Dybdal and Gale, 2000) έδειξαν ότι η φαρμακολογική αναστολή του υποθαλαμικού πυρήνα οδηγούσε σε περιορισμό επιληπτικών κρίσεων και ακολούθως το 1996, η ομάδα του Veliskona.(Veliskona et al., 1996) αφού περιέγραψε τις συνδέσεις του STN με το πρόσθιο τμήμα του pars reticulata της μέλαινας ουσίας, περιέγραψαν αναστολή κρίσεων, επαγόμενων με flurothyl, μετά από έγχυση του αγωνιστή του GABA, μουσκιμόλης εντός του STN. Η ίδια ομάδα, μελετώντας τη διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα και τις παραμέτρους αυτής, απέδειξε ότι η αναστολή των κρίσεων είναι τασεοεξαρτώμενη, καθώς διέγερση με 130Hz ήταν η ιδανική για περιορισμό κρίσεων επαγόμενων με flurothyl, ενώ διέγερση με 260Hz ήταν αναποτελεσματική, και τέλος διέγερση με 800Hz επιδείνωνε τις κρίσεις. Αντίστοιχα ήταν και τα αποτελέσματα του Loddenkemper και συν. (2001) που ανέφεραν ότι διέγερση 130Hz ήταν αποτελεσματική στον περιορισμό κρίσεων επαγόμενων με καϊνικό οξύ σε ποντίκια(Loddenkemper et al., 2001). Αντιθέτως, η μελέτη των Shehab (Shehab et al., 2006), που αφορούσε τη μοντέλα ποντικών με κρίσεις από ηλεκτροσόκ, δεν έδειξε θετικό αποτέλεσμα ούτε στα 130, αλλά ούτε και στα 260Hz.

Ενδιαφέρουσα είναι η μελέτη του Lado και συν (2003), που υποστηρίζει ότι η διέγερση του STN είναι πιθανώς πιο αποτελεσματική όσον αφορά τις τονικές κρίσεις(Lado et al., 2003). Στη μελέτη του Shi και συν. (2006)(Shi et al., 2006), παρατηρήθηκε πλήρης εξάλειψη των κρίσεων σε 10 εκ των 23 (43,5%) ποντικών με amygdala-kindled seizures, ενώ αντίθετα οι Usui και συν (Usui et al., 2005), συγκρίνοντας ομάδα ποντικών με μονόπλευρη διέγερση του STN με ομάδα με μονόπλευρη διέγερση του SNr και ομάδα μαρτύρων που δεν έφερε ηλεκτρόδια, δεν παρατήρησαν βελτίωση σε ποντίκια με

κρίσεις επαγόμενες με καϊνικό οξύ. Τα αποτελέσματα, με βάση καταγραφές ΗΕΓ, έδειξαν ότι η διέγερση του STN μείωνε σημαντικά τη διάρκεια των γενικευμένων κρίσεων. Ωστόσο, κατά παράδοξο τρόπο, η ίδια διέγερση φάνηκε να αυξάνει τη διάρκεια των εστιακών κρίσεων. Το γεγονός αυτό πιθανώς οφείλεται στον περιορισμό της δευτεροπαθούς γενίκευσης. Όσον αφορά τα κλινικά αποτελέσματα, και εδώ η διέγερση του STN φάνηκε να επιδρά θετικά περιορίζοντας τη βαρύτητα των κρίσεων. Αντίθετα, η ομάδα με τη διέγερση του SNr είχε τα ίδια αποτελέσματα με την ομάδα μαρτύρων. Οι συγγραφείς, αιτιολόγησαν το αποτέλεσμα, θεωρώντας ότι μολονότι η SNr έχει σημαντικό ρόλο στη μετάδοση των επιληπτικών κρίσεων, η διέγερση του STN επιδρά και σε άλλες οδούς όπως η αμφίδρομες φλοιο-υποθαλαμικές συνδέσεις. Το γεγονός αυτό καθιστά τη, μονόπλευρη, εν προκειμένω, διέγερση του STN αποτελεσματική για τον περιορισμό των κρίσεων του μεταιχμιακού συστήματος.

Κλινικές Μελέτες

Πίνακας 3. Κλινικές μελέτες στον STN

Συγγραφείς	Έτος	Ασθενείς	Στόχος	Τύπος Κρίσεων	Αποτελέσματα
Loddenkemper	2001	5	STN Αμφοτερόπλευρα	Εστιακές, δευτεροπαθώς γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις	2/5 ασθενείς 80% μείωση μετά από 10 μήνες, και 60% μετά από 16 μήνες
Chabardes	2002	5	STN Αμφοτερόπλευρα	4/5 ασθενείς σύνδρομο Dravet 1/5 αυτοσωμική επικρατούσα μορφή μετωπιαίας επιληψίας	64,2% (41,5% - 80,7%) μείωση στους ασθενείς με Dravet s.
Benadid	2003	1	STN Αμφοτερόπλευρα	Εστιακές κινητικές χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση	83% μετά το πέρας 30 μηνών
Handforth	2006	2	STN Αμφοτερόπλευρα	Σύνθετες εστιακές με δευτεροπαθή γενίκευση	Ελάττωση κατά 30% και 50%

Lee	2006	3	STN Αμφοτερόπλευρα	Εστιακές, δευτεροπαθώς γενικευμένες (2 μετωπιαίας, 1 κροταφικής έναρξης)	3/3 ασθενείς μείωση κατά 49,1%
Vesper	2007	1	STN Αμφοτερόπλευρα	Μυοκλονική Επιληψία	50% ελάττωση των ΕΚ
Wille	2011	5	STN/SNr ± VIM Αμφοτερόπλευρα	Μυοκλονική Επιληψία	5/5 βελτίωση 30%-100%
Carpecci	2012	2	STN Αμφοτερόπλευρα	1 γενικευμένες τονικό-κλονικές + σύνθετες εστιακές 1 άτυπες αφαιρέσεις+ ατονικές	65% βελτίωση των κινητικών κρίσεων, επιδείνωση των αφαιρέσεων

Όσον αφορά τους ανθρώπους η συμμετοχή των βασικών γαγγλίων στη μετάδοση και ρύθμιση των επιληπτικών κρίσεων υποστηρίχθηκε αρχικά από μελέτες με ΗΕΓ και απεικονίστηκες μεθόδους.(Vercueil and Hirsch, 2002). Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν στην πρώτη κλινική μελέτη από την ομάδα της Grenoble, στα τέλη της δεκαετίας του 1990.

Η πρώτη δημοσιευμένη κλινική μελέτη για τη χρήση εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης του STN σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία προήλθε από την ομάδα του Loddenkemper το 2001.(Loddenkemper et al., 2001) Στη μελέτη τους περιέγραψαν 5 ασθενείς με εστιακές, δευτεροπαθώς γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις. Σε 2 εξ αυτών παρατηρήθηκε ελάττωση της συχνότητας των κρίσεων κατά 80% μετά από 10 μήνες, και 60% μετά από 16 μήνες. Η λογική όσον αφορά την επιλογή του εν λόγω πυρήνα στηρίχθηκε τη θεωρία, ότι η αντιεπιληπτική ζώνη του ραχιαίου μεσεγκεφάλου που εδράζεται στα άνω διδύμια, βρίσκεται υπό ανασταλτικό έλεγχο από προσαγωγές συνδέσεις από τον υποθαλαμικό πυρήνα. Ως εκ τούτου, η αναστολή του

πιστεύεται πως οδηγεί σε ελάττωση του ανασταλτικού αποτελέσματος στην SNr στην εν λόγω αντιεπιληπτική ζώνη, οδηγώντας σε ελάττωση του επιληπτικού ουδού.

Ακολούθως η ομάδα της Grenoble(Chabardes et al., 2002) δημοσίευσε σειρά 5 ασθενών που υποβλήθηκαν, ομοίως σε αμφοτερόπλευρη διέγερση του υποθαλαμικού 4 εκ των 5 ασθενών που συμμετείχαν εμφάνισαν ελάττωση τη συχνότητα των κρίσεων κατά 64,2%(41,5%-80,7%), με 3 μάλιστα να εμφανίζουν αρκετά καλά αποτελέσματα (67-80,7%). Οι ασθενείς αυτοί έπασχαν από σοβαρή μυοκλονική επιληψία με κεντρική φλοιώδη δυσπλασία ή πορεγκεφαλία (σύνδρομο Dravet). Ο 5^{ος} ασθενής, 17 ετών, που έπασχε από αυτοσωμική επικρατούσα μορφή μετωπιαίας επιληψίας δεν εμφάνισε κάποια μεταβολή. Στην ίδια μελέτη, ασθενής με μυοκλονική επιληψία, πάλι μετά από αμφοτερόπλευρη διέγερση του STN, εμφάνιση βελτίωση κατά 50%. Οι ασθενείς δεν ανέφεραν αισθητικές, κινητικές ή συμπεριφορικές παρενέργειες. Επίσης οι συγγραφείς παρατήρησαν τασεοεξαρτώμενες μεταβολές στα αποτελέσματα. Η μελέτη βασίστηκε σε παρατηρήσεις ότι η SNr αποτελεί μέρος ενός ενδογενούς δικτύου αναστολής των επιληπτικών κρίσεων, που βασίζεται σε GABAεργικές συνδέσεις από τη μέλαινα ουσία προς τα άνω διδύμια. Η καταστολή των συνδέσεων αυτών οδηγεί σε καταστολή τόσο των γενικευμένων, όσο και εστιακών επιληπτικών σπασμών, σε αρκετές πειραματικές μελέτες(Cooper and Upton, 1978, Velasco et al., 2000a, Velasco et al., 1987). Η αναστολή αυτή προέρχεται είτε από ενεργοποίηση των απευθείας συνδέσεων από το ραβδωτό προς τη μέλαινα ουσία, είτε από απενεργοποίηση των έμμεσων συνδέσεων ραβδωτού-μέλαινας που διέρχονται μέσω του STN και του έξω τμήματος της ωχράς σφαίρας(Benabid et al., 2001, Mirski and Ferrendelli, 1987, Sander, 1993). Σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με επιληψία τύπου αφαιρέσεων, επετεύχθη καταστολή των κρίσεων, μέσω εκχύσεων ανταγωνιστών του N-μέθυλο-d-ασπαρτικού οξέος εντός της μέλαινας ουσίας και αναστολής των γλουταμινεργικών νευρώνων αυτής. Ενώ

αντίστοιχα αποτελέσματα είχαν και μοντέλα με γενικευμένους τόνικο-κλονικούς σπασμούς, και εστιακούς δευτεροπαθώς γενικευμένους (Benazzouz et al., 2002, Mirski and Ferrendelli, 1987, Mirski and Fisher, 1994). Τέλος η ομάδα αυτή επισήμανε τη σημασία της εξοικείωση με τον εν λόγω πυρήνα λόγω της ευρείς εφαρμογής του στη θεραπεία της νόσου Parkinson, για την επιλογή του.

Ένα χρόνο αργότερα, το 2003, ο Benabid και συν. (Benabid et al., 2002), περιέγραψε ένα κορίτσι 5 ετών με φλοιϊκή δυσπλασία, αριστερά κέντρο-βρεγματικά, και κινητικές εστιακές κρίσεις χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση, που υποβλήθηκε σε υψηλής συχνότητας αμφοτερόπλευρη διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα. Η διέγερσή του οδήγησε σε ελάττωση των κρίσεων κατά 83% μετά το πέρας 30 μηνών, ενώ επιπλέον σημειώθηκε μείωση και της βαρύτητας των κρίσεων με συνοδό ανάκτηση της κινητικής λειτουργίας.

Δύο χρόνια αργότερα η μελέτη από την ομάδα του Handforth, περιλάμβανε 2 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εμφύτευση ηλεκτροδίων εν τω βάθι εγκεφαλικής διέγερσης στον STN αμφοτερόπλευρα. Ο πρώτος ασθενής, ηλικίας 47 ετών, που έπασχε από αριστερή μετωπιαία εγκεφαλομαλακία, μετά από κάκωση κεφαλής, και έπασχε από κρίσεις ψυχοκινητικές σύνθετες εστιακές, εμφάνισε ελάττωση στη συχνότητα των κρίσεων της τάξεως του 30%, με συνοδό βελτίωση στην ποιότητα ζωής, συνεπεία της μείωσης της βαρύτητας των κρίσεων. Ο δεύτερος ασθενής, 46 ετών με σύνθετες κροταφικές κρίσεις αμφοτερόπλευρης έναρξης και δευτεροπαθή γενίκευση, μετά από εγκεφαλίτιδα σε ηλικία 6 μηνών, εμφάνισε 50% μείωση των κρίσεων. Ωστόσο στον ασθενή αυτό δεν παρατηρήθηκε βελτίωση όσον αφορά τη βαρύτητα των επιληπτικών κρίσεων, με αποτέλεσμα να εμφανίζει αρκετούς τραυματισμούς σχετιζόμενους με αυτές.

Την ίδια χρονιά δημοσιεύτηκε και η μελέτη του Lee, με επίσης μικρό αριθμό συμμετεχόντων, στην οποία η μείωση που παρατηρήθηκε στη συχνότητα των κρίσεων ήταν της τάξης του 49,1% (τα αποτελέσματα για τον ANT ήταν 75,4%, όπως αναλύθηκε στην αντίστοιχη ενότητα), που μάλιστα συνοδεύτηκε από βελτίωση της βαρύτητας αυτών. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 6 ασθενείς στους οποίους τοποθετήθηκαν ηλεκτρόδια είτε στον υποθαλαμικό πυρήνα είτε στον πρόσθιο πυρήνα του θαλάμου. Οι δύο από τους ασθενείς είχαν επιληψία μετωπιαίου λοβού (ο ένας αμφοτερόπλευρη) και ο τρίτος επιληψία κροταφικού λοβού αμφοτερόπλευρης έναρξης.

Το 2007 Οι Vesper και συν περιέγραψαν έναν ασθενή 39 ετών με προϊούσα μυοκλονική επιληψία που υποβλήθηκε σε αμφοτερόπλευρη εφαρμογή διέγερσης. Ο ασθενής εμφάνισε τόσο μείωση των κρίσεων κατά 50%, όσο και βελτίωση όσον αφορά την βαρύτητα αυτών.

Ενώ το ενδιαφέρον για τον εν λόγω είχε αρχίσει να φθίνει, οι Wille και συν το 2011 μελέτησαν 5 ασθενείς με προϊούσα μυοκλονική επιληψία, με διάστημα παρακολούθησης από 12- 42 μήνες (μέση παρακολούθηση 24 μήνες). Άπαντες εμφάνισαν βελτίωση κυμαινόμενη από 30-100%. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν βελτίωση σε πληθώρα δεξιοτήτων, κυρίως στην ελεύθερη στάση και βάδιση, και στις λεπτές κινητικές δεξιότητες. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι αν αυξανόταν η συχνότητα διέγερσης από τα 100Hz, 2.25V, που ήταν η αρχική ρύθμιση, οι κρίσεις επιδεινώνονται. Η μελέτη αυτή αφορά τη μοναδική στην οποία εφαρμόστηκε ταυτόχρονα διέγερση και του VIM σε 4 εκ των 5 ασθενών. Ο εν λόγω πυρήνας, επιλέχθηκε με βάση τα αποτελέσματα της διέγερσης του στη θεραπεία κινητικών παθήσεων, και κυρίως του μυοκλονικού τρόμου και της δυστονίας.

Στην πιο πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, από την ομάδα του Carecci, το 2012 μελετήθηκαν δυο ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε πρόσθια μεσολοβοτομή, χωρίς αποτελέσματα. Και εδώ η διέγερση του STN ήταν αμφοτερόπλευρη. Ο πρώτος ασθενής εμφάνισε βελτίωση των εστιακών κινητικών κρίσεων κατά 65% και ταυτόχρονα εξάλειψη των τονικό-κλονικών κρίσεων. Αντίθετα, ο δεύτερος ασθενής, που έπασχε από ατονικές κρίσεις, άτυπες αφαιρέσεις και σπανιότερα τονικό-κλονικές κρίσεις, δεν εμφάνισε βελτίωση, αλλά επιδείνωση των κρίσεων τύπου αφαιρέσεων.

Παρεγκεφαλίδα

Η παρεγκεφαλίδα αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης ήδη από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα, με τις πρώτες μελέτες των Lowenthal και Horsley (Löwenthal M., 1897), και του Sir Charles Sherrington (Sherrington, 1906, Pearce, 2004) το 1897 και 1906 αντίστοιχα, με αποτέλεσμα να αποτελέσει και τον πρώτο στόχο εγκεφαλικής διέγερσης, που μελετήθηκε στα πλαίσια θεραπείας της επιληψίας. Η λογική στην οποία στηρίχθηκαν οι πρώτες μελέτες ήταν η πληθώρα απαγωγών GABA-εργικών συνδέσεων από τα κύτταρα Purkinje προς τον κινητικό φλοιό, τον ιππόκαμπο και το θάλαμο. (Velasco et al., 1987, Velasco et al., 1989, Velasco et al., 1993). Οι διάχυτες ανασταλτικές συνδέσεις των κυττάρων Purkinje προς τον εγκεφαλικό φλοιό υποστηρίζουν την πιθανότητα η διέγερση της παρεγκεφαλίδας να περιορίζουν την επιληπτική δραστηριότητα. (Krauss and Koubeissi, 2007, Desmond et al., 2005) Στις πρώτες αυτές πειραματικές μελέτες διερευνήθηκε η επίδραση της διέγερσης του προσθίου φλοιού της παρεγκεφαλίδας σε ζώα με σπαστικότητα. Το ενδιαφέρον για την αποτελεσματικότητα της διέγερσης του παρεγκεφαλιδικού φλοιού άρχισαν να αναπτύσσονται ιδιαίτερα από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, όταν αποδείχτηκε σε

πειραματικά μοντέλα, ότι ο παρεγκεφαλιδικός φλοιός, μαζί με τον εγκεφαλικό φλοιό και το θάλαμο, εμφανίζει ταλλαντώδη νευρωνική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων. Αρχής γενομένης από τον Moruzzi στο 1940, πληθώρα πειραματικών μελετών έχουν διενεργηθεί (Cooper et al., 1973, Dow et al., 1962, Ebner et al., 1980, Ellis and Stevens, 2008, Gilman, 1978, Godlevskii et al., 2004). Τα αποτελέσματα όσον αφορά τη διακοπή των επιληπτικών σπασμών είναι κυρίως θετικά, ειδικά σε γενικευμένους τόνικο-κλονικούς, μυοκλονικούς εστιακούς σπασμούς. Καθοριστικές υπήρξαν οι μελέτες των Cooke και Snider (Cooke and Snider, 1955) που έδειξαν ότι διέγερση του προσθίου φλοιού της παρεγκεφαλίδας σε ζώα, περιόριζε την επιληπτική δραστηριότητα, προκαλούμενη από ηλεκτρική διέγερση του υποκάμπου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα φαίνεται να μην είναι σταθερά. (Hablitz et al., 1975, Halpern et al., 2008) Αρχικά η διακύμανση αυτή αποδόθηκε στην εντόπιση και στην έκταση της φλοιικής διέγερσης. Πιο αναλυτικά, οι δύο βασικοί παράγοντες που δυσχεραίνουν την επίδραση της διέγερσης του παρεγκεφαλιδικού φλοιού φαίνεται να είναι η πυκνότητα, και κυρίως η φυλλοειδής πτύχωση του παρεγκεφαλιδικού φλοιού, καθώς και η σημαντική σύγκλιση των ανασταλτικών διεγέρσεων των κυττάρων Purkinje, προς τους παρεγκεφαλιδικούς πυρήνες (Ebner et al., 1980, Fisher et al., 1992). Επιπλέον, η απάντηση των παρεγκεφαλιδικών κυττάρων στα μερικώς συγχρονισμένα κύτταρα Purkinje, μπορεί να ποικίλλει.

Όσον αφορά τους παρεγκεφαλιδικούς πυρήνες, εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στην προσπάθεια αντιμετώπισης επιληψίας, έχει εφαρμοστεί στον οροφιαίο, στον εμβολοειδή, οδοντωτό καθώς και στο άνω παρεγκεφαλιδικό σκέλος (brachium conjunctivum). Παρόλο που αρκετές μελέτες δείχνουν μείωση της διάρκειας ή/και ελάττωση του αριθμού των επιληπτικών κρίσεων, κάποιες μελέτες δείχνουν λιγότερο θετικά ή και καθόλου αποτελέσματα. (Levy and Auchterlonie, 1979, Lockard et al.,

1979) Σε μια πρόσφατη μελέτη, η διέγερση του εμβολοειδούς πυρήνα εμφανίζει μέχρι και 100% αποτελεσματικότητα στη διακοπή γενικευμένων διεγέρσεων αιχμής-κύματος (gswd) σε ποντίκια με αφαιρέσεις.(Brown et al., 1977)

Στη στόχευση των παρεγκεφαλιδικών πυρήνων, σε αντίθεση με την περίπτωση του παρεγκεφαλιδικού φλοιού, η ανεπαρκής διέγερση είναι απίθανο να οφείλεται για την διαφορά στα αποτελέσματα, καθώς ο όγκος των πυρήνων στόχων, ακόμα και σε ενήλικες ασθενείς είναι αρκετά μικρός.(Kerrigan et al., 2004, Krauss and Fisher, 1993) Από τις μέχρι τώρα μελέτες ο ερεθισμός του οδοντωτού πυρήνα φαίνεται να είναι ο πιο αποτελεσματικός(Cooper et al., 1976, Cooper et al., 1977a, Myers et al., 1975).

Με βάση τις ανατομικές συνδέσεις μεταξύ των παρεγκεφαλιδικών πυρήνων και των θαλαμικών υποπυρήνων και των ενδιάμεσων θαλαμικών δικτύων, η διέγερση των έξω πυρήνων, που συνδέονται περισσότερο με το μεταιχμιακό σύστημα, φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική όσον αφορά την κροταφική επιληψία (Chkhenkeli et al., 2004), ενώ η διέγερση των πιο έξω παρεγκεφαλιδικών πυρήνων είναι πιο αποτελεσματική σε μοντέλα με επιληψία τύπου αφαιρέσεων.(Brown et al., 1977, Davis and Emmonds, 1992)

Κλινικές Μελέτες

Πίνακας 4. Κλινικές μελέτες στην Παρεγκεφαλίδα

Συγγραφείς	Έτος	Ασθενείς	Στόχος	Τύπος Κρίσεων	Αποτελέσματα
Cooper	1973	8	Φλοιός	Σύνθετες εστιακές, γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί, μυοκλονικοί	8/8 βελτίωση σε συχνότητα και βαρύτητα
Cooper	1976	15	Φλοιός	6 ψυχοκινητικές κρίσεις, 6 γενικευμένες τόνικο-κλονικές, 3 σύνθετες εστιακές	10/15 (66,6%) μείωση επιληπτικών κρίσεων

Sramka	1976	10	Οδοντωτός Πυρήνας	7 γενικευμένες τόνικο-κλονικές κρίσεις, 2 εστιακές κροταφικές, 1 μυοκλονική επιληψία	10/10 (100%) εμφάνισαν ελάττωση της συχνότητας κρίσεων
Cooper	1977	32	Φλοιός	Σύνθετες εστιακές, γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί, μυοκλονικοί	18/32 (56,2%) ασθενείς ελάττωση κατά >50%, 9/32 (28,1%) καμία ανταπόκριση
Gilman	1977	6	Πρόσθιος λοβός	Σύνθετες εστιακές, γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί, ψυχοκινητικές	5/6 (83.3%) εμφάνισαν μείωση της συχνότητας κρίσεων
Cooper, Upton	1978	29	Φλοιός	Σύνθετες εστιακές, γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί, ψυχοκινητικές, μυοκλονικοί	18/29 ασθενείς εμφάνισαν σημαντική ελάττωση των ε.κ.
Van Buren	1978	5	Πρόσθια επιφάνεια φλοιού	Σύνθετες εστιακές, γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί, μυοκλονικοί	Χωρίς στατιστικά σημαντική ανταπόκριση
Levy & Auchterlonie	1979	6	Φλοιός	Γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί	33.3% >50% ελάττωση 33.3% <50% ελάττωση 1 χωρίς βελτίωση, 1 επιδείνωση
Bidzinski	1981	14	Φλοιός	Σύνθετες εστιακές, γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί, μυοκλονική	5/14 ελεύθεροι κρίσεων 6/14 σημαντική βελτίωση 3/14 χωρίς ανταπόκριση
Wright	1984	12	Πρόσθια επιφάνεια φλοιού	Σύνθετες εστιακές, γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί, ατονικές, μυοκλονική	Χωρίς βελτίωση στη συχνότητα και τη βαρύτητα
Davis & Emmonds	1992	36	Άνω-έσω επιφάνεια φλοιού	Σύνθετες εστιακές, γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί, μυοκλονική	71% ανταπόκριση, 42% ελεύθεροι κρίσεων
Chkenkeli,	2004	11	Οδοντωτός Πυρήνας	Σύνθετες εστιακές, γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί, μυοκλονική, τονικές	5/11 (45,4%) ελεύθεροι κρίσεων 5/11 (45,4%) βελτίωση

					1/11 (0,09%) χωρίς ανταπόκριση
Velasco	2005	5	Άνω-έσω επιφάνεια φλοιού	Σύνθετες εστιακές, γενικευμένοι τόνικο-κλονικοί, μυοκλονική, αφαιρέσεις	67% (ON) vs 7% (OFF) τόνικο-κλονικοί 76% (62%-89%) τόνικο-κλονικοί 57% (24%-90%) τονικοί

Η πρώτη μελέτη δημοσιεύτηκε το 1973 από την ομάδα του Cooper, έναν από τους πρωτοπόρους στην εφαρμογή της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης στη θεραπεία της επιληψίας (Cooper et al., 1973). Η μελέτη περιλάμβανε 8 ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία, ο ένας εκ των οποίων εμφάνιζε πολύ υψηλό ποσοστό αναπηρίας λόγω γενικευμένων μυοκλονικών κρίσεων, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση ηλεκτροδίων εγκεφαλικής διέγερσης στον φλοιό της παρεγκεφαλίδας. Η επιλογή του εν λόγω στόχου στηρίχθηκε στα τότε υπάρχοντα δεδομένα από ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, που καταδείκνυαν ότι ο παρεγκεφαλιδικός φλοιός επηρεάζει τόσο τις αισθητικές προσαγωγές ίνες όσο και τις κινητικές, μέσω των κατιόντων δεματίων και των ανιόντων νωτιαίο-θαλαμώ-φλοιικών δεματίων αντίστοιχα. Οι συγγραφείς αναφέρουν περιορισμό στη συχνότητα, αλλά και τη βαρύτητα, κυρίως των κινητικών κρίσεων, σε όλους τους συμμετέχοντες.

Ακολούθως το 1976 (Cooper et al., 1976), η ίδια ομάδα δημοσίευσε σειρά 15 ασθενών που υποβλήθηκαν επίσης σε τοποθέτηση ηλεκτροδίων στον παρεγκεφαλιδικό φλοιό και παρακολούθηθηκαν για διάστημα τριών ετών. Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από επιληψία ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή με 6 να πάσχουν κυρίως από ψυχοκινητικές κρίσεις, 6 με γενικευμένες τόνικο-κλονικές κρίσεις, και 3 με μυοκλονική επιληψία. Σε 10 εκ των 15 ασθενών (66,6%) παρατηρήθηκε μείωση ή κατάργηση των επιληπτικών κρίσεων. Στους ασθενείς αυτούς δεν παρατηρήθηκε

κάποια μείζονα ανεπιθύμητη ενέργεια και η διέγερση ήταν καλώς ανεκτή. Τα βέλτιστα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ψυχοκινητικές κρίσεις, όπου 4 από τους 6 (66,6%) ανταποκρίθηκαν σημαντικά στην εφαρμογή της διέγερσης. Επιπλέον, οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι η διέγερση του προσθίου λοβού ήταν περισσότερο από αποτελεσματική σε σχέση με αυτή του οπίσθιου, στοιχείο που αποτελεί και την πρώτη ανατομική παρατήρηση σχετικά με τη βέλτιστη στόχευση.

Η επόμενη μελέτη της ίδιας ομάδας δημοσιεύτηκε το 1977 και αφορούσε 32 ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία μέσης διάρκειας 17,6 ετών (Cooper et al., 1977b). Οι ασθενείς εμφάνιζαν πρωτοπαθώς γενικευμένους σπασμούς ή εστιακούς με δευτεροπαθή γενίκευση. Σε 18 από τους 32 ασθενείς (56,2%) παρατηρήθηκε μείωση της συχνότητας των κρίσεων κατά 50 και πλέον τοις εκατό. Αντίθετα, 9 (28,1%) από τους ασθενείς δεν εμφάνισαν κάποια βελτίωση καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης, όσον αφορά τη συχνότητα των κρίσεων. Οι συγγραφείς, ωστόσο, αναφέρουν ότι όλοι οι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των 9 που δεν παρατήρησαν ελάττωση του αριθμού κρίσεων, εμφάνισαν κάποιου βαθμού βελτίωση στη συγκέντρωση, την καθημερινή τους δραστηριότητα, τη μνήμη και τη λεκτική επικοινωνία, χωρίς ωστόσο να παραθέτουν αναλυτικότερα στατιστικά στοιχεία. Όσον αφορά τις επιπλοκές, αναφέρεται 1% θνητότητα λόγω μετεγχειρητικής αιμορραγίας και επιπλοκές σε συνολικό ποσοστό 9%, που αφορούσαν εκροή ENY (3,5%), παροδικό οίδημα της παρεγκεφαλίδας (1,5%), μετεγχειρητική λοίμωξη (2%) και υδροκέφαλο (1%).

Ακολούθως το 1978 δημοσιεύτηκε νέα μελέτη της ομάδας του Cooper που συμπεριλάμβανε 29 ασθενείς, αριθμό που την καθιστά μια από τις μεγαλύτερες μέχρι σήμερα μελέτες για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στη θεραπεία της επιληψίας. (Cooper and Urton, 1978) Οι συγγραφείς αναφέρουν σημαντική ελάττωση

της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων σε 18 ασθενείς (62%). Κατά αντιστοιχία με τις προηγούμενες μελέτες, η βελτίωση αφορούσε όχι μόνο τη συχνότητα αλλά και τη βαρύτητα των επιληπτικών κρίσεων, ενώ ήταν και πάλι βέλτιστη στους ασθενείς με ψυχοκινητικές κρίσεις. Ωστόσο, μετά από διακοπή της διέγερσης παρατηρήθηκε εκ νέου επιδείνωση τόσο όσον αφορά την συχνότητα, όσο και τη διάρκεια των κρίσεων. Μελετώντας τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν ή εμφάνισαν χαμηλά ποσοστά βελτίωσης, οι συγγραφείς θεωρούν ότι σημαντικό ρόλο έπαιξε η θέση των ηλεκτροδίων, και επιπλέον προβλήματα του διεγέρτη, παράγοντες σχετιζόμενοι με τη φαρμακευτική αγωγή και παράγοντες του ασθενή καθαυτού. Και σε αυτή τη μελέτη δεν παρατηρήθηκε κάποια σοβαρή επιπλοκή ή κάποιο ανεπιθύμητο νευρολογικό έλλειμμα.

Η μελέτη από τους Sramka και συν. αφορούσε 10 ασθενείς, 7 με γενικευμένες τόνικο-κλονικές κρίσεις, 2 με εστιακές κροταφικές και έναν ασθενή με μυοκλονική επιληψία. 3 από τους οποίους υπεβλήθησαν σε εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση αμφοτέρων των οδοντωτών πυρήνων (Sramka et al., 1976). Στους υπόλοιπους ασθενείς της μελέτης εφαρμόστηκε διέγερση του κερκοφόρου πυρήνα, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με τον οδοντωτό, και σε ένα ασθενή και του κερκοφόρου και του οδοντωτού ταυτόχρονα. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν μείωση του αριθμού των κρίσεων. Ωστόσο, κατ' αντιστοιχία με τις μελέτες της ομάδας του Cooper, τα αποτελέσματα ήταν προσωρινά, καθώς παρατηρήθηκε υποτροπή των επιληπτικών κρίσεων που επανήλθαν σε συχνότητα αντίστοιχη με πριν την εφαρμογή διέγερσης, ενώ εκ νέου επιδείνωση και ως προς τη βαρύτητά τους. Οι συγγραφείς δεν αναφέρουν κάποια διαφοροποίηση στα αποτελέσματα ανάλογα με τον τύπο των επιληπτικών κρίσεων.

Στη μελέτη των Gilman και συν. συμμετείχαν 6 ασθενείς με διαφόρους τύπους φαρμακοανθεκτικής επιληψίας(Gilman, 1978). Στους 2 εξ αυτών, τοποθετήθηκαν ηλεκτρόδια στον φλοιό των παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων αμφοτερόπλευρα, και στους άλλους 4 ένα ηλεκτρόδιο τοποθετήθηκε στο φλοιό του ενός παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου και ένα δεύτερο στην επιφάνεια του πρόσθιου παρεγκεφαλιδικού φλοιού. 5 εκ των 6 ασθενών (83,3%) εμφάνισαν μείωση της συχνότητας κρίσεων μετεγχειρητικά, με τους συγγραφείς να παρατηρούν πως οι γενικευμένες τόνικο-κλονικές και οι ψυχοκινητικές κρίσεις αντέδρασαν καλύτερα στη διέγερση συγκρινόμενες με τις εστιακές κινητικές, αποτελέσματα που ταιριάζουν με τις μελέτες των Cooper και συν. που αναλύθηκαν ανωτέρω.

Οι Van Buren και συν., στηριζόμενοι στα αποτελέσματα του Cooper, τοποθέτησαν ηλεκτρόδια στον πρόσθιο παρεγκεφαλιδικό φλοιό 5 ασθενών αμφοτερόπλευρα, περίπου 1 εκατοστό από τη μέση γραμμή(Van Buren et al., 1978). Οι ασθενείς της μελέτης εμφάνιζαν πρωτοπαθώς γενικευμένες ή εστιακές δευτεροπαθώς γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις, με εστιακή ή/και αμφοτερόπλευρη επιληπτική δραστηριότητα στο ΗΕΓ, με ένα ασθενή να εμφανίζει σχεδόν συνεχή μυοκλονική δραστηριότητα. Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν αντίσταση στη φαρμακευτική αγωγή, με περισσότερες από μια κρίση ημερησίως και σημαντικού βαθμού αναπηρία. Στους ασθενείς αυτούς δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά θετικά αποτελέσματα, όσον αφορά τον περιορισμό των επιληπτικών κρίσεων, μετά από παρακολούθηση 15-21 μηνών. Αντίστοιχα, δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στο ΗΕΓ ή στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Ωστόσο, αναφέρεται πως οι συγγενείς των ασθενών περιγράφουν βελτίωση στην κοινωνικότητα, την ανεξαρτησία και την ψυχική κατάσταση των ασθενών, ενώ και οι ίδιοι οι ασθενείς θεωρούν ότι ωφελήθηκαν από την επέμβαση.

Οι Levy και Auchterlonie περιέγραψαν επίσης 6 ασθενείς, που όλοι εμφάνιζαν γενικευμένες κινητικές κρίσεις, και υπεβλήθησαν σε τοποθέτηση ηλεκτροδίων στον παρεγκεφαλιδικό φλοιό (Levy and Auchterlonie, 1979). Εκ των 6 ασθενών, δύο (33,3%) εμφάνισαν σημαντική βελτίωση των κρίσεων, με ελάττωση της συχνότητας αυτών μεγαλύτερη από 50%, δύο (33,3%) εμφάνισαν μικρή βελτίωση, ενώ σε έναν ασθενή παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν κεφαλαλγίες μετεγχειρητικά, ενώ σε δύο παρατηρήθηκε εμφάνιση κατάθλιψης και τέλος, μετεγχειρητική λοίμωξη καταγράφηκε σε ένα ασθενή. Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που αναφέρει σημαντικές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπλέον, τα αποτελέσματα δεν ήταν το ίδιο θετικά με προηγούμενες μελέτες, παρά το γεγονός ότι αφορούσε ασθενείς με αμιγώς κινητικές κρίσεις.

Την ίδια περίπου εποχή οι Bizinski και συν μελέτησαν 14 ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία και τουλάχιστον 1 επιληπτική κρίση ημερησίως (Bidzinski et al., 1981). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση ηλεκτροδίων στην πρόσθια επιφάνια του φλοιού της παρεγκεφαλίδας αμφοτερόπλευρα. Σε 5 ασθενείς οι επιληπτικές κρίσεις εξαλείφθηκαν πλήρως. Σε 6 ασθενείς παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση, με τη συχνότητα των κρίσεων να είναι μια ανά αρκετές ημέρες. Τέλος, 2 ασθενείς εμφάνισαν μικρή βελτίωση, ενώ ένας δεν εμφάνισε κάποια μεταβολή. Και εδώ, μετά τη διακοπή της διέγερσης παρατηρήθηκε σταδιακή αύξηση της συχνότητας κρίσεων σε όλους τους ασθενείς, με αποτέλεσμα 12 μήνες μετά τη διακοπή μόνο 4 ασθενείς να εμφανίζουν σημαντική βελτίωση.

Οι Wright και συν το 1984, στη δεύτερη διπλή-τυφλή μελέτη για τον εν λόγω στόχο, μελέτησαν 12 ασθενείς με διαφόρους τύπους επιληπτικών κρίσεων, συγκεκριμένα γενικευμένες τόνικο-κλονικές, απλές και σύνθετες εστιακές, ατονικές, αφαιρέσεις και μυοκλονικές κρίσεις. Σε κανέναν ασθενή δεν παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση

κρίσεων συνδεδεμένη με την εφαρμογή διέγερσης. 11 εκ των ασθενών ανέφεραν, ωστόσο, όφελος από αυτήν, κυρίως όσον αφορά τη βαρύτητα των κρίσεων κι την ποιότητα ζωής. Τα αποτελέσματα της μελέτης, αν και απογοητευτικά, συνάδουν πλήρως με την προηγούμενη διπλή-τυφλή μελέτη της ομάδας του Van Buren. Οι συγγραφείς, αιτιολόγησαν τη μεγάλη απόκλιση στα μεταξύ των δύο αυτών μελετών και των υπολοίπων σε φαινόμενο placebo, χωρίς ωστόσο να αποκλείουν να διαφορές στην επιλογή των ασθενών, στη θέση των ηλεκτροδίων ή στις παραμέτρους διέγερσης.

30 ασθενείς με επιληψία και σπαστικότητα και 6 αποκλειστικά με φαρμακοανθεκτική επιληψία, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη των Davis και Edmonds, που δημοσιεύτηκε το 1992(Davis and Edmonds, 1992). Στους ασθενείς αυτούς τα ηλεκτρόδια τοποθετήθηκαν στην άνω-έσω επιφάνεια του φλοιού της παρεγκεφαλίδας, αμφοτερόπλευρα. Οι ασθενείς μελετήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα με 12 ασθενείς και μέση διάρκεια διέγερσης οκτώ έτη, εμφάνισε πλήρη διακοπή των κρίσεων σε 42% των ασθενών, και μείωση της συχνότητας αυτών σε 33%, ενώ 25% των ασθενών δεν εμφάνισε κάποια βελτίωση. Αντίστοιχα, στη δεύτερη ομάδα, που αποτελούταν από 7 ασθενείς, βρέθηκε ότι μετά από μέση διάρκεια διέγερσης 13.6 ετών, 5 εξ αυτών (71%) ήταν ελεύθεροι κρίσεων, ενώ το εναπομείναν 29% (2 ασθενείς) εμφάνιζε κάποιου βαθμού ελάττωση αυτών. Επιπλέον, οι συγγραφείς υπογραμμίζουν ότι στους ασθενείς που παρέμειναν συμπτωματικοί, επετεύχθη μείωση στη δοσολογία των αντιεπιληπτικών σκευασμάτων της τάξεως του 65% κατά μέσο όρο. Ακολούθως το 2000(Davis, 2000), οι Davis και συν, δημοσίευσαν μια μελέτη που αφορούσε στη μακροχρόνια παρακολούθηση 19 εκ των ασθενών αυτών για 17 έτη. Από τους ασθενείς αυτούς οι 7 συνέχισαν να υποβάλλονται σε διέγερση για διάστημα έως 15 έτη, με αποτέλεσμα 5 να παραμένουν ελεύθεροι κρίσεων και 2 να έχουν ελάττωση των κρίσεων. Στους υπόλοιπους 12 ασθενείς η διέγερση διακόπηκε νωρίτερα (μέση

διάρκεια 8 έτη), κυρίως λόγω βλάβης του διεγέρτη. Από αυτούς οι 9 συνέχισαν να εμφανίζουν όφελος από τη διέγερση, με 5 να είναι πλήρως ελεύθεροι κρίσεων. Η κλινική εικόνα των 3 ασθενών ήταν πανομοιότυπη, σε συχνότητα και βαρύτητα κρίσεων, με την προ διέγερσης εποχή. Η μελέτη αυτή, πέρα από τα ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, είναι και η πρώτη που καταγράφει παραμονή της ευεργετικής δράσης της διέγερσης μετά τη διακοπή της, και μάλιστα αρκετά έτη μετά, σε αντίθεση με τις μελέτες των Cooper, Bizinski και Shramk.

Το 2004 Chinchikeli μελέτησαν την εγκεφαλική διέγερση στη θεραπεία της επιληψίας σε 85 συνολικά ασθενείς (Chkhenkeli et al., 2004). Σε δεκαπέντε από αυτούς τοποθετήθηκαν ηλεκτρόδια στον οδοντωτό πυρήνα της παρεγκεφαλίδας. Η επιλογή της παρεγκεφαλίδας στηρίχθηκε σε εμπειρικά κυρίως δεδομένα από τις μελέτες του Cooper, ενώ η επιλογή του οδοντωτού πυρήνα στηρίχθηκε σε προηγούμενες παρατηρήσεις της ομάδας, ότι αποτελεί ιδανικό στόχο σε ασθενείς στους οποίους η συμμετοχή της παρεγκεφαλίδας στη μετάδοση και γενίκευση των επιληπτικών κρίσεων αποδεικνυόταν με ΗΕΓ και SEEG. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι διέγερση του οδοντωτού πυρήνα, 50-100Hz, 2-6mA, για 2-10 δευτερόλεπτα οδήγησε σε καταστολή επιληπτικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια των κρίσεων τόσο στο φλοιό όσο και υποφλοιικά. Μάλιστα, το φαινόμενο αυτό παρατηρούνταν αμφοτερόπλευρα, μετά από από μονόπλευρη διέγερση. Η ανταπόκριση στη διέγερση ήταν βέλτιστη όσον αφορά τους γενικευμένους τόνικο-κλονικούς σπασμούς (90%) και τους σύνθετους εστιακούς (90%). Ακολούθως οι γενικευμένοι τονικοί σπασμοί εμφάνισαν ελάττωση της τάξης του 80%, ενώ οι εστιακοί με δευτεροπαθή γενίκευση και οι εστιακοί κινητικοί, 70% και 50% αντίστοιχα.

Τέλος, στην πιο πρόσφατη, τυχαίοποιημένη, μελέτη από τον Velasco περιγράφονται 5 ασθενείς, εκ των οποίων όλοι εμφάνιζαν γενικευμένους τόνικο-κλονικούς σπασμούς,

και επιπλέον 4 εμφάνιζαν τονικούς σπασμούς, 2 εμφάνιζαν πτώσεις και ένας ασθενής εμφάνιζε μυοκλονικές κρίσεις και άτυπες αφαιρέσεις (Velasco et al., 2005). Οι συγγραφείς περιγράφουν ελάττωση της τάξης 41% κατά μέσο όρο της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση ηλεκτροδίων στην άνω-έσω επιφάνεια του φλοιού της παρεγκεφαλίδας αμφοτερόπλευρα. Όσον αφορά τους τόνικο-κλονικούς σπασμούς παρατηρήθηκε μείωση στη συχνότητα 41% κατά μέσο όρο (14-75%). Στις τονικές κρίσεις η απάντηση ήταν αντίστοιχη με ποσοστό 43% (10-76%). Η παρακολούθηση διήρκεσε 24 μήνες και η μείωση των κρίσεων ήταν στατιστικά σημαντική τόσο για τόνικο-κλονικές ($p < 0.001$), όσο και για τις κλονικές κρίσεις ($p < 0.05$).

Συζήτηση

ANT

Μολονότι η ερευνα για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του ANT στη θεραπεία της επιληψίας άρχισε αρκετά αργότερα συγκριτικά με άλλους στόχους, αποτελεί ίσως το καλύτερα μελετημένο στόχο σήμερα. Η αισιοδοξία που καταγράφηκε από τις πρώτες κιόλας πειραματικές μελέτες, οδήγησε σε πληθώρα δημοσιεύσεων τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Πρέπει να τονιστεί ότι πέρα από τον αριθμό, οι μελέτες αυτές ξεχωρίζουν και για τον μεγάλο αριθμό των συμμετεχόντων, αλλά και ως προς την καλύτερη επιλογή αυτών, γεγονός που οδηγεί σε ασφαλέστερη ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Από όλες τις μελέτες εξάγεται το συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα της διέγερσης του ANT φαίνεται να είναι βέλτιστη, στην αντιμετώπιση σύνθετων εστιακών επιληπτικών κρίσεων. Πιο συγκεκριμένα οι επιληπτικές κρίσεις που ξεκινούν από τον κροταφικό λοβό, μονόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα, ανεξαρτήτως δευτεροπαθούς γενίκευσης ή μη, φάνηκε αρχικά να ανταποκρίνονται καλύτερα (Fisher et al., 2010,

Osorio et al., 2007, Van Gompel et al., 2015). Ωστόσο, κυρίες σε πειραματικές, όσο και σε κάποιες από τις κλινικές μελέτες, με κυριότερη αυτή των Kim και συν(Kim et al., 2017a), παρατηρείται καλή ανταπόκριση και σε διαφορετικής έναρξης σύνθετες εστιακές κρίσεις, ιδίως στις μετωπιαίες. Δυστυχώς, σε αρκετές από τις διαθέσιμες μελέτες δεν καθορίζεται σαφώς η εστία έναρξης σε κάθε ασθενή ξεχωριστά, ώστε παρά το μεγάλο ασθενών με σύνθετες εστιακές κρίσεις που αναλύθηκαν, να μην μπορούν να γίνει σύγκριση μεταξύ ασθενών με διαφορετική εντόπιση της επιληπτικής εστίας. Μολονότι δεν έχει διερευνηθεί μέχρι στιγμής, η αποτελεσματικότητα όσον αφορά τις κρίσεις του μετωπιαίου λοβού, ενδεχομένως να σχετίζεται με τη διέγερση του πρόσθιου-έσω υποπυρήνα (nucleus anteromedialis thalami, AM), που όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, αποτελεί το μοναδικό τμήμα του ANT που εμφανίζει συνδέσεις, και μάλιστα εκτενείς, με τον μετωπιαίο λοβό.

Παρόλο που το μικρό μέγεθος του πυρήνα αποτελεί, όπως αναλύθηκε προηγουμένως, ευνοϊκό παράγοντα όσον αφορά την στόχευση, παρατηρήθηκε ότι η ακριβής θέση των ηλεκτροδίων δύναται να παίζει καθοριστικό ρόλο. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε ότι απόκλιση προς το έσω ή προς το πρόσθιο τμήμα του ANT, σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα(Ellis and Stevens, 2008). Το φαινόμενο αυτό πιθανώς οφείλεται στη ταυτόχρονη διέγερση, σε αυτές τις περιπτώσεις, του ραχιαίου-έσω πυρήνα και άλλων δομών και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, προκειμένου να καθοριστεί η βέλτιστη θέση των ηλεκτροδίων(Valentin et al., 2017). Με βάση το διαχωρισμό του πυρήνα στους υποπυρήνες και της αρκετά διαφορετικής συνδεσμικότητας που εμφανίζει ο καθένας εξ αυτών, και περιεγράφηκαν αναλυτικά ανωτέρω, είναι ευνόητο ότι ακόμα και ελάχιστες διάφορες στην θέση των ηλεκτροδίων μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά στο αποτέλεσμα, ιδίως όσον αφορά ασθενείς με διαφορετική εστία έναρξης.

Μολονότι υπάρχει ιδιαίτερη διαμάχη γύρω από το θέμα της μικρο-βλάβης από την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων και τον πιθανό ρόλο της, ο ANT είναι ο πυρήνας με τις ισχυρότερες ενδείξεις υπέρ αυτής. Όπως αναλύθηκε ανωτέρω υπάρχουν μελέτες που δείχνου σημαντική βελτίωση της συχνότητας των κρίσεων πριν την εφαρμογή διέγερσης. (Andrade et al., 2006, Hodaie et al., 2006, Hodaie et al., 2002, Kerrigan et al., 2004, Lim et al., 2007)Μάλιστα, σε ορισμένες μελέτες η περαιτέρω βελτίωση μετά τη διέγερση ήταν σημαντικά μικρότερη από αυτή που παρατηρήθηκε από την εμφύτευση των ηλεκτροδίων (Andrade et al., 2010, Hodaie et al., 2002), κάτι που δεν παρατηρήθηκε, ωστόσο, στη μελέτη SANTE.

CMT

Με δύο τυχαιοποιημένες, και συνολικά 10 μελέτες, ο CMT αποτελεί έναν αρκετά καλά μελετημένο πυρήνα. Τα αποτελέσματα όπως υπογραμμίστηκε και ανωτέρω ήταν καλύτερα στους ασθενείς που έπασχαν από σύνδρομο Lennox-Gestaut, όχι μόνο όσον αφορά το ποσοστό ελάττωσης των κρίσεων, αλλά και το ποσοστό των ασθενών συνολικά που ανταποκρίθηκαν στην διέγερση. Σε αντίθεση με άλλους πυρήνες, και άλλες κατηγορίες ασθενών, τα αποτελέσματα από την εφαρμογή DBS στον CMT σε ασθενείς με σύνδρομο Lennox-Gestaut ήταν σταθερά μεταξύ των διάφορων μελετών. Παρότι το γεγονός αυτό έχει καταδειχθεί σε αρκετές μελέτες, δεν υπάρχει μέχρι σήμερα κάποια πιθανή θεωρία όσον αφορά το μηχανισμό δράσης της διέγερσης στο εν λόγω σύνδρομο.

Επιπλέον, ασθενείς με γενικευμένη επιληψία, και ασθενείς με τόνικο-κλονικούς σπασμούς φαίνεται να επωφελούνται καλύτερα, γεγονός που συνάδει με τις παρατηρήσεις σχετικά με τις ανατομικές συνδέσεις του πυρήνα, αλλά και με τα αποτελέσματα πειραματικών μελετών. Αντίθετα, τα αποτελέσματα δεν ήταν ιδιαίτερα

ενθαρρυντικά όσον αφορά τις εστιακές κρίσεις, ανεξαρτήτως δευτεροπαθούς γενίκευσης ή μη. Συγκεκριμένα τα αποτελέσματα σε ασθενείς με κρίσεις κροταφικού λοβού ήταν ιδιαίτερα απογοητευτικά, ενώ σε κάποιους ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις αρχόμενες από το μετωπιαίο λοβό παρατηρήθηκε ανταπόκριση, όχι όμως ιδιαίτερα ενθαρρυντική (Chkhenkeli et al., 2004, Cukiert et al., 2009, Fisher, 2013). Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες είναι οι παρατηρήσεις της ομάδας του Velasco, ότι σε πειραματικές μελέτες μετά από διέγερση του CMT, δεν καταγράφηκαν εκπολώσεις από τους κροταφικούς λοβούς ζώων ή ανθρώπων, ή γενικότερα από σημεία του φλοιού αρκετά πλάγια παροβελιαία. (Dempsey EW, 1942, HUNTER J, 1949, Velasco and Lindsley, 1965, Velasco et al., 1997) Αντίθετα, προτείνουν ότι, με βάση μελέτες με καταγραφές σε ΗΕΓ, η διέγερση του CMT δύναται να εμφανίζει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ασθενείς με κρίσεις που άρχονται από τη συμπληρωματική κινητική περιοχή (SMA). (Velasco et al., 2000b, Fish et al., 1993, Rasmussen, 1991). Ωστόσο, η θεωρία αυτή δεν έχει διερευνηθεί μέχρι σήμερα.

Παρά το γεγονός ότι το μικρό μέγεθος ενός πυρήνα στόχου έχει γενικά θεωρηθεί ως ευνοϊκός παράγοντας, όπως αναλύθηκε και στην ενότητα του ANT, η περίπτωση του CMT εμφανίζει ορισμένες ιδιαιτερότητες. Αρχικά όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, ο πυρήνας δεν απεικονίζεται σε MRI γεγονός που καθιστά δυσχερή την επιβεβαίωση της θέσης του ηλεκτροδίου (Parent and Parent, 2005, Piyas et al., 2019). Το γεγονός αυτό μελετήθηκε από αρκετούς ερευνητές, ώστε να καταδειχθεί η σημασία της επακριβούς επιβεβαίωσης της ορθής στόχευσης. Μάλιστα, παρατηρήθηκε ότι στην περίπτωση του CMT λόγω τη εγγύτητας του με άλλος πυρήνες του θαλάμου, και λόγω της πληθώρας διαφορετικών μοτίβων συνδεσμικότητας του καθενός, μικρές αποκλίσεις στη θέση των ηλεκτροδίων μπορούν να επηρεάσουν ριζικά το αποτέλεσμα της διέγερσης. (Velasco et al., 2000b, Velasco et al., 2006, Valentin et al., 2017, Son et al., 2016)

Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι παρά τον σχετικά μεγάλο αριθμό μελετών και τα θετικά αποτελέσματα στους ασθενείς που αναφέρθηκαν παραπάνω, οι περισσότερες μελέτες αποτελούνται από μικρό αριθμό ασθενών και είναι επιπέδου 3 ή 4. Είναι ευνόητο ότι για την εδραίωση ασφαλών αποτελεσμάτων χρειάζονται μεγαλύτερες και ισχυρότερες μελέτες.

Ιππόκαμπος

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση της περιοχής του ιπποκάμπου σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία έσω κροταφικού λοβού, που δεν αποτελούν κατάλληλους υποψήφιους για χειρουργική επέμβαση, είναι ασφαλής και εμφανίζει αρκετά υψηλά ποσοστά βελτίωσης, όπως καταδείχθηκε από όλες τις υπάρχουσες μελέτες. Ωστόσο, υπάρχουν ακόμα αρκετά ερωτήματα που χρήζουν απαντήσεων, και για τα οποία τα αποτελέσματα των διαθέσιμων μελετών είναι αντιφατικά.

Καταρχήν, η υπεροχή της αμφοτερόπλευρης διέγερσης που θεωρήθηκε δεδομένη από τις πρώτες μελέτες, φάνηκε μετέπειτα να μην υπερέχει σαφώς, κυρίως σε ασθενείς με μονόπλευρη εστία έναρξης. Μια μελέτη αντίστοιχη με αυτή του Vonck (Vonck et al., 2002), όπου η αρχικά μονόπλευρη διέγερση μετατρέπεται σε αμφοτερόπλευρη, αλλά με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, θα επέτρεπε ενδεχομένως την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Ακολούθως, η τοποθέτηση δύο ηλεκτροδίων, ενός στον αμυγδαλοειδή πυρήνα, και ενός στο πρόσθιο τμήμα του ιπποκάμπου, φαίνεται να συνοδεύεται με υψηλότερα ποσοστά ελάττωσης κρίσεων, χωρίς αυτό να μπορεί να αποδειχθεί ασφαλώς. Το γεγονός ότι υπάρχουν μελέτες με μεμονωμένη διέγερση του ιπποκάμπου που φέρουν πολύ υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης καθιστά το συμπέρασμα επισφαλές. Όπως έχει ειπωθεί, η απάντηση στο εν λόγω ερώτημα, πιθανώς ευρίσκεται στις ρυθμίσεις της διέγερσης, και όχι στην τοποθέτηση των ηλεκτροδίων καθαυτή.

Όπως αναλύθηκε οι ασθενείς που εμφανίζουν ευρήματα σκλήρυνσης ιπποκάμπου στη μαγνητική τομογραφία, φάνηκε στις πρώτες μελέτες να εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης. Μια πιθανή εξήγηση είναι η απουσία νευρώνων στον σκληρωτικό ιππόκαμπο, η οποία πιθανώς τον καθιστά λιγότερο ευαίσθητο στη διέγερση. Εναλλακτικά, είναι πιθανό ο σκληρωτικός ιππόκαμπος να εμποδίζει την μετάδοση της διέγερσης, ώστε στους ασθενείς αυτούς να απαιτείται διέγερση με διαφορετικές ρυθμίσεις. Τέλος, πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η πιθανότητα ευκολότερης μετακίνησης των ηλεκτροδίων στον ατροφικό, σκληρωτικό ιππόκαμπο. Σε επακόλουθες μελέτες, ωστόσο, υπήρξαν ασθενείς με σκλήρυνση ιπποκάμπου που εμφάνισαν αντίστοιχα, ή και καλύτερα, αποτελέσματα από ασθενείς με φυσιολογική MRI. Το γεγονός αυτό, παρά το μικρό αριθμό των ασθενών αυτών, χρήζει περαιτέρω διεύρυνσης, και αποτελεί ενθαρρυντικό στοιχείο για την ομάδα αυτή. Στις διαθέσιμες μελέτες η διέγερση όλων των ασθενών γινόταν, όπως αναλύθηκε, με τις ίδιες ρυθμίσεις. Μια μελέτη, με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με σκλήρυνση ιπποκάμπου, είναι απαραίτητη, προκειμένου να μελετηθεί η αναγκαιότητα ή μη χρήσης ισχυρότερης διέγερσης, αλλά και να καθοριστούν οι παράγοντες αυτής.

STN

Όπως ειπώθηκε η μελέτη της διέγερσης του STN για τη θεραπεία της επιληψίας βασίστηκε στα θετικά αποτελέσματα που παρατηρούνταν στη θεραπεία κινητικών διαταραχών, πρωτίστως της νόσου Parkinson, αλλά και στην εξοικείωση με την ανατομία του. Μολονότι, ο ρόλος του στη μετάδοση των επιληπτικών κρίσεων καταδείχθηκε σε πληθώρα πειραματικών μελετών, τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών δεν ήταν ενθαρρυντικά, οδηγώντας σε έκπτωση του ενδιαφέροντος για τον εν λόγω πυρήνα. Ωστόσο, πρέπει να υπογραμμιστεί ότι ο συνολικός αριθμός των

ασθενών είναι ιδιαίτερα μικρός, καθιστώντας την εξαγωγή συμπερασμάτων αρκετά επισφαλή.

Η στόχευση του STN σε ασθενείς με προϊούσα μυοκλονική επιληψία που προτάθηκε από τον Vesper, και μελετήθηκε και από τον Wille, βασίστηκε στην αποτελεσματικότητα του πυρήνα σε κινητικές διαταραχές παρόμοιες με τη μυοκλονική επιληψία, όπως ο μυοκλονικός τρόμος και η δυστονία. Τα αποτελέσματα σε αυτή την κατηγορία ασθενών ήταν περισσότερο ενθαρρυντικά και με όλους τους συμμετέχοντες να εμφανίζουν κάποιου βαθμού ανταπόκριση, δίνοντας μια νέα προοπτική για περαιτέρω, μεγαλύτερες έρευνες.

Παρεγκεφαλίδα

Μολονότι η παρεγκεφαλίδα μελετιέται ως στόχο εγκεφαλικής διέγερσης για τη θεραπεία της επιληψίας περισσότερα χρόνια από οποιονδήποτε άλλος στόχο, τα αποτελέσματα των δημοσιευμένων μελετών είναι αντικρουόμενα, με αποτέλεσμα, σε συνδυασμό με τα αισιόδοξα αποτελέσματα από την διέγερση κυρίως του ANT, και CMT, να μην αποτελεί τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερα δημοφιλές αντικείμενο έρευνας.

Παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα της ομάδας του Velasco επανάφεραν τη συζήτηση για το ρόλο της παρεγκεφαλίδας, υπάρχουν αρκετά, βασικά, ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα, πρωτίστως όσον αφορά την βέλτιστη θέση των ηλεκτροδίων, που δεν έχει ακόμα μελετηθεί επαρκώς (Velasco et al., 2005). Όπως είδαμε το αρχικό ενδιαφέρον, τόσο των κλινικών όσο και των πειραματικών μελετών στράφηκε στο φλοιό. Ωστόσο, οι πυρήνες της παρεγκεφαλίδας ενδεχομένως αποτελούν ιδανικότερους στόχους και χρήζουν περισσότερης προσοχής (Zhou et al., 2018). Αξίζει επίσης να σημειωθεί, ότι παρά τις παρατηρήσεις που επισημαίνουν υπεροχή του προσθίου τμήματος του φλοιού, η ακριβής θέση των ηλεκτροδίων δεν έχει μελετηθεί

ενδεδειγμένα. Μάλιστα, πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η θέση τοποθέτησης του ηλεκτροδίου διεγχειρητικά με το σημείο εφαρμογής της διέγερσης δύναται να διαφέρουν σημαντικά, κυρίως λόγω μετακίνησης των ηλεκτροδίων.(Klinger and Mittal, 2016)

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός ότι παρά τα ιδιαίτερα αισιόδοξα αποτελέσματα των μη ελεγχόμενων μελετών, οι δύο από τις τρεις δημοσιευμένες διπλές-τυφλές μελέτες δεν έδειξαν καμία βελτίωση όσον αφορά τη συχνότητα των κρίσεων(Wright et al., 1984, Van Buren et al., 1978). Οι συγγραφείς τονίζουν τη σημασία του φαινομένου placebo στην προσπάθεια να ερμηνεύσουν τα αποτελέσματα αυτά, καθώς και των κριτηρίων επιλογής ασθενών, της χειρουργικής τεχνικής αλλά και των μεθόδων παρακολούθησης. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη των Wright και συν., δεν διενεργήθηκε καταγραφή της διάρκειας και βαρύτητας των κρίσεων, ούτε της βαρύτητας της μετακριτικής σύγχυσης.

Όσον αφορά την επιλογή των ασθενών, είναι σαφές, όπως ειπώθηκε και για άλλους πυρήνες, ότι οι διάφοροι τύποι κρίσεων, δεν δύναται να αντιμετωπιστούν με διέγερση του ίδιου στόχου, ή με τις ίδιες παραμέτρους διέγερσης. Ως εκ τούτου, και με δεδομένο ότι οι παράμετροι διέγερσης δεν μπορούν να μελετηθούν με ασφάλεια σε πειραματικά μοντέλα, η ορθή επιλογή ασθενών, και ο σχεδιασμός διπλών-τυφλών μελετών, για την αποφυγή του φαινομένου placebo, όπως κατέδειξε ο Velasco, είναι απαραίτητα για τον καθορισμό των παραμέτρων διέγερσης.

Συμπεράσματα

Ο καθορισμός των παραμέτρων διέγερσης για τον εκάστοτε στόχο δεν αποτελεί αντικείμενο μελέτης της παρούσας έρευνας. Ωστόσο, όπως παρατηρήθηκε αρχικά από μελέτες για τη διέγερση της περιοχής του ιπποκάμπου, και στη συνέχεια από πληθώρα πειραματικών και κλινικών μελετών, οι βέλτιστοι παράμετροι διέγερσης σχετίζονται άμεσα με την ανατομία του πυρήνα στόχου και την ακριβή θέση των ηλεκτροδίων. Ακόμα και σε μικρούς σε μέγεθος στόχους, όπως ο ANT ή ο STN, μικρές διαφοροποιήσεις στη θέση των ηλεκτροδίων μπορεί να επιφέρουν σημαντικές αλλαγές στα αποτελέσματα.

Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός δράσης της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος, θεωρούμε ότι η λεπτομερής ανατομική μελέτη των στόχων αυτής, αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την κατανόηση αυτού. Ειδικά στην περίπτωση της επιληψίας, λόγω των διαφόρων τύπων αυτής, οι συνδέσεις των πυρήνων στόχων, ενδεχομένως αποτελούν το κλειδί για την ορθή επιλογή του στόχου της διέγερσης, αλλά και για τον καθορισμό των παραμέτρων αυτής. Δυστυχώς παρά το μεγάλο αριθμό μελετών, σε πολλές εξ αυτών, ιδιαίτερα στις παλαιότερες, η επιλογή των ασθενών, ή μέρους αυτών, δεν έγινε με κάποια σαφή συσχέτιση του πυρήνα στόχου με τον τύπο των κρίσεων. Επιπλέον, σε κάποιες δεν γίνεται ακριβής προσδιορισμός του τύπου των επιληπτικών κρίσεων των συμμετεχόντων, κυρίως στην περίπτωση των εστιακών κρίσεων, οπότε και δεν καθορίζεται η εστία έναρξης.

Με βάση τα ανωτέρω, είναι εύλογο ότι απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες, με ορθή επιλογή των συμμετεχόντων ανάλογα με τον πυρήνα στόχο που πρόκειται να μελετηθεί, με βάση τα αποτελέσματα που αναλύθηκαν για τον κάθε ένα ξεχωριστά ανωτέρω.

Ιδιαίτερο προβληματισμό προκάλεσε η πιθανή παρουσία φαινομένου placebo, κυρίως μετά την υπογράμμιση αυτού στη μελέτη SANTE, αλλά και στην περίπτωση

στόχευσης της παρεγκεφαλίδας όπως αναλύθηκε ανωτέρω. Μολονότι υπήρξαν αναφορές από πολύ παλαιότερες μελέτες, η ύπαρξη του φαινομένου, και ο βαθμός στον οποίο δύναται να επηρεάσει τα αποτελέσματα των μελετών δεν έχει διερευνηθεί.

Εν κατακλείδι, το DBS σε ασθενείς που πάσχουν από φαρμακοανθεκτική επιληψία είναι μια ασφαλής μέθοδος, η οποία μπορεί να επιφέρει να επιφέρει σημαντική βελτίωση όσον αφορά τη συχνότητα και τη βαρύτητα των επιληπτικών κρίσεων, και κατά συνέπεια τη γενικότερη ποιότητα ζωής των ασθενών. Με ορθή επιλογή του πυρήνα στόχου για τον κάθε ασθενή, με βάση την ανάλυση που προηγήθηκε, τα αποτελέσματα δύναται να συνάδουν με αυτά των πλέον αισιόδοξων από τις μελέτες που αναλύθηκαν.

Βιβλιογραφία

- ALEXANDER, G. E., DELONG, M. R. & STRICK, P. L. 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, 9, 357-81.
- AMAR, A. P., APUZZO, M. L. & LIU, C. Y. 2008. Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *Neurosurgery*, 62 Suppl 2, 506-13.
- ANDRADE, D. M., HAMANI, C., LOZANO, A. M. & WENBERG, R. A. 2010. Dravet syndrome and deep brain stimulation: seizure control after 10 years of treatment. *Epilepsia*, 51, 1314-6.
- ANDRADE, D. M., ZUMSTEG, D., HAMANI, C., HODAIE, M., SARKISSIAN, S., LOZANO, A. M. & WENBERG, R. A. 2006. Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology*, 66, 1571-3.
- BAWIN, S. M., SATMARY, W. M., MAHONEY, M. D. & ADEY, W. R. 1991. Transition from normal to epileptiform activity in kindled rat hippocampal slices. *Epilepsy Res*, 8, 107-16.
- BAWIN, S. M., SHAHHAL, I., MAHONEY, M. D. & ADEY, W. R. 1989. Induction of delayed synchronized bursts in hippocampal slices by weak sine-wave stimulation; role of the NMDA receptor. *Epilepsy Res*, 3, 41-8.
- BELEZA, P. 2009. Refractory epilepsy: a clinically oriented review. *Eur Neurol*, 62, 65-71.
- BENABID, A. L., KOUDSIE, A., BENZAOUZ, A., VERCUEIL, L., FRAIX, V., CHABARDES, S., LEBAS, J. F. & POLLAK, P. 2001. Deep brain stimulation of the corpus luyisi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson's disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy. *J Neurol*, 248 Suppl 3, III37-47.
- BENABID, A. L., MINOTTI, L., KOUDSIE, A., DE SAINT MARTIN, A. & HIRSCH, E. 2002. Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus luyisi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30-

- month follow-up: technical case report. *Neurosurgery*, 50, 1385-91; discussion 1391-2.
- BENARROCH, E. E. 2008. The midline and intralaminar thalamic nuclei: anatomic and functional specificity and implications in neurologic disease. *Neurology*, 71, 944-9.
- BENAZZOZ, A., BREIT, S., KOUDSIE, A., POLLAK, P., KRACK, P. & BENABID, A. L. 2002. Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17 Suppl 3, S145-9.
- BIDZINSKI, J., BACIA, T., OSTROWSKI, K. & CZARKWIANI, L. 1981. [Effect of cerebellar cortical electrostimulation on the frequency of epileptic seizures in severe forms of epilepsy]. *Neurol Neurochir Pol*, 15, 605-9.
- BITTENCOURT, S., DUBIELA, F. P., QUEIROZ, C., COVOLAN, L., ANDRADE, D., LOZANO, A., MELLO, L. E. & HAMANI, C. 2010. Microinjection of GABAergic agents into the anterior nucleus of the thalamus modulates pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. *Seizure*, 19, 242-6.
- BOEX, C., SEECK, M., VULLIEMOZ, S., ROSSETTI, A. O., STAEDLER, C., SPINELLI, L., PEGNA, A. J., PRALONG, E., VILLEMURE, J. G., FOLETTI, G. & POLLO, C. 2011. Chronic deep brain stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 20, 485-90.
- BONDALLAZ, P., BOEX, C., ROSSETTI, A. O., FOLETTI, G., SPINELLI, L., VULLIEMOZ, S., SEECK, M. & POLLO, C. 2013. Electrode location and clinical outcome in hippocampal electrical stimulation for mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 22, 390-5.
- BOON, P., VONCK, K., DE HERDT, V., VAN DYCKE, A., GOETHALS, M., GOOSSENS, L., VAN ZANDIJCKE, M., DE SMEDT, T., DEWAELE, I., ACHTEN, R., WADMAN, W., DEWAELE, F., CAEMAERT, J. & VAN ROOST, D. 2007. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 48, 1551-60.
- BRAGIN, A., WILSON, C. L. & ENGEL, J., JR. 2002. Rate of interictal events and spontaneous seizures in epileptic rats after electrical stimulation of hippocampus and its afferents. *Epilepsia*, 43 Suppl 5, 81-5.
- BRODIE, M. J. 1996. Antiepileptic drugs, clinical trials, and the marketplace. *Lancet*, 347, 777-9.
- BROWN, W. J., BABB, T. L., SOPER, H. V., LIEB, J. P., OTTINO, C. A. & CRANDALL, P. H. 1977. Tissue reactions to long-term electrical stimulation of the cerebellum in monkeys. *J Neurosurg*, 47, 366-79.
- BUENTJEN, L., KOPITZKI, K., SCHMITT, F. C., VOGES, J., TEMPELMANN, C., KAUFMANN, J. & KANOWSKI, M. 2014. Direct targeting of the thalamic anteroventral nucleus for deep brain stimulation by T1-weighted magnetic resonance imaging at 3 T. *Stereotact Funct Neurosurg*, 92, 25-30.
- CHABARDES, S., KAHANE, P., MINOTTI, L., KOUDSIE, A., HIRSCH, E. & BENABID, A. L. 2002. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic Disord*, 4 Suppl 3, S83-93.
- CHEN, Y. C., ZHU, G. Y., WANG, X., SHI, L., DU, T. T., LIU, D. F., LIU, Y. Y., JIANG, Y., ZHANG, X. & ZHANG, J. G. 2017. Anterior thalamic nuclei deep brain stimulation reduces disruption of the blood-brain barrier, albumin extravasation, inflammation and apoptosis in kainic acid-induced epileptic rats. *Neurol Res*, 39, 1103-1113.
- CHKHENKELI, S. A. & CHKHENKELI, I. S. 1997. Effects of therapeutic stimulation of nucleus caudatus on epileptic electrical activity of brain in patients with intractable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*, 69, 221-4.
- CHKHENKELI, S. A., SRAMKA, M., LORTKIPANIDZE, G. S., RAKVIASHVILI, T. N., BREGVADZE, E., MAGALASHVILI, G. E., GAGOSHIDZE, T. & CHKHENKELI, I. S. 2004. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*, 106, 318-29.

- CHRISTIE, B. R., KERR, D. S. & ABRAHAM, W. C. 1994. Flip side of synaptic plasticity: long-term depression mechanisms in the hippocampus. *Hippocampus*, 4, 127-35.
- COOKE, P. M. & SNIDER, R. S. 1955. Some cerebellar influences on electrically-induced cerebral seizures. *Epilepsia*, 4, 19-28.
- COOPER, I. S., AMIN, I. & GILMAN, S. 1973. The effect of chronic cerebellar stimulation upon epilepsy in man. *Trans Am Neurol Assoc*, 98, 192-6.
- COOPER, I. S., AMIN, I., RIKLAN, M., WALTZ, J. M. & POON, T. P. 1976. Chronic cerebellar stimulation in epilepsy. Clinical and anatomical studies. *Arch Neurol*, 33, 559-70.
- COOPER, I. S., AMIN, I., UPTON, A., RIKLAN, M., WATKINS, S. & MCLELLAN, L. 1977a. Safety and efficacy of chronic cerebellar stimulation. *Appl Neurophysiol*, 40, 124-34.
- COOPER, I. S., AMIN, I., UPTON, A., RIKLAN, M., WATKINS, S. & MCLELLAN, L. 1977b. Safety and efficacy of chronic stimulation. *Neurosurgery*, 1, 203-5.
- COOPER, I. S. & UPTON, A. R. 1978. Effects of cerebellar stimulation on epilepsy, the EEG and cerebral palsy in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 349-54.
- COWAN, W. M., GUILLERY, R. W. & POWELL, T. P. 1964. The Origin of the Mammillary Peduncle and Other Hypothalamic Connexions from the Midbrain. *J Anat*, 98, 345-63.
- CRUCE, J. A. 1977. An autoradiographic study of the descending connections of the mammillary nuclei of the rat. *J Comp Neurol*, 176, 631-44.
- CUKIERT, A., BURATTINI, J. A., CUKIERT, C. M., ARGENTONI-BALDOCHI, M., BAISE-ZUNG, C., FORSTER, C. R. & MELLO, V. A. 2009. Centro-median stimulation yields additional seizure frequency and attention improvement in patients previously submitted to callosotomy. *Seizure*, 18, 588-92.
- CUKIERT, A., CUKIERT, C. M., BURATTINI, J. A. & LIMA ADE, M. 2015. Seizure Outcome After Battery Depletion in Epileptic Patients Submitted to Deep Brain Stimulation. *Neuromodulation*, 18, 439-41; discussion 441.
- CUKIERT, A., CUKIERT, C. M., BURATTINI, J. A. & LIMA, A. M. 2014. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in a prospective cohort of patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 23, 6-9.
- CUKIERT, A., CUKIERT, C. M., BURATTINI, J. A., MARIANI, P. P. & BEZERRA, D. F. 2017. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy: A prospective, controlled, randomized, double-blind study. *Epilepsia*, 58, 1728-1733.
- DAVIS, R. 2000. Cerebellar stimulation for cerebral palsy spasticity, function, and seizures. *Arch Med Res*, 31, 290-9.
- DAVIS, R. & EMMONDS, S. E. 1992. Cerebellar stimulation for seizure control: 17-year study. *Stereotact Funct Neurosurg*, 58, 200-8.
- DELGADO, J. M., HAMLIN, H. & CHAPMAN, W. P. 1952. Technique of intracranial electrode placement for recording and stimulation and its possible therapeutic value in psychotic patients. *Confin Neurol*, 12, 315-9.
- DEMPSEY EW, M. R. 1942. The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Am J Physiol*.
- DEPAULIS, A., VERGNES, M. & MARESCAUX, C. 1994. Endogenous control of epilepsy: the nigral inhibitory system. *Prog Neurobiol*, 42, 33-52.
- DERANSART, C. & DEPAULIS, A. 2002. The control of seizures by the basal ganglia? A review of experimental data. *Epileptic Disord*, 4 Suppl 3, S61-72.
- DESMOND, J. E., CHEN, S. H. & SHIEH, P. B. 2005. Cerebellar transcranial magnetic stimulation impairs verbal working memory. *Ann Neurol*, 58, 553-60.
- DETRE, J. A., ALSOP, D. C., AGUIRRE, G. K. & SPERLING, M. R. 1996. Coupling of cortical and thalamic ictal activity in human partial epilepsy: demonstration by functional magnetic resonance imaging. *Epilepsia*, 37, 657-61.

- DOW, R. S., FERNANDEZ-GUARDIOLA, A. & MANNI, E. 1962. The influence of the cerebellum on experimental epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 14, 383-98.
- DYBDAL, D. & GALE, K. 2000. Postural and anticonvulsant effects of inhibition of the rat subthalamic nucleus. *J Neurosci*, 20, 6728-33.
- EBNER, T. J., BANTLI, H. & BLOEDEL, J. R. 1980. Effects of cerebellar stimulation on unitary activity within a chronic epileptic focus in a primate. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 49, 585-99.
- ELLIS, T. L. & STEVENS, A. 2008. Deep brain stimulation for medically refractory epilepsy. *Neurosurg Focus*, 25, E11.
- ENGEL, J., JR. 2013. Why is there still doubt to cut it out? *Epilepsy Curr*, 13, 198-204.
- ENGEL, J., JR., MCDERMOTT, M. P., WIEBE, S., LANGFITT, J. T., STERN, J. M., DEWAR, S., SPERLING, M. R., GARDINER, I., ERBA, G., FRIED, I., JACOBS, M., VINTERS, H. V., MINTZER, S., KIEBURTZ, K. & EARLY RANDOMIZED SURGICAL EPILEPSY TRIAL STUDY, G. 2012. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*, 307, 922-30.
- FIEST, K. M., SAURO, K. M., WIEBE, S., PATTEN, S. B., KWON, C. S., DYKEMAN, J., PRINGSHEIM, T., LORENZETTI, D. L. & JETTE, N. 2017. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88, 296-303.
- FISH, D. R., SMITH, S. J., QUESNEY, L. F., ANDERMANN, F. & RASMUSSEN, T. 1993. Surgical treatment of children with medically intractable frontal or temporal lobe epilepsy: results and highlights of 40 years' experience. *Epilepsia*, 34, 244-7.
- 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., PAPAVALASSILIOU, S., EPSTEIN, C., POLLARD, J., TONDER, L., GREBIN, J., COFFEY, R., GRAVES, N. & GROUP, S. S. 2010. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51, 899-908.
- FISHER, R. S. 1993. Emerging antiepileptic drugs. *Neurology*, 43, S12-20.
- FISHER, R. S. 2013. Deep brain stimulation for epilepsy. *Handb Clin Neurol*, 116, 217-34.
- FISHER, R. S., CROSS, H., D'SOUZA, C., FRENCH, J. A., HAUT, S., HIGURASHI, N., HIRSCH, E., JANSEN, F. E., PELTOLA, J., MOSHE, S. L., PERUCCA, E., LAGAE, L., ROULET-PEREZ, E., SCHULZE-BONHAGE, A., SCHEFFER, I. E., SOMERVILLE, E., SPERLING, M. R., WIEBE, S., YACUBIAN, E. M. & ZUBERI, S. 2019. 2017 International League Against Epilepsy classifications of seizures and epilepsy are steps in the right direction. *Epilepsia*, 60, 1040-1044.
- FISHER, R. S., UEMATSU, S., KRAUSS, G. L., CYSYK, B. J., MCPHERSON, R., LESSER, R. P., GORDON, B., SCHWERDT, P. & RISE, M. 1992. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia*, 33, 841-51.
- FISHER, R. S. & VELASCO, A. L. 2014. Electrical brain stimulation for epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 10, 261-70.
- FRANCO, A., PIMENTEL, J., CAMPOS, A. R., MORGADO, C., PINELO, S., FERREIRA, A. G. & BENTES, C. 2016. Stimulation of the bilateral anterior nuclei of the thalamus in the treatment of refractory epilepsy: two cases of subcortical band heterotopia. *Epileptic Disord*, 18, 426-430.

- GIBSON, W. S., ROSS, E. K., HAN, S. R., VAN GOMPEL, J. J., MIN, H. K. & LEE, K. H. 2016. Anterior Thalamic Deep Brain Stimulation: Functional Activation Patterns in a Large Animal Model. *Brain Stimul*, 9, 770-773.
- GILMAN, S. 1978. Cerebellar stimulation: safety factors. *Surg Neurol*, 9, 194.
- GLOOR, P., QUESNEY, L. F. & ZUMSTEIN, H. 1977. Pathophysiology of generalized penicillin epilepsy in the cat: the role of cortical and subcortical structures. II. Topical application of penicillin to the cerebral cortex and to subcortical structures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 43, 79-94.
- GLUCKMAN, B. J., NEEL, E. J., NETOFF, T. I., DITTO, W. L., SPANO, M. L. & SCHIFF, S. J. 1996. Electric field suppression of epileptiform activity in hippocampal slices. *J Neurophysiol*, 76, 4202-5.
- GODLEVSKII, L. S., STEPANENKO, K. I., LOBASYUK, B. A., SARA KHAN, E. V. & BOBKOVA, L. M. 2004. The effects of electrical stimulation of the paleocerebellar cortex on penicillin-induced convulsive activity in rats. *Neurosci Behav Physiol*, 34, 797-802.
- GROENEWEGEN, H. J. & BERENDSE, H. W. 1994. The specificity of the 'nonspecific' midline and intralaminar thalamic nuclei. *Trends Neurosci*, 17, 52-7.
- GUNGOR, A., BAYDIN, S. S., HOLANDA, V. M., MIDDLEBROOKS, E. H., ISLER, C., TUGCU, B., FOOTE, K. & TANRIOVER, N. 2018. Microsurgical anatomy of the subthalamic nucleus: correlating fiber dissection results with 3-T magnetic resonance imaging using neuronavigation. *J Neurosurg*, 130, 716-732.
- HABLITZ, J. J., MCSHERRY, J. W. & KELLAWAY, P. 1975. Cortical seizures following cerebellar stimulation in primates. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 38, 423-6.
- HALPERN, C. H., SAMADANI, U., LITT, B., JAGGI, J. L. & BAL TUCH, G. H. 2008. Deep brain stimulation for epilepsy. *Neurotherapeutics*, 5, 59-67.
- HAMANI, C., EWERTON, F. I., BONILHA, S. M., BALLESTER, G., MELLO, L. E. & LOZANO, A. M. 2004. Bilateral anterior thalamic nucleus lesions and high-frequency stimulation are protective against pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. *Neurosurgery*, 54, 191-5; discussion 195-7.
- HANDFORTH, A., DESALLES, A. A. & KRAHL, S. E. 2006. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy. *Epilepsia*, 47, 1239-41.
- HEATH, R. G. 1963. Electrical Self-Stimulation of the Brain in Man. *Am J Psychiatry*, 120, 571-7.
- HELMSTAEDTER, C., RICHTER, S., ROSKE, S., OLTMANN S, F., SCHRAMM, J. & LEHMANN, T. N. 2008. Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49, 88-97.
- HELMSTAEDTER, C., ROESKE, S., KAADEN, S., ELGER, C. E. & SCHRAMM, J. 2011. Hippocampal resection length and memory outcome in selective epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82, 1375-81.
- HIRAI, T. & JONES, E. G. 1989. A new parcellation of the human thalamus on the basis of histochemical staining. *Brain Res Brain Res Rev*, 14, 1-34.
- HODAIE, M., CORDELLA, R., LOZANO, A. M., WENNBERG, R. & DOSTROVSKY, J. O. 2006. Bursting activity of neurons in the human anterior thalamic nucleus. *Brain Res*, 1115, 1-8.
- HODAIE, M., WENNBERG, R. A., DOSTROVSKY, J. O. & LOZANO, A. M. 2002. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia*, 43, 603-8.
- HOUETO, J. L., KARACHI, C., MALLET, L., PILLON, B., YELNIK, J., MESNAGE, V., WELTER, M. L., NAVARRO, S., PELISSOLO, A., DAMIER, P., PIDOUX, B., DORMONT, D., CORNU, P. &

- AGID, Y. 2005. Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 992-5.
- HUNTER J, J. H. 1949. Effects of thalamic stimulation in unanaesthetised animals; the arrest reaction and petit mal-like seizures, activation patterns and generalized convulsions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*.
- IADAROLA, M. J. & GALE, K. 1982. Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by gamma-aminobutyric acid. *Science*, 218, 1237-40.
- ILYAS, A., PIZARRO, D., ROMEO, A. K., RILEY, K. O. & PATI, S. 2019. The centromedian nucleus: Anatomy, physiology, and clinical implications. *J Clin Neurosci*, 63, 1-7.
- JASPER, H., NAQUET, R. & KING, E. V. 1955. Thalamocortical recruiting responses in sensory receiving areas in the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 7, 99-114.
- JENKINS, B. & TEPPER, S. J. 2011. Neurostimulation for primary headache disorders: Part 2, review of central neurostimulators for primary headache, overall therapeutic efficacy, safety, cost, patient selection, and future research in headache neuromodulation. *Headache*, 51, 1408-18.
- JENSEN, A. L. & DURAND, D. M. 2007. Suppression of axonal conduction by sinusoidal stimulation in rat hippocampus in vitro. *J Neural Eng*, 4, 1-16.
- JILTSOVA, E., MOTTONEN, T., FAHLSTROM, M., HAAPASALO, J., TAHTINEN, T., PELTOLA, J., OHMAN, J., LARSSON, E. M., KIEKARA, T. & LEHTIMAKI, K. 2016. Imaging of Anterior Nucleus of Thalamus Using 1.5T MRI for Deep Brain Stimulation Targeting in Refractory Epilepsy. *Neuromodulation*, 19, 812-817.
- JIN, H., LI, W., DONG, C., WU, J., ZHAO, W., ZHAO, Z., MA, L., MA, F., CHEN, Y. & LIU, Q. 2016. Hippocampal deep brain stimulation in nonlesional refractory mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 37, 1-7.
- JOBST, B. C. & CASCINO, G. D. 2015. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA*, 313, 285-93.
- KELEMEN, A., BARSÍ, P., EROSS, L., VAJDA, J., CZIRJAK, S., BORBELY, C., RASONYI, G. & HALASZ, P. 2006. Long-term outcome after temporal lobe surgery--prediction of late worsening of seizure control. *Seizure*, 15, 49-55.
- KERRIGAN, J. F., LITT, B., FISHER, R. S., CRANSTOUN, S., FRENCH, J. A., BLUM, D. E., DICHTER, M., SHETTER, A., BALTUCH, G., JAGGI, J., KRONE, S., BRODIE, M., RISE, M. & GRAVES, N. 2004. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia*, 45, 346-54.
- KHAN, S., WRIGHT, I., JAVED, S., SHARPLES, P., JARDINE, P., CARTER, M. & GILL, S. S. 2009. High frequency stimulation of the mamillothalamic tract for the treatment of resistant seizures associated with hypothalamic hamartoma. *Epilepsia*, 50, 1608-11.
- KIM, S. H., LIM, S. C., KIM, J., SON, B. C., LEE, K. J. & SHON, Y. M. 2017a. Long-term follow-up of anterior thalamic deep brain stimulation in epilepsy: A 11-year, single center experience. *Seizure*, 52, 154-161.
- KIM, S. H., LIM, S. C., YANG, D. W., CHO, J. H., SON, B. C., KIM, J., HONG, S. B. & SHON, Y. M. 2017b. Thalamo-cortical network underlying deep brain stimulation of centromedian thalamic nuclei in intractable epilepsy: a multimodal imaging analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 13, 2607-2619.
- KLINGER, N. & MITTAL, S. 2018. Deep brain stimulation for seizure control in drug-resistant epilepsy. *Neurosurg Focus*, 45, E4.
- KLINGER, N. V. & MITTAL, S. 2016. Clinical efficacy of deep brain stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*, 140, 11-25.
- KRATIMENOS, G. P., PELL, M. F., THOMAS, D. G., SHORVON, S. D., FISH, D. R. & SMITH, S. J. 1992. Open stereotactic selective amygdalo-hippocampectomy for drug resistant epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)*, 116, 150-4.

- KRAUSS, G. L. & FISHER, R. S. 1993. Cerebellar and thalamic stimulation for epilepsy. *Adv Neurol*, 63, 231-45.
- KRAUSS, G. L. & KOUBEISSI, M. Z. 2007. Cerebellar and thalamic stimulation treatment for epilepsy. *Acta Neurochir Suppl*, 97, 347-56.
- KRISHNA, V., KING, N. K., SAMMARTINO, F., STRAUSS, I., ANDRADE, D. M., WENNBERG, R. A. & LOZANO, A. M. 2016. Anterior Nucleus Deep Brain Stimulation for Refractory Epilepsy: Insights Into Patterns of Seizure Control and Efficacious Target. *Neurosurgery*, 78, 802-11.
- KURODA R, M. H., AKAGI K, KAMIKAWA K, MOGAMI H. 1975. Efferent connections of the centromedian nucleus and the magnocellular. *Confin Neurol*.
- KWAN, P., ARZIMANOGLU, A., BERG, A. T., BRODIE, M. J., ALLEN HAUSER, W., MATHERN, G., MOSHE, S. L., PERUCCA, E., WIEBE, S. & FRENCH, J. 2010. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51, 1069-77.
- KWAN, P. & BRODIE, M. J. 2000. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 342, 314-9.
- KWAN, P., SCHACHTER, S. C. & BRODIE, M. J. 2011. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*, 365, 919-26.
- LADO, F. A., VELISEK, L. & MOSHE, S. L. 2003. The effect of electrical stimulation of the subthalamic nucleus on seizures is frequency dependent. *Epilepsia*, 44, 157-64.
- LARSON, P. S., RICHARDSON, R. M., STARR, P. A. & MARTIN, A. J. 2008. Magnetic resonance imaging of implanted deep brain stimulators: experience in a large series. *Stereotact Funct Neurosurg*, 86, 92-100.
- LEE, K. H., HITTI, F. L., SHALINSKY, M. H., KIM, U., LEITER, J. C. & ROBERTS, D. W. 2005. Abolition of spindle oscillations and 3-Hz absence seizurelike activity in the thalamus by using high-frequency stimulation: potential mechanism of action. *J Neurosurg*, 103, 538-45.
- LEE, K. J., JANG, K. S. & SHON, Y. M. 2006. Chronic deep brain stimulation of subthalamic and anterior thalamic nuclei for controlling refractory partial epilepsy. *Acta Neurochir Suppl*, 99, 87-91.
- LEE, K. J., SHON, Y. M. & CHO, C. B. 2012. Long-term outcome of anterior thalamic nucleus stimulation for intractable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*, 90, 379-85.
- LEGA, B. C., HALPERN, C. H., JAGGI, J. L. & BALTUCH, G. H. 2010. Deep brain stimulation in the treatment of refractory epilepsy: update on current data and future directions. *Neurobiol Dis*, 38, 354-60.
- LEHTIMAKI, K., MOTTONEN, T., JARVENTAUSTA, K., KATISKO, J., TAHTINEN, T., HAAPASALO, J., NISKAKANGAS, T., KIEKARA, T., OHMAN, J. & PELTOLA, J. 2016. Outcome based definition of the anterior thalamic deep brain stimulation target in refractory epilepsy. *Brain Stimul*, 9, 268-75.
- LEONE, M., FRANZINI, A., BROGGI, G. & BUSSONE, G. 2003. Hypothalamic deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: a 3-year follow-up. *Neurol Sci*, 24 Suppl 2, S143-5.
- LEONE, M., FRANZINI, A., D'ANDREA, G., BROGGI, G., CASUCCI, G. & BUSSONE, G. 2005. Deep brain stimulation to relieve drug-resistant SUNCT. *Ann Neurol*, 57, 924-7.
- LEVY, L. F. & AUCHTERLONIE, W. C. 1979. Chronic cerebellar stimulation in the treatment of epilepsy. *Epilepsia*, 20, 235-45.
- LI, M. C. H. & COOK, M. J. 2018. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 59, 273-290.
- LIAN, J., BIKSON, M., SCIORTINO, C., STACEY, W. C. & DURAND, D. M. 2003. Local suppression of epileptiform activity by electrical stimulation in rat hippocampus in vitro. *J Physiol*, 547, 427-34.

- LIM, S. N., LEE, C. Y., LEE, S. T., TU, P. H., CHANG, B. L., LEE, C. H., CHENG, M. Y., CHANG, C. W., TSENG, W. E., HSIEH, H. Y., CHIANG, H. I. & WU, T. 2016. Low and High Frequency Hippocampal Stimulation for Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Neuromodulation*, 19, 365-72.
- LIM, S. N., LEE, S. T., TSAI, Y. T., CHEN, I. A., TU, P. H., CHEN, J. L., CHANG, H. W., SU, Y. C. & WU, T. 2007. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for intractable epilepsy: a long-term follow-up study. *Epilepsia*, 48, 342-7.
- LIMOUSIN, P., POLLAK, P., BENAZZOUZ, A., HOFFMANN, D., LE BAS, J. F., BROUSSOLLE, E., PERRET, J. E. & BENABID, A. L. 1995. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*, 345, 91-5.
- LOCKARD, J. S., OJEMANN, G. A., CONGDON, W. C. & DUCHARME, L. L. 1979. Cerebellar stimulation in alumina-gel monkey model: inverse relationship between clinical seizures and EEG interictal bursts. *Epilepsia*, 20, 223-34.
- LODDENKEMPER, T., PAN, A., NEME, S., BAKER, K. B., REZAI, A. R., DINNER, D. S., MONTGOMERY, E. B., JR. & LUDERS, H. O. 2001. Deep brain stimulation in epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 18, 514-32.
- LÖWENTHAL M., H. V. A. 1897. On the relations between the cerebellar and other centres with especial reference to the action of antagonistic muscles. *Proc. R. Soc. Lond*, 61.
- LUDWIG, B. I. & MARSAN, C. A. 1975. EEG changes after withdrawal of medication in epileptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 39, 173-81.
- LUTTJOHANN, A. & VAN LUIJTELAAR, G. 2012. The dynamics of cortico-thalamo-cortical interactions at the transition from pre-ictal to ictal LFPs in absence epilepsy. *Neurobiol Dis*, 47, 49-60.
- MALENKA, R. C. 1994. Synaptic plasticity in the hippocampus: LTP and LTD. *Cell*, 78, 535-8.
- MARTINEZ-GONZALEZ, C., BOLAM, J. P. & MENA-SEGOVIA, J. 2011. Topographical organization of the pedunculopontine nucleus. *Front Neuroanat*, 5, 22.
- MAVRIDIS, I., BOVIATISIS, E. & ANAGNOSTOPOULOU, S. 2013. Anatomy of the human subthalamic nucleus: a combined morphometric study. *Anat Res Int*, 2013, 319710.
- MCINTYRE, C. C., SAVASTA, M., KERKERIAN-LE GOFF, L. & VITEK, J. L. 2004. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol*, 115, 1239-48.
- MCLACHLAN, R. S., PIGOTT, S., TELLEZ-ZENTENO, J. F., WIEBE, S. & PARRENT, A. 2010. Bilateral hippocampal stimulation for intractable temporal lobe epilepsy: impact on seizures and memory. *Epilepsia*, 51, 304-7.
- MIATTON, M., VAN ROOST, D., THIERY, E., CARRETTE, E., VAN DYCKE, A., VONCK, K., MEURS, A., VINGERHOETS, G. & BOON, P. 2011. The cognitive effects of amygdalohippocampal deep brain stimulation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 22, 759-64.
- MIOCINOVIC, S., SOMAYAJULA, S., CHITNIS, S. & VITEK, J. L. 2013. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurol*, 70, 163-71.
- MIRSKI, M. A. & FERRENDELLI, J. A. 1984. Interruption of the mammillothalamic tract prevents seizures in guinea pigs. *Science*, 226, 72-4.
- MIRSKI, M. A. & FERRENDELLI, J. A. 1986. Selective metabolic activation of the mammillary bodies and their connections during ethosuximide-induced suppression of pentylentetrazol seizures. *Epilepsia*, 27, 194-203.
- MIRSKI, M. A. & FERRENDELLI, J. A. 1987. Interruption of the connections of the mammillary bodies protects against generalized pentylentetrazol seizures in guinea pigs. *J Neurosci*, 7, 662-70.
- MIRSKI, M. A. & FISHER, R. S. 1994. Electrical stimulation of the mammillary nuclei increases seizure threshold to pentylentetrazol in rats. *Epilepsia*, 35, 1309-16.

- MOLNAR, G. F., SAILER, A., GUNRAJ, C. A., CUNIC, D. I., WENNBERG, R. A., LOZANO, A. M. & CHEN, R. 2006. Changes in motor cortex excitability with stimulation of anterior thalamus in epilepsy. *Neurology*, 66, 566-71.
- MONDRAGON, S. & LAMARCHE, M. 1990. Suppression of motor seizures after specific thalamotomy in chronic epileptic monkeys. *Epilepsy Res*, 5, 137-45.
- MONNIER, M., KALBERER, M. & KRUPP, P. 1960. Functional antagonism between diffuse reticular and intralaminary recruiting projections in the medial thalamus. *Exp Neurol*, 2, 271-89.
- MORI, F., OKADA, K. I., NOMURA, T. & KOBAYASHI, Y. 2016. The Pedunculo-pontine Tegmental Nucleus as a Motor and Cognitive Interface between the Cerebellum and Basal Ganglia. *Front Neuroanat*, 10, 109.
- MOTTONEN, T., KATISKO, J., HAAPASALO, J., TAHTINEN, T., SAASTAMOINEN, A., PELTOLA, J., OHMAN, J. & LEHTIMAKI, K. 2016. The Correlation between Intraoperative Microelectrode Recording and 3-Tesla MRI in Patients Undergoing ANT-DBS for Refractory Epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*, 94, 86-92.
- MUELLER, S. G., LAXER, K. D., BARAKOS, J., CHEONG, I., FINLAY, D., GARCIA, P., CARDENAS-NICOLSON, V. & WEINER, M. W. 2010. Involvement of the thalamocortical network in TLE with and without mesiotemporal sclerosis. *Epilepsia*, 51, 1436-45.
- MULA, M., ZACCARA, G., GALIMBERTI, C. A., FERRO, B., CANEVINI, M. P., MASCIA, A., MECARELLI, O., MICHELUCCI, R., PISANI, L. R., SPECCHIO, L. M., STRIANO, S. & PERUCCA, E. 2019. Validated outcome of treatment changes according to International League Against Epilepsy criteria in adults with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia*, 60, 1114-1123.
- MULLAN, S., VAILATI, G., KARASICK, J. & MAILIS, M. 1967. Thalamic lesions for the control of epilepsy. A study of nine cases. *Arch Neurol*, 16, 277-85.
- MURRAY, C. J., VOS, T., LOZANO, R., NAGHAVI, M., FLAXMAN, A. D., MICHAUD, C., EZZATI, M., SHIBUYA, K., SALOMON, J. A., ABDALLA, S., ABOYANS, V., ABRAHAM, J., ACKERMAN, I., AGGARWAL, R., AHN, S. Y., ALI, M. K., ALVARADO, M., ANDERSON, H. R., ANDERSON, L. M., ANDREWS, K. G., ATKINSON, C., BADDOUR, L. M., BAHALIM, A. N., BARKER-COLLO, S., BARRERO, L. H., BARTELS, D. H., BASANEZ, M. G., BAXTER, A., BELL, M. L., BENJAMIN, E. J., BENNETT, D., BERNABE, E., BHALLA, K., BHANDARI, B., BIKBOV, B., BIN ABDULHAK, A., BIRBECK, G., BLACK, J. A., BLENCOWE, H., BLORE, J. D., BLYTH, F., BOLLIGER, I., BONAVENTURE, A., BOUFOUS, S., BOURNE, R., BOUSSINESQ, M., BRAITHWAITE, T., BRAYNE, C., BRIDGETT, L., BROOKER, S., BROOKS, P., BRUGHA, T. S., BRYAN-HANCOCK, C., BUCELLO, C., BUCHBINDER, R., BUCKLE, G., BUDKE, C. M., BURCH, M., BURNEY, P., BURSTEIN, R., CALABRIA, B., CAMPBELL, B., CANTER, C. E., CARABIN, H., CARAPETIS, J., CARMONA, L., CELLA, C., CHARLSON, F., CHEN, H., CHENG, A. T., CHOU, D., CHUGH, S. S., COFFENG, L. E., COLAN, S. D., COLQUHOUN, S., COLSON, K. E., CONDON, J., CONNOR, M. D., COOPER, L. T., CORRIERE, M., CORTINOVIS, M., DE VACCARO, K. C., COUSER, W., COWIE, B. C., CRIQUI, M. H., CROSS, M., DABHADKAR, K. C., DAHIYA, M., DAHODWALA, N., DAMSERE-DERRY, J., DANAEI, G., DAVIS, A., DE LEO, D., DEGENHARDT, L., DELLAVALLE, R., DELOSSANTOS, A., DENENBERG, J., DERRETT, S., DES JARLAIS, D. C., DHARMARATNE, S. D., et al. 2012. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380, 2197-223.
- MYERS, R. R., BURCHIEL, K. J., STOCKARD, J. J. & BICKFORD, R. G. 1975. Effects of acute and chronic paleocerebellar stimulation on experimental models of epilepsy in the cat: studies with enflurane, pentylenetetrazol, penicillin, and chloralose. *Epilepsia*, 16, 257-67.

- NAKANO, N., TANEDA, M., WATANABE, A. & KATO, A. 2012. Computed three-dimensional atlas of subthalamic nucleus and its adjacent structures for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *ISRN Neurol*, 2012, 592678.
- NANDA, B., GALVAN, A., SMITH, Y. & WICHMANN, T. 2009. Effects of stimulation of the centromedian nucleus of the thalamus on the activity of striatal cells in awake rhesus monkeys. *Eur J Neurosci*, 29, 588-98.
- NAUTA, W. J. & MEHLER, W. R. 1966. Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Res*, 1, 3-42.
- NGUYEN, J. P., LEFAUCHER, J. P., LE GUERINEL, C., EIZENBAUM, J. F., NAKANO, N., CARPENTIER, A., BRUGIERES, P., POLLIN, B., ROSTAING, S. & KERAVEL, Y. 2000. Motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. *Arch Med Res*, 31, 263-5.
- OH, Y. S., KIM, H. J., LEE, K. J., KIM, Y. I., LIM, S. C. & SHON, Y. M. 2012. Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients. *Seizure*, 21, 183-7.
- OKUN, M. S., GALLO, B. V., MANDYBUR, G., JAGID, J., FOOTE, K. D., REVILLA, F. J., ALTERMAN, R., JANKOVIC, J., SIMPSON, R., JUNN, F., VERHAGEN, L., ARLE, J. E., FORD, B., GOODMAN, R. R., STEWART, R. M., HORN, S., BALTUCH, G. H., KOPELL, B. H., MARSHALL, F., PEICHEL, D., PAHWA, R., LYONS, K. E., TROSTER, A. I., VITEK, J. L., TAGLIATI, M. & GROUP, S. D. S. 2012. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 11, 140-9.
- OSORIO, I., FREI, M. G., SUNDERAM, S., GIFTAKIS, J., BHAVARAJU, N. C., SCHAFFNER, S. F. & WILKINSON, S. B. 2005. Automated seizure abatement in humans using electrical stimulation. *Ann Neurol*, 57, 258-68.
- OSORIO, I., OVERMAN, J., GIFTAKIS, J. & WILKINSON, S. B. 2007. High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy. *Epilepsia*, 48, 1561-71.
- PARENT, A. & HAZRATI, L. N. 1995a. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev*, 20, 91-127.
- PARENT, A. & HAZRATI, L. N. 1995b. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev*, 20, 128-54.
- PARENT, M. & PARENT, A. 2005. Single-axon tracing and three-dimensional reconstruction of centre median-parafascicular thalamic neurons in primates. *J Comp Neurol*, 481, 127-44.
- PEARCE, J. M. 2001. The subthalamic nucleus and Jules Bernard Luys (1828-97). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71, 783.
- PEARCE, J. M. 2004. Sir Charles Scott Sherrington (1857-1952) and the synapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 544.
- PIACENTINO, M., DURISOTTI, C., GAROFALO, P. G., BONANNI, P., VOLZONE, A., RANZATO, F. & BEGGIO, G. 2015. Anterior thalamic nucleus deep brain Stimulation (DBS) for drug-resistant complex partial seizures (CPS) with or without generalization: long-term evaluation and predictive outcome. *Acta Neurochir (Wien)*, 157, 1525-32; discussion 1532.
- POLLAK, P., FRAIX, V., KRACK, P., MORO, E., MENDES, A., CHABARDES, S., KOUDSIE, A. & BENABID, A. L. 2002. Treatment results: Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17 Suppl 3, S75-83.
- POLLEN, D. A. 1964. Intracellular Studies of Cortical Neurons during Thalamic Induced Wave and Spike. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 17, 398-404.
- RASMUSSEN, T. 1991. Tailoring of cortical excisions for frontal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci*, 18, 606-10.

- RICHTER, E. O., HOQUE, T., HALLIDAY, W., LOZANO, A. M. & SAINT-CYR, J. A. 2004. Determining the position and size of the subthalamic nucleus based on magnetic resonance imaging results in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*, 100, 541-6.
- RIOCH, D. M. 1931. A Note on the Centre Median Nucleus of Luys. *J Anat*, 65, 324-7.
- ROSSI GF, G. A. 1972. The role of the non-specific thalamic nuclei in human epilepsy. *Neurophysiology studied in man*.
- ROYCE, G. J. 1983. Single thalamic neurons which project to both the rostral cortex and caudate nucleus studied with the fluorescent double labeling method. *Exp Neurol*, 79, 773-84.
- SADIKOT, A. F., PARENT, A., SMITH, Y. & BOLAM, J. P. 1992. Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a light and electron microscopic study of the thalamostriatal projection in relation to striatal heterogeneity. *J Comp Neurol*, 320, 228-42.
- SADIKOT, A. F. & RYMAR, V. V. 2009. The primate centromedian-parafascicular complex: anatomical organization with a note on neuromodulation. *Brain Res Bull*, 78, 122-30.
- SALANOVA, V., WITT, T., WORTH, R., HENRY, T. R., GROSS, R. E., NAZZARO, J. M., LABAR, D., SPERLING, M. R., SHARAN, A., SANDOK, E., HANDFORTH, A., STERN, J. M., CHUNG, S., HENDERSON, J. M., FRENCH, J., BALTUCH, G., ROSENFELD, W. E., GARCIA, P., BARBARO, N. M., FOUNTAIN, N. B., ELIAS, W. J., GOODMAN, R. R., POLLARD, J. R., TROSTER, A. I., IRWIN, C. P., LAMBRECHT, K., GRAVES, N., FISHER, R. & GROUP, S. S. 2015. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*, 84, 1017-25.
- SANDER, J. W. 1993. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia*, 34, 1007-16.
- SANDER, J. W. 2003. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*, 16, 165-70.
- SARKAR, S. N., PAPAVALSILIOU, E., ROJAS, R., TEICH, D. L., HACKNEY, D. B., BHADNELIA, R. A., STORMANN, J. & ALTERMAN, R. L. 2014. Low-power inversion recovery MRI preserves brain tissue contrast for patients with Parkinson disease with deep brain stimulators. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35, 1325-9.
- SCHMIDT, D. & STAVEM, K. 2009. Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: a review of controlled studies. *Epilepsia*, 50, 1301-9.
- SELVAKUMAR, T., ALAVIAN, K. N. & TIERNEY, T. 2015. Analysis of gene expression changes in the rat hippocampus after deep brain stimulation of the anterior thalamic nucleus. *J Vis Exp*.
- SHEHAB, S. A., LJUBISAVLJEVIC, M., AL-HALHALI, F., AL-AWADHI, A., MADATHIL, M., ABDUL-KAREEM, A. & REDGRAVE, P. 2006. Experimental manipulations of the subthalamic nucleus fail to suppress tonic seizures in the electroshock model of epilepsy. *Exp Brain Res*, 173, 274-81.
- SHERRINGTON, C. 1906. *The integrative action of the nervous system*, New York, Charles Scribner's Sons.
- SHI, L. H., LUO, F., WOODWARD, D. & CHANG, J. Y. 2006. Deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata exerts long lasting suppression of amygdala-kindled seizures. *Brain Res*, 1090, 202-7.
- SIDIBE, M., PARE, J. F. & SMITH, Y. 2002. Nigral and pallidal inputs to functionally segregated thalamostriatal neurons in the centromedian/parafascicular intralaminar nuclear complex in monkey. *J Comp Neurol*, 447, 286-99.
- SIDIBE, M. & SMITH, Y. 1996. Differential synaptic innervation of striatofugal neurones projecting to the internal or external segments of the globus pallidus by thalamic afferents in the squirrel monkey. *J Comp Neurol*, 365, 445-65.

- SMITH, Y., GALVAN, A., ELLENDER, T. J., DOIG, N., VILLALBA, R. M., HUERTA-OCAMPO, I., WICHMANN, T. & BOLAM, J. P. 2014. The thalamostriatal system in normal and diseased states. *Front Syst Neurosci*, 8, 5.
- SON, B. C., SHON, Y. M., CHOI, J. G., KIM, J., HA, S. W., KIM, S. H. & LEE, S. H. 2016. Clinical Outcome of Patients with Deep Brain Stimulation of the Centromedian Thalamic Nucleus for Refractory Epilepsy and Location of the Active Contacts. *Stereotact Funct Neurosurg*, 94, 187-97.
- SPENCER, S. S., SPENCER, D. D., WILLIAMSON, P. D. & MATTSON, R. H. 1981. Ictal effects of anticonvulsant medication withdrawal in epileptic patients. *Epilepsia*, 22, 297-307.
- SRAMKA, M., FRITZ, G., GAJDOSOVA, D. & NADVORNIK, P. 1980. Central stimulation treatment of epilepsy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 30, 183-7.
- SRAMKA, M., FRITZ, G., GALANDA, M. & NADVORNIK, P. 1976. Some observations in treatment stimulation of epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)*, 257-62.
- STARZL, T. E. & MAGOUN, H. W. 1951. Organization of the diffuse thalamic projection system. *J Neurophysiol*, 14, 133-46.
- STROUP, E., LANGFITT, J., BERG, M., MCDERMOTT, M., PILCHER, W. & COMO, P. 2003. Predicting verbal memory decline following anterior temporal lobectomy (ATL). *Neurology*, 60, 1266-73.
- SWANSON, T. H. 1995. The pathophysiology of human mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 12, 2-22.
- TANG, F., HARTZ, A. M. S. & BAUER, B. 2017. Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Front Neurol*, 8, 301.
- TELLEZ-ZENTENO, J. F., DHAR, R. & WIEBE, S. 2005. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*, 128, 1188-98.
- TELLEZ-ZENTENO, J. F., MCLACHLAN, R. S., PARRENT, A., KUBU, C. S. & WIEBE, S. 2006. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 66, 1490-4.
- TRENERRY, M. R., JACK, C. R., JR., IVNIK, R. J., SHARBROUGH, F. W., CASCINO, G. D., HIRSCHORN, K. A., MARSH, W. R., KELLY, P. J. & MEYER, F. B. 1993. MRI hippocampal volumes and memory function before and after temporal lobectomy. *Neurology*, 43, 1800-5.
- TYRAND, R., SEECK, M., SPINELLI, L., PRALONG, E., VULLIEMOZ, S., FOLETTI, G., ROSSETTI, A. O., ALLALI, G., LANTZ, G., POLLO, C. & BOEX, C. 2012. Effects of amygdala-hippocampal stimulation on interictal epileptic discharges. *Epilepsy Res*, 99, 87-93.
- UPTON, A. R., AMIN, I., GARNETT, S., SPRINGMAN, M., NAHMIAS, C. & COOPER, I. S. 1987. Evoked metabolic responses in the limbic-striate system produced by stimulation of anterior thalamic nucleus in man. *Pacing Clin Electrophysiol*, 10, 217-25.
- USUI, N., MAESAWA, S., KAJITA, Y., ENDO, O., TAKEBAYASHI, S. & YOSHIDA, J. 2005. Suppression of secondary generalization of limbic seizures by stimulation of subthalamic nucleus in rats. *J Neurosurg*, 102, 1122-9.
- VALENTIN, A., GARCIA NAVARRETE, E., CHELVARAJAH, R., TORRES, C., NAVAS, M., VICO, L., TORRES, N., PASTOR, J., SELWAY, R., SOLA, R. G. & ALARCON, G. 2013. Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of generalized and frontal epilepsies. *Epilepsia*, 54, 1823-33.
- VALENTIN, A., SELWAY, R. P., AMAROUCHE, M., MUNDIL, N., UGHRATDAR, I., AYOUBIAN, L., MARTIN-LOPEZ, D., KAZI, F., DAR, T., JIMENEZ-JIMENEZ, D., HUGHES, E. & ALARCON, G. 2017. Intracranial stimulation for children with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 21, 223-231.
- VAN BUREN, J. M., WOOD, J. H., OAKLEY, J. & HAMBRECHT, F. 1978. Preliminary evaluation of cerebellar stimulation by double-blind stimulation and biological criteria in the treatment of epilepsy. *J Neurosurg*, 48, 407-16.

- VAN DER WERF, Y. D., WITTER, M. P. & GROENEWEGEN, H. J. 2002. The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res Brain Res Rev*, 39, 107-40.
- VAN GOMPEL, J. J., KLASSEN, B. T., WORRELL, G. A., LEE, K. H., SHIN, C., ZHAO, C. Z., BROWN, D. A., GOERSS, S. J., KALL, B. A. & STEAD, M. 2015. Anterior nuclear deep brain stimulation guided by concordant hippocampal recording. *Neurosurg Focus*, 38, E9.
- VELASCO, A. L., VELASCO, F., JIMENEZ, F., VELASCO, M., CASTRO, G., CARRILLO-RUIZ, J. D., FANGHANEL, G. & BOLEAGA, B. 2006. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 47, 1203-12.
- VELASCO, A. L., VELASCO, F., VELASCO, M., TREJO, D., CASTRO, G. & CARRILLO-RUIZ, J. D. 2007. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia*, 48, 1895-903.
- VELASCO, A. L., VELASCO, M., VELASCO, F., MENES, D., GORDON, F., ROCHA, L., BRIONES, M. & MARQUEZ, I. 2000a. Subacute and chronic electrical stimulation of the hippocampus on intractable temporal lobe seizures: preliminary report. *Arch Med Res*, 31, 316-28.
- VELASCO, F., CARRILLO-RUIZ, J. D., BRITO, F., VELASCO, M., VELASCO, A. L., MARQUEZ, I. & DAVIS, R. 2005. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia*, 46, 1071-81.
- VELASCO, F., VELASCO, M., JIMENEZ, F., VELASCO, A. L., BRITO, F., RISE, M. & CARRILLO-RUIZ, J. D. 2000b. Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. *Neurosurgery*, 47, 295-304; discussion 304-5.
- VELASCO, F., VELASCO, M., OGARRIO, C. & FANGHANEL, G. 1987. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: a preliminary report. *Epilepsia*, 28, 421-30.
- VELASCO, F., VELASCO, M., VELASCO, A. L., JIMENEZ, F., MARQUEZ, I. & RISE, M. 1995. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in control of seizures: long-term studies. *Epilepsia*, 36, 63-71.
- VELASCO, M. & LINDSLEY, D. B. 1965. Role of orbital cortex in regulation of thalamocortical electrical activity. *Science*, 149, 1375-7.
- VELASCO, M., VELASCO, F., ESTRADA-VILLANUEVA, F. & OLVERA, A. 1973a. Alumina cream-induced focal motor epilepsy in cats. 1. Lesion size and temporal course. *Epilepsia*, 14, 3-14.
- VELASCO, M., VELASCO, F., LOZOYA, X., FERIA, A. & GONZALEZ LICEA, A. 1973b. Alumina cream-induced focal motor epilepsy in cats. 2. Thickness and cellularity of cerebral cortex adjacent to epileptogenic lesions. *Epilepsia*, 14, 15-27.
- VELASCO, M., VELASCO, F., VELASCO, A. L., BOLEAGA, B., JIMENEZ, F., BRITO, F. & MARQUEZ, I. 2000c. Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities. *Epilepsia*, 41, 158-69.
- VELASCO, M., VELASCO, F., VELASCO, A. L., BRITO, F., JIMENEZ, F., MARQUEZ, I. & ROJAS, B. 1997. Electrocortical and behavioral responses produced by acute electrical stimulation of the human centromedian thalamic nucleus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 102, 461-71.
- VELASCO, M., VELASCO, F., VELASCO, A. L., LUJAN, M. & VAZQUEZ DEL MERCADO, J. 1989. Epileptiform EEG activities of the centromedian thalamic nuclei in patients with intractable partial motor, complex partial, and generalized seizures. *Epilepsia*, 30, 295-306.

- VELASCO, M., VELASCO, F., VELASCO, A. L., VELASCO, G. & JIMENEZ, F. 1993. Effect of chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nuclei on various intractable seizure patterns: II. Psychological performance and background EEG activity. *Epilepsia*, 34, 1065-74.
- VELISKOVA, J., VELSEK, L. & MOSHE, S. L. 1996. Subthalamic nucleus: a new anticonvulsant site in the brain. *Neuroreport*, 7, 1786-8.
- VERCUEIL, L., BENAZZOUZ, A., DERANSART, C., BRESSAND, K., MARESCAUX, C., DEPAULIS, A. & BENABID, A. L. 1998. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions. *Epilepsy Res*, 31, 39-46.
- VERCUEIL, L. & HIRSCH, E. 2002. Seizures and the basal ganglia: a review of the clinical data. *Epileptic Disord*, 4 Suppl 3, S47-54.
- VOLKMANN, J., ALLERT, N., VOGES, J., STURM, V., SCHNITZLER, A. & FREUND, H. J. 2004. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 55, 871-5.
- VONCK, K., BOON, P., ACHTEN, E., DE REUCK, J. & CAEMAERT, J. 2002. Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 52, 556-65.
- VONCK, K., BOON, P., CLAEYS, P., DEDEURWAERDERE, S., ACHTEN, R. & VAN ROOST, D. 2005. Long-term deep brain stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 46 Suppl 5, 98-9.
- WEIGEL, R. & KRAUSS, J. K. 2004. Center median-parafascicular complex and pain control. Review from a neurosurgical perspective. *Stereotact Funct Neurosurg*, 82, 115-26.
- WEIR, B. 1965. The morphology of the spike-wave complex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 19, 284-90.
- WIEBE, S., BLUME, W. T., GIRVIN, J. P., ELIASZIW, M., EFFECTIVENESS & EFFICIENCY OF SURGERY FOR TEMPORAL LOBE EPILEPSY STUDY, G. 2001. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*, 345, 311-8.
- WRIGHT, G. D., MCLELLAN, D. L. & BRICE, J. G. 1984. A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47, 769-74.
- WYCKHUYS, T., DE SMEDT, T., CLAEYS, P., RAEDT, R., WATERSCHOOT, L., VONCK, K., VAN DEN BROECKE, C., MABILDE, C., LEYBAERT, L., WADMAN, W. & BOON, P. 2007. High frequency deep brain stimulation in the hippocampus modifies seizure characteristics in kindled rats. *Epilepsia*, 48, 1543-50.
- ZAKOWSKI, W. 2017. Neurochemistry of the Anterior Thalamic Nuclei. *Mol Neurobiol*, 54, 5248-5263.
- ZHONG, K., WU, D. C., JIN, M. M., XU, Z. H., WANG, Y., HOU, W. W., LI, X. M., ZHANG, S. H. & CHEN, Z. 2012. Wide therapeutic time-window of low-frequency stimulation at the subiculum for temporal lobe epilepsy treatment in rats. *Neurobiol Dis*, 48, 20-6.
- ZHOU, J. J., CHEN, T., FARBER, S. H., SHETTER, A. G. & PONCE, F. A. 2018. Open-loop deep brain stimulation for the treatment of epilepsy: a systematic review of clinical outcomes over the past decade (2008-present). *Neurosurg Focus*, 45, E5.