



Epilepside Derin Beyin Stimülasyonu

Deep Brain Stimulation in Epilepsy

Cihan İŞLER

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Cihan İŞLER ✉ cihanisler@gmail.com

ÖZ

Tüm epilepsi hastalarının yaklaşık üçte biri ilaca dirençli hastalardır ve bu gruptaki hastalar cerrahi tedaviye aday olarak değerlendirilir. Cerrahi rezeksiyon ya da diskonneksiyona uygun olmayan hastalarda nöromodülasyon uygulamaları alternatif bir tedavi seçeneği olarak bulunmaktadır. Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) epilepsinin tedavisinde on yıllardır çalışılmakta olmasına rağmen optimum düzeye ulaştığı söylenemez. Etki mekanizmalarına dair bilgilerimiz de hâlen yeterli düzeye ulaşmamıştır. Mevcut bilgiler bize elektriksel stimülasyonun farklı nöral yapılarda farklı etkiler oluşturduğunu, aynı anda birbirine zıt etkileri olabileceğini de söylemektedir. Bu derlemenin amacı ilaca dirençli epilepsi hastalarında DBS uygulamalarında güncel bilgiler ışığında etki mekanizmalarını ve sık kullanılan hedefler ile sonuçlarına dair bir literatür özeti sunmaktır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Derin beyin stimülasyonu, DBS, Epilepsi, Talamik anterior nükleus, ANT

ABSTRACT

Almost one third of all epilepsy patients are considered to be multi-drug resistant and are natural candidates for investigation to undergo epilepsy surgery. Currently, surgical resection and disconnection procedures are definitive treatment measures. However, neuromodulation procedures are alternative treatment options for those who are not suitable for definitive surgery. Although Deep Brain Stimulation (DBS) has been studied as one of the neuromodulation procedures for many decades, the results are still far from comparable to those of definitive surgery. This review aims to discuss the mechanism of action and clinical use of DBS in drug-resistant epilepsy patients.

KEYWORDS: Deep brain stimulation, DBS, Epilepsy, Anterior nucleus of thalamus, ANT

■ GİRİŞ

Dünya genelinde yaklaşık olarak 50 milyon aktif epilepsi hastası olduğu kabul edilmektedir (12). Bu hastaların yaklaşık üçte biri uygun seçilmiş ilaçlara rağmen nöbetler geçirmeye devam etmekte olup ilaca dirençli epilepsi hastaları olarak adlandırılırlar (3). Bu grup özellikle epilepsi cerrahisi için aday hastaları oluşturur. Yeni anti-epileptik ilaçlar geliştirilmesine rağmen son otuz yıl içerisinde ilaca dirençli epilepsi hastalarının oranında belirgin bir değişiklik olmamıştır (11). Epilepsi cerrahisinde, gerekli tetkikler ve değerlendirmeler tamamlanıp da hasta için uygun görülürse başlıca tercih

edilen yöntemler epileptik beyin dokusunun çıkarılması ya da diskonnektif yöntemlerle devre dışı bırakılmasıdır. Ancak, cerrahi sonrası nöbetleri devam eden hastalarda, başlıca cerrahi yöntemlere uygun olmayan hastalarda, beyinde primer bölgelerde epileptojenik şebekenin yerleşik olduğu ve cerrahinin yüksek nörolojik defisit riski taşıdığı hastalarda, nöbet odağının yaygın olduğu ya da iyi lokalize edilemediği hastalarda ilaçların da yetersiz olduğu dikkate alındığında farklı tedavi seçeneklerine de ihtiyaç duyulmaktadır (31). İşte bu noktada nöromodülasyon yöntemleri geri döndürülebilir, ayarlanabilir bir tedavi alternatifi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Geleneksel tıbbın hastalıkları tedavi yöntemlerine modern çağda nöromodülasyon tedavilerinin eklenmesi her ne kadar yeni bir gelişme olsa da elektriğin şifa amacıyla kullanılmasının ilk örnekleri antik çağa kadar uzanmaktadır. Antik Mısır ve Roma dönemlerinde yayın balığı ve torpido balığının elektriği ağrı ve epilepsi tedavisinde kullanılmıştır (10). Epilepsinin tedavisinde günümüzde güvenli ve etkili olarak kullanılan nöromodülasyon yöntemleri arasında Vagal Sinir Stimülatörü (VNS), Responsive Neuro Stimulator (RNS) ve Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) bulunmaktadır. Elektriksel nöromodülasyonun en sık kullanım alanlarından biri DBS'dur (24,28,34). DBS, implante edilen bir elektrik üreticiden beyinde spesifik hedeflere yerleştirilen elektrotlar aracılığı ile elektrik akımının kullanıldığı bir nörogirişimsel tekniktir. DBS bazı nöronal şebekelerin aktivitesini kompleks bir takım mekanizmalarla değiştirerek etki gösterir (14).

■ EPİLEPSİDE DBS – ARKA PLAN

Nöronal Şebekeler ve Epilepsi

DBS yukarıda belirtildiği gibi nöronal şebekeler üzerinden etkisini gösterir. Tam da bu noktada epilepsinin bir nöronal şebeke hastalığı olduğundan bahsetmek gerekir. Semiyoloji sözcüğü latince bulgu anlamına gelen "semeion"dan türetilmiştir. Günümüzde iktal semiyoloji dendiğinde nöbet esnasında meydana gelen semptom ve bulguların paterni kastedilmektedir. Semiyolojik olaylar rastgele meydana gelmemektedir, zira nöbet deşarjının serebrumdaki yayılımını zamansal ve uzaysal olarak takip etmektedir. Bancaud ve Talairach'ın 1960'larda başlayan Stereo Elektro Ensefalo Grafi (SEEG) gözlemleri nöbetin başlangıç ve yayılımında rol alan nöral şebekenin varlığını ortaya koymuş ve 'epileptojenik şebeke' kavramının anlaşılmasını sağlamıştır (20). Daha sonraları Spencer semiyolojik olayları epileptojenik şebeke ile ilişkilendirerek bu şebekelerin bütün olarak klinik ve elektrografik hadiselerden sorumlu olduklarını vurgulamıştır (32).

Epileptojenik şebekelerin subkortikal bileşenleri ve dolayısıyla vücuda projeksiyonları da bulunur. Epileptojenik organizasyon halihazırda anatomik olarak mevcut olan bağlantıları kullanır. Buna aracılık eden başlıca yollar arasında kortiko-striatal-talamik devreler ile Papez Devresi sayılabilir (17). Limbik sistemin majör şebekesi olan Papez Devresi bellek ve emosyon işlevinin yanısıra limbik nöbetlerin oluşmasında ve yayılmasında da önemli rol oynamaktadır (25). Papez Devresi hipokampus ve subkulumdan başlayarak fornix'e çıktısını verir. Ardından fornix aracılığı ile mamiller cisime ulaşan input oradan da mamillotalamik trakt aracılığı ile talamusun anterior nükleusuna (ANT) ulaşır. ANT singulat girusa talamik radyasyon aracılığı ile projekte olur ve oradan da singulum demeti ile parahippokampal girusa iner. Burada entorinal korteksten perforan yolak ile gerisin geri hipokampusa projekte olarak devreyi tamamlar. Bu devredeki hemen her bir istasyon gerek lezyon gerekse elektrik stimülasyon çalışmaları için ayrı ayrı birçok çalışmada hedef olarak kullanılmıştır (17).

Kortiko-talamo-kortikal devreleri absans epilepsisinde ve motor korteks nöbetlerinde rol almaktadır (7,19). İnsan dışı fokal epilepsili primatlarda yapılan bir lezyon çalışmasında talamotomi ile neredeyse nöbetlerin tamamının baskılanabildiği

bildirilmiştir (21). Daha sonra yapılan çalışmalarda talamik nöronların da kortikal nöronlar gibi nöbeti tetikleyebileceği gösterilmiş, talamokortikal yolağın adeta nöbetin yayılmasında bir boğum noktası olduğu öne sürülmüştür (40). Bu devreler de anlaşılacağı üzere epilepsinin tedavisinde elektrik stimülasyon için hedef olabilecek birçok istasyon barındırmaktadır. Ancak, en iyi terapötik etkiyi yakalayabilmek ve optimum hedef ve stimülasyon parametrelerini bulabilmek için öncelikle elektrik stimülasyonun etki mekanizmalarını anlamak gerekir (17).

DBS Tarihçe

DBS ile ilgili çalışmaların temeli aslında yüz yıldan daha fazla bir geçmişe sahiptir. Horsley ve Clarke hayvanlarda deneysel amaçla kullanım için ilk stereotaktik çerçeveyi geliştirmişlerdir. İlerleyen yıllarda cerrahiye kılavuzluk edecek stereotaktik atlaslar geliştirilmiş ve nihayet 1950'lerde Parkinson tremorunun tedavisi için ilk nöroablatif uygulamalar gerçekleştirilmiştir (40). 1960'larda Albe Fesard ve ark. talamik VIM nükleusun yüksek frekanslı (100-200 Hz) stimülasyonun tremora fayda ettiğini ilk kez göstermişlerdir (40). Takip eden dekatlarda hareket bozuklukları için yapılan DBS çalışmalarına paralel olarak epilepside DBS kullanımına dair çalışmalar da yayınlanmaya başlamıştır. Bu çalışmaların en büyük sorunu sınırlı sayıda hastalarla farklı anatomik hedeflerde yapılmış olmalarıydı.

■ DBS ETKİ MEKANİZMALARI

Yaygın kullanımına ve yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen halen DBS etki mekanizmalarının tam anlamıyla anlaşıldığını söylemek bugün için pek mümkün değil. Yüksek frekanslı stimülasyonun ablasyon etkilerini taklit etmesi DBS'in inhibitör bir doğası olduğunu başlangıçta düşündürmüştü (1). Depolarizasyon bloğu, voltaj kapılı akımların inaktivasyonu, uyarılan nükleusta GABAerjik afferentlerin aktivasyonu gibi bulgular bu inhibitör etki fikrini desteklemiştir (4). Ancak zamanla DBS'in nöronal şebekeler üzerindeki etkisinin çok yönlü olduğu anlaşılmaya başlandı. Stimülasyon parametrelerinin (şiddet, frekans, dalga genişliği, polarite, vb) önemli rolü olduğu, elektrik uyarının farklı nöronal yapıları farklı etkilediği (aktivasyon eşiği düşükten yükseğe sırasıyla myelinli aksonlar, myelinsiz aksonlar, dendritler, hücre gövdeleri), elektrodun 2 mm çapındaki alanda bulunan aksonlar efferent çıktı verirken daha uzakta olanların subterapötik stimülasyonla baskılandığı, stimülasyon neticesinde sinaptik, nörokimyasal ve reseptör düzeyinde değişikliklerin meydana geldiği ortaya kondukça DBS etki mekanizmalarının oldukça karmaşık süreçleri içerdiği anlaşılmıştır (17).

Şüphesiz ki elektrodun yakınında bulunan sadece nöronlar değil, ortamdaki aksonlar, yakından geçen pasaj lifler ve hatta glia hücreleri de stimülasyondan etkilenmekte ve buna yanıt vermektedir. Stimüle olan aksonların ortodromik cevabın yanı sıra antidromik olarak kendi somaları üzerinde de etkileri olmaktadır (15).

Epilepside DBS tıpkı hareket bozukluklarında olduğu gibi hedef bölgede hücresel eksitasyon veya inhibisyon ile etki gösterir. Elektrik stimülasyon nöbetin yayılmasını engellemede ya da nöbet eşiğinin yükselmesinde yardımcı olmaktadır.

Düşük frekansta stimülasyon normal nöronal aktivitenin restore edilmesini sağlarken yüksek frekansta stimülasyon senkronize nöbet aktivitesinin yayılmasını engellemekte daha etkili olmaktadır (38). Epilepside elektrik stimülasyonun verilebileceği hedefleri üç farklı anatomik kategoriye ayırmak mümkündür:

1. Nöbet başlangıç bölgesi olduğu düşünülen alanın direkt olarak stimüle edilmesi dokunun uyarılabilirliğini değiştirip nöronal senkronizasyonu sağlayarak fonksiyonel defisit yapmadan inhibitör etki gösterebilir. Hippokampus, amigdala, hipotalamus ve spesifik kortikal alanların stimüle edilmesi buna örnek olarak verilebilir (14).
2. Derin subkortikal yapıların stimüle edilmesi epileptik şebekeyi baskılayabilir. Serebellum, bazal nükleuslar ve talamusun stimüle edilmesi buna örnek olarak verilebilir (23).
3. Derin yerleşimli bağlantı yollarının stimüle edilmesi nöronal şebekelerin modülasyonu ile nöbet eşiğini yükseltebilir. Forniks ve korpus kallozumun stimüle edilmesi buna örnek olarak verilebilir (16).

Elektriksel stimülasyon moleküler, hüresel ve şebeke düzeylerinde bir takım etkiler göstererek nörofizyolojik mekanizmaları modüle eder. Bunun sonucunda nöbet aktivitesi üzerinde yaptığı etkiler nöbetin baskılanması, nöbetin sonlanması ya da hastalığın modifikasyonu şeklinde sıralanabilir (11). Kronik stimülasyonun şebeke düzeyindeki etkisi özellikle nöbet eşiğini yukarı çekerek nöbetin gelmesini baskılayabilir. Nöbet esnasında ise elektriksel stimülasyonun moleküler düzeyde ekstraselüler potasyum düzeyini artırarak depolarizasyon ve ileti bloğu oluşturduğu, böylece intrinsek bir anti-konvülzan etki oluşturduğu düşünülmektedir (8). Ayrıca stimülasyonun eksitator sinapslar üzerinde kısa süren depresan etkisi ile şebeke üzerinde inhibitör nöronlar aracılığı ile senkronize edici ya da desenkronize edici etkileri fokal ya da geniş boyutlu şebekelerde nöbet aktivitesinin akut sonlanması ve yayılmasının önlenmesi şeklinde etkileri gösterilmiştir (26,30,39). Uzun dönem stimülasyon takibi yapılan çalışmalar hastaların nöbetlerindeki azalma oranının yıllar içerisinde giderek arttığını göstermiştir. Henüz insanlarda kanıtlanamamış olsa da bazı deneysel çalışmalar elektriksel stimülasyon sonrasında iyon kanallarının ve sinyal yollarındaki proteinlerin mRNA düzeyinde ekspresyonlarının değiştiğini, genetik ifadelerdeki patolojik durumların kısmen engellendiğini göstermiştir (11,18). Bu bulgular elektriksel stimülasyonun hastalık modifiye edici etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

■ DBS – STİMÜLASYON HEDEFLERİ

ANT (Talamusun Anterior Nükleusu)

ANT talamusun rostral ucunda yer alan anteroventral, anterodorsal ve anteromedial subnükleusları aracılığı ile geniş kortikal bağlantıları olan bir çekirdektir. Papez devresinin bir bileşeni olması nedeniyle limbik sistem işlevlerinde ve nöbetlerinde önemli bir role sahiptir. Viseral ve emosyonel bilginin prefrontal alanlara aktarılmasında röle görevinin yanı sıra, uyanıklığın modülasyonu, uzaysal navigasyon ve epizodik

bellek işlevleri de vardır (2). Bu özelliklerinin yanında vasküler yapılardan uzak oluşu ve büyüklüğü nedeniyle de epilepside DBS için en çok tercih edilen hedef olma özelliğine sahiptir (9,38). Yirminci yüzyılda öncelikle deneysel çalışmalarda alınan sonuçlardan sonra 2000'li yıllarda küçük hasta gruplarında epilepsinin tedavisinde ANT-DBS uygulanmaya başlanmıştır. Bu çalışmalardan alınan iyimser sonuçlar SANTE (Electrical Stimulation of the Anterior Nucleus of Thalamus for treatment of refractory Epilepsy) adı verilen 110 hastanın dahil edildiği randomize çift kör kontrollü çalışmanın yapılmasına cesaret vermiştir. Hastalar DBS ameliyatından sonra birinci ayda stimülasyonlu stimülasyonsuz iki gruba kör olarak randomize edilmişlerdir. Üç aylık kör periyodun sonunda tüm hastalar stimülasyonla izlenmiş ve 13 ayın sonunda uzun dönem takip çalışmasına dahil edilmişlerdir. Kör dönemin sonunda stimülasyon grubunun lehine nöbet sıklığında %29 daha fazla azalma kaydedilmiştir (9). On üçüncü ve 25. ayın sonunda sırasıyla hastaların nöbet sıklığında median azalma oranı %41 ve %56 olarak bulunmuştur. Beşinci yılın sonunda bu oran %69'a çıkarken hastaların 11'inde en az 6 ay süren nöbetsizlik elde edilebilmiştir (28). Çalışmanın eleştirilebilecek bazı noktaları olsa da etkinliğinin yanı sıra güvenlik açısından diğer tedavi yöntemlerinden daha kötü sonuçları olmaması neticesinde ABD'de 18 yaş üstü ilaca dirençli fokal başlangıçlı epilepsisi olan hastalarda tamamlamaya yönelik tedavi yöntemi olarak FDA onayını 2018 yılında almıştır (27). ANT'nin hedef olarak planlanması başlarda atlası dayalı yapılırken zaman içerisinde görüntüleme kalitesinin artması ile direkt hedefleme yöntemi ile yapılmaya başlandı. Bireysel varyasyonlar nedeniyle direkt hedeflemenin son durum açısından atlas ile hedeflemeye göre daha üstün olduğunu söyleyen çalışmalar mevcuttur (22). Aktif kontağın ANT ile konum ilişkisini bilateral değerlendirdikleri yakın zamanlı çalışmada SANTE grubundaki hastaların yaklaşık %70'inin elektrot konumlarının bilateral skoru iyi olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların DBS implantasyonundan bir yıl sonraki nöbet yanıtları açısından anlamlı şekilde bilateral elektrot konum skoru iyi olmayan hastalardan daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır (13). Aktif kontağın konumunu değerlendiren bir başka çalışmada ise iyi yanıt veren hastaların aktif kontağının konumunun ANT ile Mamillo Talamik Trakt (MMT)'in bileşkesine olan mesafesinin iyi yanıt vermeyen hastalara göre daha yakın olduğu ve medio-inferior yerleşimli olduğu sonucunu bulmuşlardır (29).

CMNT (Talamus-Sentromedian Nükleus)

CMNT'den yoğun aksonal lif demeti dorsolateral putamene projekte olur. Ayrıca motor ve premotor alanlarla da bağlantısının olması CMNT'nin jeneralize epilepsinin patofizyolojisinde rol aldığı görüşünü desteklemektedir. Hayvan çalışmaları da jeneralize nöbetin başlamasındaki rolünün yanı sıra CMNT'nin nöbet sonrasında stimüle edilmesinin postiktal bilincin açılmasına katkı sağladığını göstermiştir (40). İnsanlarda dirençli epilepsi tedavisi için ilk kez Valesco ve ark. CMNT stimülasyonu uygulamışlardır. Fokal başlangıçlı farkındalığın korunmadığı nöbetlerde bir faydası olmadığı, ancak absans ve jeneralize nöbetler için bilhassa Lennox-Gastaut sendromu (LGS) olan hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir (35,37).

Hippokampus

Temporal lob epilepsisi (TLE) insanlarda en sık görülen fokal epilepsi sendromudur ve çoğu zaman hippokampal skleroz ile birlikte ilaca dirençli epilepsi şeklinde görülür. Bu hastalarda cerrahi rezeksiyon yüksek başarı oranına sahip olsa da bilateral TLE olan, postoperatif bellek, kognisyon ve lisan işlev bozukluğu riski olan hastalar ile daha önce tek taraflı temporal lobektomi öyküsü olup da hâlen karşı temporal lobdan nöbetler geçiren hastalar için alternatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (33). Çift kör kontrollü randomize bir çalışmada ilaca dirençli 16 TLE hastasına hippokampal DBS yerleştirildikten sonra eşit sayıda iki gruba randomize ederek stimülasyon ve şam gruplarını oluşturmuşlardır. 6 aylık kör periyodun sonunda stimülasyon grubundaki sekiz hastanın yedisi iyi yanıt vermiş, hatta dördü nöbetsiz olmuştur. Diğer grupta ise 3 kişi iyi yanıt vermiş ve hiçbir hasta nöbetsizliğe erişememiştir (6). Yirmi beş hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada ise hippokampal DBS yapılmış olan hastaların 22'sinin iyi yanıt verdiği, hastaların %32'sinin nöbetsiz olduğu görülmüştür (5).

Serebellum

Epilepsinin elektriksel stimülasyonunda ilk kullanılan hedef serebellum olup 1950'li yıllarda hayvan modellerinde nöbetin durdurulmasında kullanılmıştır. Purkinje hücrelerinin çıktısının talamus üzerinde inhibitör etki aracılığı ile fayda edebileceği düşünülmüştür. Cooper ve ark. 1970'lerde insan epilepsisinde ilk kez serebellum stimülasyonu kullanmıştır (17). Takip eden yıllarda az sayıda hastalarla yapılan çalışmalar umut verici sonuçlar sunmamıştır. Valesco ve ark 2005 yılında beş hastadan oluşan çift kör bir çalışma yapmışlar, tonik-klonik ve tonik nöbetlerde anlamlı oranda azalma kaydetmişlerdir (36). Ancak elektrot migrasyon sorunu ve şimdiye kadar sınırlı ve az sayıda hastalarla yapılan çalışmalar serebellumun ideal bir stimülasyon hedefi olduğu konusunda güvenilir bilgi vermemektedir.

Bu hedeflerin dışında kaudat nükleus, substansiya nigra, hipotalamus ve subtalamik nükleusun da hedef olarak stimüle edildiği epilepsi DBS çalışmalarına da rastlamak mümkündür. Ancak oldukça sınırlı sayıda hastalarla yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçlar bu nükleusları bugün için epilepsinin tedavisinde elektrik stimülasyon için öncelikli hedef konumuna getirmek için yetersiz kalmaktadır.

■ SONUÇ

Nöromodülasyon uygulamaları 21. yüzyılda artarak ve kendine yeni uygulama sahaları açarak gelişmeye devam etmektedir. İlaça dirençli epilepsinin tedavisinde bugün için başlıca tedavi seçenekleri cerrahi rezeksiyon ya da diskonnektif teknikler olabilir. İlaça dirençli epilepsinin patofizyolojisi daha iyi anlaşılırdıkça nöromodülasyon uygulamalarının özellikle de DBS ve RNS gibi yöntemlerin bu hastaların tedavisinde gelecekte başlıca rolü üstlenme ihtimali hiç de azımsanmayacak bir oranda olduğu kanaatindeyim.

■ KAYNAKLAR

1. Benabid AL, Benazzous A, Pollak P: Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 17 Suppl 3:S73-74, 2002
2. Bouwens van der Vlis TAM, Schijns O, Schaper F, Hoogland G, Kubben P, Wagner L, Rouhl R, Temel Y, Ackermans L: Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for drug-resistant epilepsy. *Neurosurg Rev* 42:287-296, 2019
3. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P: Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 75:279-286, 2018
4. Chiken S, Nambu A: Disrupting neuronal transmission: Mechanism of DBS? *Front Syst Neurosci* 8:33, 2014
5. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Mariani PP: Long-term seizure outcome during continuous bipolar hippocampal deep brain stimulation in patients with temporal lobe epilepsy with or without mesial temporal sclerosis: An observational, open-label study. *Epilepsia* 62:190-197, 2021
6. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Mariani PP, Bezerra DF: 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, 2017
7. Detre JA, Alsop DC, Aguirre GK, Sperling MR: Coupling of cortical and thalamic ictal activity in human partial epilepsy: Demonstration by functional magnetic resonance imaging. *Epilepsia* 37:657-661, 1996
8. Durand DM, Jensen A, Bikson M: Suppression of neural activity with high frequency stimulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006:1624-1625, 2006
9. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Oommen K, Osorio I, Nazzaro J, Labar D, Kaplitt M, Sperling M, Sandok E, Neal J, Handforth A, Stern J, DeSalles A, Chung S, Shetter A, Bergen D, Bakay R, Henderson J, French J, Baltuch G, Rosenfeld W, Youkilis A, Marks W, Garcia P, Barbaro N, Fountain N, Bazil C, Goodman R, McKhann G, Babu Krishnamurthy K, Papavassiliou S, Epstein C, Pollard J, Tonder L, Grebin J, Coffey R, Graves N, Group SS: Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51:899-908, 2010
10. Fodstad H, Hariz M: Electricity in the treatment of nervous system disease. *Acta Neurochir Suppl* 97:11-19, 2007
11. Foutz T, Wong M: Brain stimulation treatments in epilepsy: Basic mechanisms and clinical advances. *Biomed J* 2021(Online ahead of print)
12. GBD 2016 epilepsy collaborators: Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol* 18:357-375, 2019
13. Gross RE, Fisher RS, Sperling MR, Giftakis JE, Stypulkowski PH: Analysis of deep brain stimulation lead targeting in the stimulation of anterior nucleus of the thalamus for epilepsy clinical trial. *Neurosurgery* 89(3):406-412, 2021
14. Jobst BC, Darcey TM, Thadani VM, Roberts DW: Brain stimulation for the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 51 Suppl 3:88-92, 2010

15. Kang G, Lowery MM: Effects of antidromic and orthodromic activation of STN afferent axons during DBS in Parkinson's disease: A simulation study. *Front Comput Neurosci* 8:32, 2014
16. Koubeissi MZ, Kahriman E, Syed TU, Miller J, Durand DM: Low-frequency electrical stimulation of a fiber tract in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 74:223-231, 2013
17. Laxpati NG, Kasoff WS, Gross RE: Deep brain stimulation for the treatment of epilepsy: Circuits, targets, and trials. *Neurotherapeutics* 11:508-526, 2014
18. Liu DF, Chen YC, Zhu GY, Wang X, Jiang Y, Liu HG, Zhang JG: Effects of anterior thalamic nuclei stimulation on gene expression in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Belg* 120:1361-1370, 2020
19. Luttjohann A, van Luijckelaar G: The dynamics of cortico-thalamo-cortical interactions at the transition from pre-ictal to ictal LFPs in absence epilepsy. *Neurobiol Dis* 47:49-60, 2012
20. McGonigal A, Bartolomei F, Chauvel P: On seizure semiology. *Epilepsia* 62:2019-2035, 2021
21. Mondragon S, Lamarche M: Suppression of motor seizures after specific thalamotomy in chronic epileptic monkeys. *Epilepsy Res* 5:137-145, 1990
22. Mottonen T, Katisko J, Haapasalo J, Tahtinen T, Kiekara T, Kahara V, Peltola J, Ohman J, Lehtimäki K: Defining the anterior nucleus of the thalamus (ANT) as a deep brain stimulation target in refractory epilepsy: Delineation using 3 T MRI and intraoperative microelectrode recording. *Neuroimage Clin* 7:823-829, 2015
23. Nagel SJ, Najm IM: Deep brain stimulation for epilepsy. *Neuromodulation* 12:270-280, 2009
24. Nair DR, Laxer KD, Weber PB, Murro AM, Park YD, Barkley GL, Smith BJ, Gwinn RP, Doherty MJ, Noe KH, Zimmerman RS, Bergey GK, Anderson WS, Heck C, Liu CY, Lee RW, Sadler T, Duckrow RB, Hirsch LJ, Wharen RE, Jr., Tatum W, Srinivasan S, McKhann GM, Agostini MA, Alexopoulos AV, Jobst BC, Roberts DW, Salanova V, Witt TC, Cash SS, Cole AJ, Worrell GA, Lundstrom BN, Edwards JC, Halford JJ, Spencer DC, Ernst L, Skidmore CT, Sperling MR, Miller I, Geller EB, Berg MJ, Fessler AJ, Rutecki P, Goldman AM, Mizrahi EM, Gross RE, Shields DC, Schwartz TH, Labar DR, Fountain NB, Elias WJ, Olejniczak PW, Villemarette-Pittman NR, Eisenschenk S, Roper SN, Boggs JG, Courtney TA, Sun FT, Seale CG, Miller KL, Skarpaas TL, Morrell MJ, Study RNSSL: Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy. *Neurology* 95:e1244-e1256, 2020
25. Oikawa H, Sasaki M, Tamakawa Y, Kamei A: The circuit of Papez in mesial temporal sclerosis: MRI. *Neuroradiology* 43:205-210, 2001
26. Park EH, Barreto E, Gluckman BJ, Schiff SJ, So P: A model of the effects of applied electric fields on neuronal synchronization. *J Comput Neurosci* 19:53-70, 2005
27. Salanova V, Sperling MR, Gross RE, Irwin CP, Vollhaber JA, Giftakis JE, Fisher RS, Group SS: The SANTE study at 10 years of follow-up: Effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 62:1306-1317, 2021
28. Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, Labar D, Sperling MR, Sharan A, Sandok E, Handforth A, Stern JM, Chung S, Henderson JM, French J, Baltuch G, Rosenfeld WE, Garcia P, Barbaro NM, Fountain NB, Elias WJ, Goodman RR, Pollard JR, Troster AI, Irwin CP, Lambrecht K, Graves N, Fisher R, Group SS: Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 84:1017-1025, 2015
29. Schaper F, Plantinga BR, Colon AJ, Wagner GL, Boon P, Blom N, Gommer ED, Hoogland G, Ackermans L, Rouhl RPW, Temel Y: Deep brain stimulation in epilepsy: A role for modulation of the mammillothalamic tract in seizure control? *Neurosurgery* 87:602-610, 2020
30. Schiller Y, Bankirer Y: Cellular mechanisms underlying antiepileptic effects of low- and high-frequency electrical stimulation in acute epilepsy in neocortical brain slices in vitro. *J Neurophysiol* 97:1887-1902, 2007
31. Spencer S, Huh L: Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 7:525-537, 2008
32. Spencer SS: Neural networks in human epilepsy: Evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 43:219-227, 2002
33. Tellez-Zenteno JF, McLachlan RS, Parrent A, Kubu CS, Wiebe S: Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 66:1490-1494, 2006
34. Toffa DH, Touma L, El Mesquine T, Bouthillier A, Nguyen DK: Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure* 83:104-123, 2020
35. Velasco AL, Velasco F, Jimenez F, Velasco M, Castro G, Carrillo-Ruiz JD, Fanghanel G, Boleaga B: 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* 47:1203-1212, 2006
36. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F, Velasco M, Velasco AL, Marquez I, Davis R: Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia* 46:1071-1081, 2005
37. Velasco F, Velasco M, Jimenez F, Velasco AL, Brito F, Rise M, Carrillo-Ruiz JD: Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. *Neurosurgery* 47:295-304; discussion 304-295, 2000
38. Wu C, Sharan AD: Neurostimulation for the treatment of epilepsy: A review of current surgical interventions. *Neuromodulation* 16:10-24; discussion 24, 2013
39. Yu T, Wang X, Li Y, Zhang G, Worrell G, Chauvel P, Ni D, Qiao L, Liu C, Li L, Ren L, Wang Y: High-frequency stimulation of anterior nucleus of thalamus desynchronizes epileptic network in humans. *Brain* 141:2631-2643, 2018
40. Zangiabadi N, Ladino LD, Sina F, Orozco-Hernandez JP, Carter A, Tellez-Zenteno JF: Deep brain stimulation and drug-resistant epilepsy: A review of the literature. *Front Neurol* 10:601, 2019