

리튬-피로칼핀으로 유발된 전신성 중첩경련에 대한 시상하핵 고주파 전기자극의 효과 및 작용기전

손영민 · 박성경 · 김영인 · 양동원 · 심용수 · 김범생

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

The Effect and the Mechanism of Action of High Frequency Electrical Stimulation of Subthalamic Nucleus on Status Epilepticus Induced by Lithium-Pilocarpine of Rat

Young-Min Shon, M.D., Soung-Kyeong Park, M.D., Yeong-In Kim, M.D.,
Dong-Won Yang, M.D., Yong Soo Shim, M.D. and Beum Saeng Kim, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Objectives : Deep brain stimulation (DBS) of subthalamic nuclei (STN) is one of the current modalities of refractory epilepsy, but its exact mechanism and route of action have not been elucidated yet. We investigated the effect of STN stimulation on the development and propagation of seizures in the rats with lithium-pilocarpine induced status epilepticus in its functional anatomy.

Methods : Both pilocarpine injection and high frequency stimulation on STN (HFSSTN) were provided to rats (STN group, n=12), but pilocarpine injection with no stimulation was done on the sham group (n=8). The latency to first discrete ictal discharges and the latency to status epilepticus (SE) were analyzed and the electrical stimulation lasted for 30, 60, 90, 120 minutes after its first discrete spikes. After stimulation, the rats were immediately decapitated for immunohistochemistry and histologic examination.

Results : Both the latency to first discrete ictal discharges and the

latency to the onset of SE were delayed in the STN group than in the sham group. The latency to the first SE was also more delayed in the STN group (42.7 ± 7.9 min) than in the sham group ($p < 0.05$). Remarkably, there was marked Fos immunoreactivity (FIR) on the reticular thalamic nuclei in the STN group, but not in the sham group.

Conclusions : Increased FIR in the reticular thalamic nuclei during HFSSTN suggested that the facilitation of the inhibitory thalamic output prevented generalized motor seizure behavior. We assume that HFSSTN has a pivotal role in the suppression or progression to SE, but cannot prevent seizure onset. (J Korean Epilep Soc 2005; 9(1):10-16)

KEY WORDS : Deep brain stimulation · Subthalamic nucleus, Fos immunoreactivity · Lithium-pilocarpine induced status epilepticus.

서 론

간질발생 시 생체 고유의 항경련(anticonvulsant) 효과와 연관된 구조물들은 흑질(substantia nigra), 시상(thalamus) 및 상구(superior colliculus) 등이 보고되었고,¹⁻⁵ 이

중 흑질망상부(substantia nigra pars reticulata, SNpr)가 ‘nigral control of epilepsy’ 가설의 핵심 구조물로 알려져 있다.⁷ SNpr은 기저핵의 주요 구조물의 하나로 선조체에서 억제성, 구심성 신경섬유를, 시상하핵에서는 흥분성, 구심성 신경섬유를 받고 다시 시상으로 억제성, 원심성 신경전달을 한다. 이러한 해부학적 지식을 토대로 시상하핵에 글루타메이트(NMDA) 수용체 길항제를 투여하여 흥분성 자극을 차단하거나^{5,8,9} SNpr 내에 GABA수용체 효현제(agonist)를 투여하여 억제 효과를 증가시키면^{9,10} 상구가 탈억제되면서 상구와 연관된 여러 대뇌피질의 경련 억제가 가능하였다는 보고가 있었다. 또한, 간질 동물 모델에 시상하핵 고주파자극술(high frequency stimulation of subthalamic nu-

Received 15 April 2005

Accepted 31 May 2005

Corresponding author: Yeong In Kim, M.D., Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Banpo-dong 505, Seocho-gu, Seoul 130-040, Korea

E-Mail: nuyikim@cmc.cuk.ac.kr

이 논문은 2003년도 범석학술장학재단 연구비의 지원에 의하여 이루어진 것임.

cleus ; HFSSTN)을 실시하여 항경련 효과를 확인함으로써¹¹⁻¹⁴ 'nigral control of epilepsy' 가설을 뒷받침하였다.

HFSSTN이 parkinsonism을 매우 효과적, 안정적으로 호전시킨 많은 동물실험 및 임상 결과들¹⁵을 바탕으로 최근 수년 전부터 소수의 간질센터에서 HFSSTN을 난치성 간질환자의 임상적 치료로 이용하고 있으나¹⁶⁻¹⁸ 정확한 치료 기전에 대해서는 아직 밝혀지지 않고 있다.

*c-fos*는 생체내에서 자극이 주어지면 급속히 발현되어서 Fos라는 핵단백질을 발현시키고, 이는 이차적으로 다른 유전자의 전사 조절단백질(transcriptional regulatory protein)을 생성하여 세포가 자극에 반응할 수 있게 하는 즉각 조기유전자(immediate early gene)로 알려져 있고^{19,20} 경련에 의한 신경회로의 활성화가 Fos의 발현을 유발하기 때문에 경련과의 전과경로를 알아내는데 이용하고 있다.²¹⁻²³

본 실험에서는 리튬-필로카르핀으로 유도한 중첩 경련 모델에서 양측 시상하핵에 전극을 삽입하여 HFSSTN이 중첩경련에 미치는 영향을 관찰하였고, HFSSTN의 치료 기전을 알아보기 위하여 면역조직화학염색을 통해 Fos의 시간적, 해부학적 발현 양상을 분석하였다.

대상과 방법

재 료

실험동물

실험동물로는 Sprague-Dawley 계의 몸무게 200~250 g의 수컷 흰쥐를 6주 이상 동일한 조건으로 사육 후 실험에 사용하였다. 실험기간 중 사용한 사료는 시판 고형사료(제일 사료 주식회사, 서울, 한국)를 사용하였다. 모든 동물들은 가톨릭의과대학 동물 실험 윤리위원회의 지침에 따라 실험에 사용되었다.

약 제

리튬(Lithium chloride)과 필로카르핀(pilocarpine hydrochloride)은 Sigma회사(St. Louis, MO, USA)에서, ketamine은 유한양행(서울, 한국), xylazine은 한국 바이엘 화학주식회사(서울, 한국)에서 각각 구입하여 사용하였다.

방 법

실험 모델 설정 및 수술

실험군(STN group)과 대조군(sham group)의 모든 쥐

에 ketamine(87 mg/kg)과 xylazine(13 mg/kg)을 복강내 주사하여 마취시킨 후 정위고정기 위에 올려놓고 두 개골을 노출시켜 전정(bregma)의 위치를 확인하였다. 끝이 절연되지 않은 두개의 양극성 전극(0.3 mm diameter, 25 mm long, Technomed Europe, Netherlands)을 시상하핵에 해당하는 목적좌표(전정기준 뒤 : 3.8 mm, 좌우 : 2.5 mm, 하 : 8 mm)²⁴에 전극의 끝이 위치하도록 삽입하였다. 쥐의 양측 전두엽과 두정엽에 경막외 뇌파전극을 삽입한 후 골 시멘트와 치과용 아크릴(dental acrylic)을 사용하여 고정시키고 나서 7일 뒤에 경련 유발 및 시상하핵 자극을 시행하였다. 회복기간 동안 물과 먹이는 자유롭게 섭취하도록 하였다.

경련 유도 및 관찰

두 군 모두에서 증류수에 녹인 리튬을 3 mEq/kg 주입 후 24시간 후에 생리식염수에 녹인 필로카르핀 30 mg/kg씩 복강 내로 주입하여 경련을 유도하였다. 필로카르핀 주입 전 30분에 전신성 무스카리닉 콜린성 부작용을 줄이기 위해 methylscopolamine(1 mg/kg)을 미리 주입하였다.

경련의 시작 및 중첩경련의 발생은 지속적인 경련성 행동양상 및 뇌파의 변화에 의해 판단하였고, 행동양상은 Racine의 경련 분류기준²⁵에 따라 5단계[1단계 : 눈감기(eye blinking)와 저작운동, 2단계 : 고개 끄덕임, 3단계 : 앞발의 간대성 경련, 4단계 : 일어서는 자세와 함께 동반된 간대성 경련, 5단계 : 일어서다 넘어지는 양상]로 분류하여 평가한 뒤 각 단계별로 점수화하였다.

두 군에서 경련과 연관된 다음 변수들을 각각 측정하였다.

- 1) 필로카르핀 주입 후 첫 발작파(discrete ictal discharge) 발생까지의 소요시간
- 2) 필로카르핀 주입 후 중첩경련이 발생될 때까지의 소요시간
- 3) 각 군에서 중첩 경련으로 진행된 쥐의 비율

시상하핵 자극

실험군에서는 필로카르핀 주입 5분 전부터 전기자극기(Model S88, Grass Instruments, Quincy, MA)를 이용하여 양측 전극을 통해 HFSSTN을 시작하였고, 자극조건으로 주파수 130 Hz, 진동폭(pulse width) 60usec, 강도는 0.1~1 mA를 사용하였다. 이후 필로카르핀 투여 후 sacrifice시킬 때까지 뇌파 기록 시간을 제외한 전 기간 동

안 자극을 지속하였다. 대조군에서는 똑 같은 방식으로 전극삽입 후 전기자극은 시행하지 않았다.

뇌파 측정

뇌파는 아날로그 뇌파기(San-ei, Tokyo, Japan)를 사용하였고, 기록속도는 15 mm/sec, 1 Hz의 저주파 필터, 35 Hz의 고주파 필터 및 60 Hz의 notch filter로 측정하였다. 필로카르핀 주입 전 5분 전부터 기록하였고, HFS-STN 기간을 제외한 전 실험 기간 동안 5분 내지 10분 마다 10~15초 동안 지속적으로 측정하였다.

조직학적 관찰

두 군의 쥐에서 필로카르핀 경련 유도 후 Fos의 발현 부위와 시간적 변화를 알아보기 위하여 면역조직화학염색법을 실시하였다. 뚜렷한 발작과가 관찰된 후 30분, 60분, 90분, 120분 뒤 각각 STN군은 3마리, STN sham군에선 2마리의 쥐를 urethane으로 마취한 다음 가슴을 열고 심장을 통하여 생리식염수 300 ml를 먼저 관류하고 이어서 4% paraformaldehyde(0.1M phosphate buffer, pH 7.4)를 200 ml 관류하여 고정한 후 뇌를 적출하였다. 같은 고정액에 4℃에서 하룻밤 동안 담궈 고정한 다음 30% sucrose액(0.1M phosphate buffer, pH 7.4)에 가라앉을 때까지 담궈 후 액체질소에 급속 냉동시키고 -70℃ 냉동고에 보관하였다. 후각부(olfactory area), 기저핵, 편도, 이상피질(piriform cortex), 해마, 시상, 대뇌피질을 관찰하기 위해 양쪽 외이도를 연결하는 선을 중심으로 전방 12 mm 부위에서부터 뒤로 45 μm 두께의 냉동 관상 절편을 0.5~2 mm 간격으로 얻고 면역염색을 시행하였다. 면역염색은 조직 내 비특이면역반응을 제거하기 위해 차단제와 반응시킨 후 일차항체(Rabbit polyclonal anti-Fos antibody, Oncogene Science, USA)를 1 : 1000으로 희석하여 4℃에서 36시간 동안 배양하였다. 이차항체인 biotinylated anti-rabbit IgG와 peroxidase-labelled streptavidin을 2시간 동안 실온에서 반응시킨 다음 3% 3-amino-9-ethylcarbazole과 0.3% H₂O₂혼합액으로 발색하여 관찰하였다(DAKO LSAB[®] Kit, DAKO Corporation, USA).

이들에서 발현된 Fos의 정도는 grade 0(no reactive cells, 0), 1(minimally labeled cells, +), 2(weakly labeled cells, ++), 3(moderately labeled cells, +++), grade 4(high density labeled cells, ++++) 의 5단계로 나누어 표시하였고, 각 군 쥐의 발현 정도는 중간값으로 표시하였다. 시상하핵에 위치한 전극의 끝은 절편 내

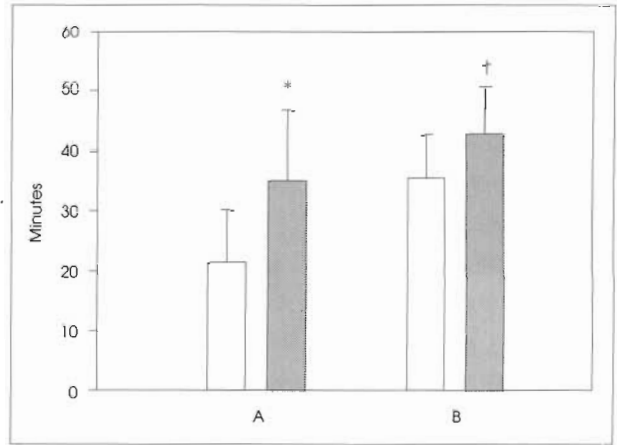


Figure 1. Bar graphs describing the mean latency to onset of first ictal discharge (A), and mean latency to the development of status epilepticus (B) in each of the studied groups. Black box: sham group, gray box: STN group, bars: standard deviation, *p<0.01, †p<0.05.

에서 가장 적게 확인되는 부위로 정하였고 시상하핵에 정확히 위치하지 않은 경우는 분석에서 제외하였다.

결 과

경련 양상 및 뇌파소견(Figure 1)

- 1) 실험군에서 12마리 중 5마리가 중첩경련으로 진행한 반면, 대조군에서는 8마리 중 7마리에서 중첩경련을 보여 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 실험군에서 중첩경련으로 덜 진행되는 경향을 보였다(p=0.07)
- 2) 실험군(n=12)에서 필로카르핀 주입 후 첫 발작과가 관찰될 때까지의 소요시간은 38.7±13.6분으로 대조군(n=8)에서의 소요시간(21.3±8.8분) 보다 현저히 증가하였다(p<0.01).
- 3) 두 군에서 모두 여러 단계의 경련이 관찰되었으나, 첫 번째 중첩 경련의 발생까지 소요시간은 실험군에서 42.7±7.9분, 대조군에서 35.1±11.6분으로 실험군에서 유의하게 중첩경련의 발생이 늦었다(p<0.05).

Fos의 발현 부위

Fos는 발작과의 출현 30분 후에 관찰한 조직에서 두 군 모두에서 이미 전후각핵, 후각결절, 이상피질과 시상하부에서 grade 2 이상의 뚜렷한 발현을 보였고, 120분 후에도 이 부위에서는 지속적인 발현이 관찰되었다. 기저핵, 대뇌피질도 모든 쥐에서 처음에 grade 1 정도의 약한 발현을 보이다가 60분, 90분 후 점점 뚜렷한 증가가 관찰되었고, 120분에도 grade 3 이상의 발현이 계속 유지되는 양상이었다. 치상회(dentate gyrus)는 30분 후에 이미

Table 1. Time course of Fos expression at specific anatomical areas in each group

Neuroanatomical area	30 min		120 min	
	STN group	Sham group	STN group	Sham group
Taenia tecta	++	++	+++	+++
Olfactory tubercle	++	++	+++	+++
Piriform cortex	+++	+++	++++	++++
Amygdala	++	++	+++	+++
Entorhinal cortex	++	+++	+++	+++
Basal ganglia	+	++	++	+++
Hippocampus				
Dentate gyrus	++	+++	++++	++++
CA1	+	++	+++	+++
CA2	+	++	++	+++
CA3	+	+	++	+++
Thalamus				
Paraventricular	+	+	++	++
Central medial	+	++	+	+
Reticular	++	0	++	+
Lateral	+	+	+	+
Anteroventral	+	+	++	+
Ventral lateral	0	+	+	++
Ventral posterior	+	+	+	++
Rhomboid	+	++	++	++
Cortex	+	++	+++	+++
Hypothalamus				
Supraoptic nucleus	+++	+++	+++	+++
Arcuate nucleus	+	+	++	++
Periventricular nucleus	++	++	+++	+++

grade 2 이상의 발현이 뚜렷하였고 이는 고유해마(cornu ammonis)보다 먼저 관찰되었다. 실험군(grade 1)에서 대조군(grade 2-3) 보다 약한 발현이 관찰되다가 60분 후에는 치상회와 고유해마가 함께 grade 3 이상의 뚜렷한 발현을 보이면서 두 군 간의 차이도 줄어드는 경향을 보였다. 시상부는 초기나 말기 모두 비슷한 양상을 보였는데, 특이하게 망상핵(reticular thalamic nucleus)에서만 전 시기에 걸쳐 실험군에서 증가된(grade 2) Fos의 발현이 관찰되었고, 이는 대조군에서는 보이지 않는 소견이었다(Table 1).

두 군의 모든 쥐에서 전극의 끝은 관상 단면에서 확인한 결과 시상하핵 내 혹은 경계부위에 정확히 위치하고 있었으며 이를 Toluidine blue를 이용한 Nissle 염색을 통해 확인하였다(Figure 2).

고 찰

이번 실험에서 우리는 HFSSTN이 리튬-필로카르핀으



Figure 2. The location of the stimulation electrode tip in the subthalamic nucleus. Black arrow indicates the site of implantation in the subthalamic nucleus of a rat brain, which was confirmed by Nissle staining.

로 유발한 중첩 경련 모델에서 운동 경련의 발생시기를 늦추고, 유의하게 중첩간질의 진행을 억제한다는 것을 알 수 있었다. 몇몇 동물실험모델에서 HFSSTN의 경련 억제효과를 보였으나,^{8,14,25} 리튬-필로카르핀 유발성 중첩 경련 모델에서는 현재까지 전혀 보고가 없었다. Vercueil 등¹⁴

은 GAERS(Genetic absence epilepsy rat of Strasbourg) 모델에서 HFSSTN이 STN내에 흥분독성 물질인 카이낙산(kainic acid)을 투여한 후 보다 효과적으로 발작과의 발생을 경감시키면서 동시에 의미 있는 항경련 효과를 보였다고 하면서 앞서 언급한 'nigral control of

epilepsy' 이론을 뒷받침하였다. 그리고, Lado 등²⁷⁾은 Flu-rothyl 유발성 전신성 경련모델에서 HFSSTN의 항경련 효과를 보고하였는데, 130, 260, 800 Hz의 세가지 주파수 중에서 130 Hz가 가장 효과적으로 경련을 억제하였고, 이는 HFSSTN이 단순히 시상하핵의 흥분차단을 유발한

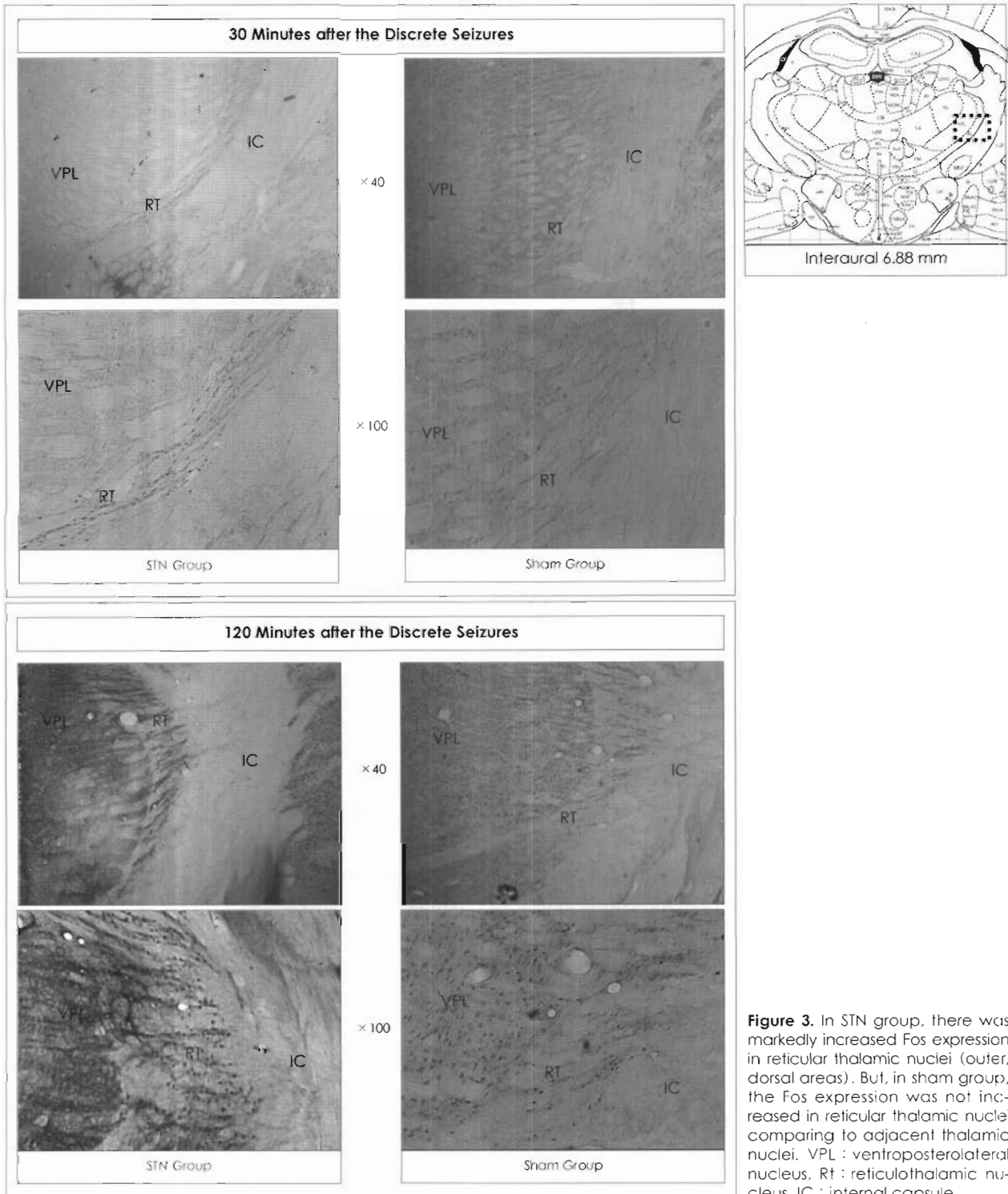


Figure 3. In STN group, there was markedly increased Fos expression in reticular thalamic nuclei (outer, dorsal areas). But, in sham group, the Fos expression was not increased in reticular thalamic nuclei comparing to adjacent thalamic nuclei. VPL : ventroposterolateral nucleus, Rt : reticulothalamic nucleus, IC : internal capsule.

것이 아니라 전기자극으로 유발된 시상하핵 주변 여러 구조물들의 흥분 혹은 억제 결과의 총합이 항경련 효과로 나타났다고 하였다. 또한 130 Hz의 자극은 간대성(clonic) 경련에서 경련의 역치를 높였지만, 경직-간대성 경련(tonic-clonic seizure)에서는 반대로 경련의 역치를 낮추었다. 그러나, 800 Hz의 자극은 오히려 경직-간대성 경련을 억제하는 결과를 보여, 특정 주파수의 자극이 선택적으로 항경련 효과를 나타냄을 밝혔다. 본 실험에서도 자극 빈도를 130 Hz로 하였고, 결과적으로 전신성 경련을 억제하는 효과를 보여 이 결과와 일치하였다.

Hamami 등²⁸은 필로카르핀 유발 중첩간질 쥐모델에서 양측 전시상핵(bilateral anterior thalamic nuclei)을 고주파 자극한 군과 이곳에 시상과피술을 시행한 군 간의 항경련 효과를 비교하였다. 양 군 모두에서 현저히 경련의 발현시기를 늦추었으며, 시상과피술을 시행한 군에서는 모든 쥐가 중첩간질로 진행되지 않아 고주파 자극 군보다 뚜렷한 항경련 효과를 보였다고 하였다. 그러나, 시술로 형성된 병변의 용적 차이를 고려할 때 어느 것이 더 우월하다고 단정짓기 어렵다.

이번 실험에서는 뚜렷한 발작과가 관찰된 지 30분 만에 이미 변연계와 시상하부 등에서 뚜렷한 Fos의 발현이 관찰되었고, 이후 시간이 경과하면서 기저핵, 대뇌피질, 시상부로 발현부위가 확장되는 양상이 관찰되었다. Kim 등²⁹과 Barone 등²²은 필로카르핀(200 mg/kg)으로 국소적 변연계 경련만을 유발하였을 때는 주로 시상피질, 편도, 후각결절 등에서만 국한되어 발현되나, 리튬을 전처치하여 전신성 중첩경련을 유발하면 해마, 치상회, 띠피질(cingulate cortex), 대뇌피질, 중격, 미상핵-피각 및 여러 시상핵들에서도 Fos가 발현됨을 보고하였고, 이는 우리의 결과와 대체로 비슷하였다.

본 연구에서 특이한 점으로는 Fos가 시상핵 중 망상핵(reticular thalamic nucleus)에서만 전 시기에 걸쳐 실험군에서 현저하게 발현되었고, 이는 대조군에서는 보이지 않았다는 점이다. 망상핵은 시상배부(dorsal thalamus)를 싸고 있는 구조이며, 주로 GABA성 억제성 신경세포로 구성되어 있어 다른 시상전달세포들(thalamic relay cells)을 억제하고, 다시 시상전달세포들과 되먹이회로를 형성한다.³⁰⁻³² 최근 한 연구에서 해마의 kindling 모델 쥐를 대상으로 좌측 망상핵에 전기자극을 시행한 결과 전신성 경련의 발생을 유의하게 억제하고 경련의 지속시간을 줄였으나, 해마유발성 경련의 생성 자체는 막을 수 없었다고 하였다.³³ 이는 비록 경련모델은 다르지만, 본 실험에서 HF-

SSTN이 변연계 경련이 운동성 경련으로 진행되는 시간을 늦추고, 중첩 경련으로의 진행을 상당 부분 막았지만, 변연계내에서 경련이 발생하는 것을 막지 못한 것과 일치하였다. 위 결과들을 토대로 우리는 다음 사실들을 알 수 있었는데, HFSSTN이 시상하핵을 억제한 후 SNpr에 의해 억제되던 시상핵들 중 망상핵이 선택적으로 탈억제되면서 고유의 억제성 신경자극을 다시 여러 시상핵들에 전파함으로써, 항경련 효과가 유발될 수 있다는 것이다. 그러나, 이 실험만으로는 항경련효과와 경로가 망상핵이 유일하다고는 말할 수 없고, 본 실험에서 중뇌의 상구(superior colliculus)를 관찰한 데이터가 없어 상구를 통한 항경련 효과가 중복되었을 가능성을 배제할 수 없다. 향후 보다 정형화되고 체계화된 연구를 통해서 정확한 HFSSTN의 항경련 기전을 밝힐 수 있을 것으로 확신한다.

결론적으로 요약하면, 리튬-필로카르핀으로 유발된 쥐의 중첩간질모델에서 HFSSTN은 유의하게 운동성 경련의 잠복기를 연장하였고, 의미 있게 중첩간질로의 전환을 억제하였다. 또한 같은 쥐에서 면역화학염색법을 통해 Fos의 발현 부위를 관찰한 결과, 전신성 경련으로의 전환과 기저핵, 대뇌피질, 시상핵 등 여러 구조물의 발현이 밀접한 연관성을 보였다. 이로써 HFSSTN은 변연계에서 발생한 변연성 경련 자체의 발생을 막지는 못하지만 경련파의 전파를 억제하여 경련의 운동부분을 억제할 수 있고, 특히 시상핵 중 망상핵이 관여함을 알 수 있었다.

REFERENCES

- Ladarrolle MJ, Gale K. Substantia nigra: Site of anticonvulsant activity mediated by γ -aminobutyric acid. *Science* 1982;218:1237-40.
- De Sarro GD, Meldrum BS, Reavill C. Anticonvulsant action of 2-amino-7-phosphonoheptanoic acid in the substantia nigra. *Eur J Pharmacol* 1986;106:175-9.
- Frye GD, McCown TJ, Breese GR, Peterson SL. GABAergic modulation of inferior colliculus excitability: Role in ethanol withdrawal audiogenic seizures. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;237:478-85.
- Mirski MA, Ferrendelli JA. Selective metabolic activation of the mammillary bodies and their connection during ethosuximide-induced suppression of pentylentetrazol seizure. *Brain Res* 1986;399:212-9.
- Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C. Endogenous control of epilepsy - the nigral inhibitory system. *Prog Neurobiol* 1994;42:33-52.
- Gale K. Subcortical structures and pathways involved in convulsive seizure generation. *J Clin Neurophysiol* 1992;9:264-77.
- Gale K. Mechanism of seizure control mediated by gamma aminobutyric acid: Role of the substantia nigra. *Fed Proc* 1985;44:2414-24.
- Deransart C, Marescaux C, Depaulis A. Involvement of nigral glutamatergic inputs in the control of seizures in genetic model of absence epilepsy in the rat. *Neuroscience* 1996;71:721-8.
- Choi JY, Kim HS, Kim YI, et al. Blockade of the subthalamo-nigral pathway prevents the motor component of pilocarpine induced

- generalized convulsive seizure in rats. *J Korean Neurol Assoc* 2000; 18:192-8.
10. Feger J, Robledo P. The effects of activation or inhibitor of the subthalamic nucleus on the metabolic and electrophysiological activities within the pallidal complex and the substantia nigra in the rat. *Eur J Neurosci* 1992;3:947-52.
 11. Bressand K, Dematteis M, Kahane P, et al. Involvement of the sub-thalamic nucleus in the control of temporal lobe epilepsy: Study by high frequency stimulation in rats. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for the Neuroscience, Miami, Florida, 1999; 23-9.
 12. Dybdal D, Gale K. Anticonvulsant effects of focal inhibition of the subthalamic nucleus. Presented at the 26th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, San Francisco, California, 1996:7-10.
 13. Veliskova J, Velsek L, Moshe SL. Subthalamic nucleus: A new anticonvulsant site in the brain. *Neuroreport* 1996;7:1786-8.
 14. Vercueil L, Benazzouz A, Deransart C, et al. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppress absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions. *Epilepsy Res* 1998; 31:39-46.
 15. Benazzouz A, Piallat B, Pollak P, Benabid AL. Responses of substantia nigra reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neuroscience Letters* 1995;189:77-80.
 16. Benabid AL, Minotti L, Koudsie A, de Saint Martin A, Hirsch E. Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus Luysi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30-month follow-up: technical case report. *Neurosurgery* 2002;50:1385-92.
 17. Dinner DS, Neme S, Nair D, et al. EEG and evoked potential recording from the subthalamic nucleus for deep brain stimulation of intractable epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 2002;113:1391-400.
 18. Shon YM, Lee KJ, Kim HJ, Jeong YA, Ahn KJ, Kim YI. Effect of chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for frontal lobe epilepsy: subtraction SPECT analysis. *Stereotac Funct Neurosurg*, 2005.
 19. Curran T, Franza BR. Fos and Jun: the AP1 connection. *Cell* 1988; 55:395-7.
 20. Schilling K, Curran T, Morgan JI. The excitement of immediate-early genes. *Ann NY Acad Sci* 1991;621:115-23.
 21. Dragunow M, Faull R. The use of c-fos as a metabolic marker in neuronal pathway tracing. *J Neurosci Methods* 1989;29:261-5.
 22. Barone P, Morelli M, Cicarelli G, et al. Expression of c-fos protein in the experimental epilepsy induced by pilocarpine. *Synapse* 1993; 14:1-9.
 23. White LE, Price JL. The functional anatomy of limbic status epilepticus in the rat. I. Patterns of ¹⁴C-2-deoxyglucose uptake and Fos immunocytochemistry. *J Neurosci* 1993;13:4787-809.
 24. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press. Sydney, 1986.
 25. Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalog Clin Neurophysiol* 1972;32:281-94.
 26. Pan A, Najm I, Boongird A, et al. The effects of bilateral continuous subthalamic nucleus stimulation in an animal model of acute seizures. *Epilepsia* 2001;42(suppl7):127.
 27. Lado FA, Velisek L, Moshe SL. The effect of electrical stimulation of the subthalamic nucleus on seizures is frequency dependent. *Epilepsia* 2003;44:157-64.
 28. Hamani C, Ewerton FI, Bonilha SM, Ballester G, Mello LE, Lozano AM. Bilateral anterior thalamic nucleus lesions and high-frequency stimulation are protective against pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. *Neurosurgery* 2004;54:191-7.
 29. Kim YI, Lee KS, Kim BS, Kim YJ, Chun MH, Kim MS. Characteristics of Lithium-Pilocarpine Seizure Model: Behaviors, Electroencephalography, Fos Expression and Neuropathologic changes. *J Korean Neurol Assoc* 1996;14:74-88.
 30. Cox CL, Huguenard JR, Prince DA. Nucleus reticularis neurons mediate diverse inhibitory effects in thalamus. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:8854-9.
 31. Kim U, Sanchez-Vives MV, McCormick DA. Functional dynamics of GABAergic inhibition in the thalamus. *Science* 1997;278:130-4.
 32. Thomson AM. Inhibitory postsynaptic potentials evoked in thalamic neurons by stimulation of the reticularis nucleus evoke slow spikes in isolated rat brain slices. *Neuroscience* 1988;25:491-502.
 33. Nanobashvili Z, Chachua T, Nanobashvili A, Bilanishvili I, Lindvall O, Kokaia Z. Suppression of limbic motor seizures by electrical stimulation in thalamic reticular nucleus. *Exp Neurol* 2003;181:224-30.