

간질 치료를 위한 신경자극술

이 서 영 · 정 천 기
 서울대학교 의과대학 신경외과학교실

Neurostimulation for Epilepsy Treatment

Seo-Young Lee, M.D. and Chun Kee Chung, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Recently brain stimulation is rapidly gaining clinical use for various neurological diseases. From 2005, vagal nerve stimulation (VNS) and deep brain stimulation have been reimbursed by Korean medical insurance system. Review on this subject is very needed in order to know the current status quo, the limitations, and perspectives.

Methods : We reviewed literatures about historical and physiologic backgrounds, and clinical trials or case series.

Results : VNS is approved for partial epilepsy in patients older than 12 years, on the basis of randomized controlled trials. VNS is possibly effective and safe for generalized epilepsy and children

with limited evidence. The antiepileptic effect of VNS is partial and variable in each individual. Chronic brain stimulation has been tried at cerebellum, thalamus, caudate, subthalamic nucleus and epileptic focus itself. The results are encouraging, but not affirmative because of lack of large scale controlled study.

Conclusions : VNS is recommendable in intractable epilepsy with non-resectable epileptic focus. Chronic brain stimulation is under investigation. (J Korean Epilep Soc 2005;9(2):109-118)

KEY WORDS : Epilepsy · Vagus · Deep brain · Stimulation.

서 론

여러 가지 약물로도 조절이 되지 않는 간질은 5~10%로 추정된다.¹ 새로운 간질 치료제가 많이 개발되었지만, 새 항간질제를 추가하여 경련이 없어질 확률은 5% 이내이다.² 약물로 조절이 되지 않을 경우 발작 초점을 찾아 수술로 제거하는 것이 가능하나, 발작 초점을 찾기 어렵거나, 수술로 제거한 후 심각한 신경학적 손상이 우려되는 경우 수술을 할 수 없다. 수술을 고려하여 검사를 받은 환자들 중 30~50%만이 결국 수술을 받을 수 있었다는 보고도 있다.³

최근 전자 기술의 발달로 심박동기(pacemaker)나 제세동기(defibrillator) 등의 이식술이 보편화되었다. 신경계

에서는 운동성 질환에 심부뇌자극(deep brain stimulation, DBS)이 성공을 거두면서, 간질 치료에서도 뇌자극술이 주목을 받고 있다. 전기적 자극은 조직에 손상을 주지 않으면서 과흥분만 억제할 수 있고, 증상에 따라 강도를 수시로 조절할 수 있다는 장점이 있다.

신경계 질환에서의 전기치료는 오래된 역사를 가지고 있다. 1747년 Jallabert가 상지 마비에 전기 충격을 준 바가 있고, 1751년 Floyer는 5회의 전기 충격으로 시력을 되돌렸다고 주장하였다. 1769년 de Haen 전기 충격으로 무도증(chorea)를 치료했다고 보고하였다.¹

간질 치료를 위한 전기 자극은, 미주신경 자극(vagal nerve stimulation, VNS), 심부 흑질 자극 및 발작 초점에 대한 전기 자극으로 나누어 생각할 수 있다. 이중 미주신경자극술은 이미 미국 식품의약청(Food and Drug Administration, FDA)의 공인을 받았다. 시상, 미상핵, 시상하핵등의 심부 흑질에 대한 심부 자극술이 발작을 줄이는 효과가 있다고 보고되고 있다. 발작 초점 자체를 자극한 후의 결과도 보고되고 있다. 국내에서도 2005년부터 미주신경 자극술 및 심부 흑질 자극술에 대해 보험

Received 1 June 2005

Accepted 25 June 2005

Corresponding author: Chun Kee Chung, M.D., Department of Neurosurgery, Seoul National University Hospital, 28 Yeongjeong-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
 E-Mail: chungck@snu.ac.kr

이 인정되면서 그 이용이 폭발적으로 늘어날 것으로 예상되어, 이식기(implantable device)를 이용한 뇌 전기 자극술에 대해 전반적으로 살펴보고자 한다.

본 론

미주신경 자극

미주신경 자극(VNS)은 간질치료를 위한 뇌 전기자극 중에 유일하게 대규모 비교 연구와 장기 추적이 되어 있다. VNS는 여러 임상 시험에서, 경련 회수와 강도를 줄이고, 안전한 것으로 나타났다.

해부-생리학

미주신경은 원심성(efferent) 섬유 20%와 구심성(afferent) 섬유 80%로 구성된다.⁵ 원심성 섬유는 ambiguous nucleus에서 나오는 특수 내장(special visceral) 섬유와 dorsal motor nucleus에서 나오는 일반 내장(general visceral) 섬유로 구성된다. 특수 내장 섬유는 후두와 인두의 평활근(striated muscle)의 자발적, 반사적 수축에 관여하며, 일반 내장 섬유는 심장, 폐, 위장 등의 부교감 지배를 하고 있다. 심장에 대한 지배는 양측 미주 신경에서 비대칭적이어서, 우측 미주 신경은 동방 결절(sinoatrial node)로, 좌측 미주 신경은 방실 결절(atrioventricular node)로 분포한다. 우측 미주 신경이 자극 되었을 때 좌측에 비해 서맥이 심하게 발생함이 개에서 관찰되었다.⁶

구심성 섬유는 주로 내장형이고, 폐, 심장, 대동맥, 식도, 위장, 인두, 후두등에서 들어온다. 일부 체성(somatic) 감각 섬유가 귀감개(concha)로부터 들어온다. 구심성 섬유들은 일차적으로 대부분 nucleus tractus solitarius(NTS)으로 가고, 일부 섬유는 medial reticular formation, dorsal motor nucleus, area of postrema, cuneate nucleus등으로 간다. NTS로 들어온 구심 섬유는 시상 하부(hypothalamus), 편도(amygdala), dorsal raphe, ambiguous nucleus, parabrachial nucleus, 시상(thalamus)으로 가고, 다시 insular cortex, lateral prefrontal cortex등으로 투사된다.^{7,8} Medial reticular formation으로 들어온 구심 섬유는 nucleus reticularis thalami과 intralaminar nuclei of thalamus로 투사된다. nucleus reticularis thalami는 대부분의 다른 시상핵으로 연결되고, 시상 피질 투사(thalamocortical projections)의 동기화(synchronization)에 강한 영향을 미치며, intralaminar nuclei of thalamus는 뇌피질과 선조체(striatum)에 광범위하게 연결된다.⁹

NTS의 GABA, glutamate의 전도(transmission)를 변화시켰을 때 변연계 운동 경련(limbic motor seizure)의 감수성이 변화하고,¹⁰ 시상피질 투사 신경들이 피질 흥분도를 조절하여 전신 경련의 발생과 부분경련의 전신화(generalization)에 영향을 주는 것이 쥐에서 관찰되었다.¹¹

양전자 방출 단층 촬영(positron emission tomography, PET)을 이용한 VNS의 기전 연구에서, 미주신경 자극시 양측 시상 하부, 시상, 섬(insula), 소뇌에서 뇌혈류(cerebral blood flow, CBF)가 증가하였고, 양측 해마, 편도(amygdala), 후측 띠이랑(cingulate gyri)에서는 CBF가 감소하였다.¹² 이중, 시상의 CBF증가가 경련 감소와 관련성이 있었다.¹³ 3개월 간의 자극 후에는 초기 자극 때와 같은 부위에 CBF증가를 보였고, 유의하게 감소된 부위는 없었다.¹⁴ Functional MR 연구에서도 양측 시상, 섬(insula), 기저핵, 후두-측두엽에서 활성화 조건을 보였고,¹⁵ 시상이 활성화된 환자에서 경련 감소 효과가 있었다.¹⁶ 동물 실험에서 미주신경을 자극했을 때, 뇌파의 제 동기화(desynchronization)와,¹⁷ 극파(spike)의 감소가 관찰되어 VNS의 항경련 효과를 시사하였다.^{18,19} 임상 연구 중 시행된 환자의 뇌파에서는 뚜렷한 변화 없이 항경련 효과를 나타내었다.^{20,21}

역 사

1880년대에 Corning은 경련의 중지나 예방을 위해 CBF를 줄일 목적으로, 경동맥 압박과 미주신경 자극을 위한 기구를 개발하였다. 그러나 서맥, 실신 등의 부작용으로 인해 19세기 말에 접어 들면서 이용되지 않았다.²² 1985년, Zabara가 처음으로 현재와 같은 개념의 VNS를 동물 경련에서 사용하였고,²³ 1988년, Penry등이 처음으로 환자에서 pilot study를 하였다(E01, E02 study).²⁴ 이어서 시행된 부분 경련 환자를 대상으로 한, 두 개의 무작위, 이중 맹검 비교 연구(randomized, double blinded controlled study)에서 VNS는 유의한 항경련 효과를 보였다(E03, E05).^{25,26} 이 결과를 바탕으로 1997년 미국 FDA은 이식 가능한 장치인 NeuroCybernetic Prosthesis (NCP) System(Cyberonics, Inc, Houston, Texas, U. S.A.)을 12세 이상의 부분 간질 환자에 대해 승인을 하였다. 이후 26개국 이상에서 20,000명 이상의 환자에서 NCP system이 시술되었다.²⁷

장치와 시술 과정

VNS 시술은 대개 전신 마취 하에 시행하나 국소 마취로도 가능하고, 1~2시간 정도 걸린다. 전극은 좌측 미주

신경 중, 상, 하 심장 분지(superior and inferior cervical cardiac branches)를 내고 난 부위에 거치한다. 좌측을 선택하는 것은 해부학에서 설명한 바와 같이 서맥의 위험성이 적기 때문이다. 전기 자극 생성기(pulse generator)는 좌측 쇄골 아래 피하에 둔다. 수술장 내에서 주의 깊은 심전도 감시하에 작동을 확인한 후, 중지한 채로 수술 상처가 재생되도록 둔다. 1~2주 후, 컴퓨터와 programming wand를 이용해 전기 자극 생성기를 programming 한다. 자극의 강도는 수주에 걸쳐서 점차 올린다. 환자는 자석(magnet)을 지니고 다니면서, 경련이 올 것 같을 때 자극을 증가시키거나, 불편감을 느낄 때 자극을 중지할 수 있다. 적절한 자극 척도(parameter)는 확립되어 있지 않고, 환자마다 다르다. 흔히 쓰는 척도는 Table 1^{28,29}과 같다. 전지 수명은 4.5년 정도로 자극 척도와 magnet 사용 정도에 따라 다르다.³⁰

임상 시험-효과

무작위 이중 맹검 비교 연구는 두 연구가 있었다. VNS는 위약(placebo) 비교가 곤란하므로 자극의 강도에 따른 비교 연구를 하였다. EO3 연구는 다국가, 다기관 연구로 114명의 난치성 부분 경련 환자를 대상으로 하였

Table 1. Suggested stimulation parameters

Parameter	Suggested stimulation ranges
Electrical current	
Output current	0.75–2.5 mA (initial 0.25)
Frequency	20–30 Hz
Signal pulse width	250–500 μ s
'On' time	30 s
'Off' time	5 min
Magnet	
Output current	0.75–3.0 mA
Frequency	20–30 Hz
Signal pulse width	250–500 μ s
'On' time	30–60 s

Modified from reference 28 and 29

Table 2. Stimulation parameter of EO3 study

Parameter : typical (range)	High stimulation	Low stimulation
Output current (mA)	1.5 (0.25–3.0)	1.25 (0.25–3.0)
Frequency (Hz)	30 (20–50)	1 (1–2)
Signal pulse width	500	130
'On' time	30 (30–90)	30
'Off' time	5 (5–10)	90 (60–180)
Magnet		
Output current (mA)	1.5 (0.5–3.0)	No current delivered
Pulse width (μ s)	500	No current delivered
'On' time (s)	30	No current delivered

다. 14주간 고자극(high stimulation) 또는 저자극(low stimulation) (Table 2)³¹을 준 결과를 12주간의 자극 전 상태와 비교하였다. 경련 빈도는 평균적으로 고자극 군에서 24.5%, 저자극 군에서 6.1% 감소하였고($p=0.01$), 50% 이상 경련 감소는 고자극 군의 31%, 저자극 군의 13%에서 관찰되어($p=0.02$) 고자극 군에서 유의한 항경련 효과를 보였다.²⁵

EO5 연구는 미국내 다기관 연구로, 역시 고자극, 저자극으로 비교 연구하였다. 199명의 난치성 부분 경련 환자를 대상으로 하였고, 3개월간 추적 관찰하였다. 평균 경련 회수 감소는 고자극 군에서 28%, 저자극 군에서 15%였고($p=0.04$), 75% 이상 경련이 감소한 환자가 고자극 군에서 10.6%, 저자극 군에서 2.0%로 고자극에서 유의한 효과를 보였다($p=0.015$).²⁶ 상기 결과를 바탕으로, 이후로는 고자극으로 유지하였고, 이중 195명을 12개월 동안 추적 관찰하였다. 평균 경련 감소는 45%였고, 경련의 50% 이상 감소는 35%에서, 75% 이상 감소는 20%에서 있었다.³²

소아나 일차성 전신 경련을 대상으로 한 비교 연구는 없다. 전향적 개방 표지 안전성 연구(prospective open labeled safety study)였던 EO4 연구의 대상 중에는 소아와 일차성 전신 간질이 포함되어 있었다. 60명의 환자의 나이가 3.5세에서 18세였고, 27%가 일차성 전신 간질 환자였다. 평균 경련 감소는 12개월 동안 34%, 18개월 동안 42%였고, 항경련 효과는 경련 형태와 무관하였다.³³ 같은 연구 내에서 24명의 일차성 전신 간질 환자만을 분석하였을 때, 3개월 간 평균 경련 감소가 46%였고, 50% 이상 경련 감소는 45.8%였다.³¹ 미국 6개 병원에서 VNS를 받은 소아 환자를 대상으로 한 후향적인 분석에서, 3개월 추적된 95명에서 평균 36.1%, 6개월 추적된 56명에서 44.7%의 경련 감소가 관찰되었다.³⁵ 같은 군에서 Lennox-Gastaut 증후군 환자 50명을 분석하였을 때, 6개월 동안 57.9%의 경련 감소를 보였다.³⁶

VNS study group이 EO1-EO5 연구의 대상이었던 440명의 환자에 대해 3년까지 전향적으로 추적을 하였고, 50%이상 경련 감소가 1년 추적 동안 36.8%에서 있었고, 3년 후 42.7%에서 보였다.³⁷ Ben-Menachem 등이 64명의 다양한 경련 형태의 환자를 최대 5년까지 추적한 결과, 부분 간질(47명)의 40.4%, Lennox-Gastaut 증후군(8명)의 62.5%, 특발성 전신 간질 증후군의 50.6%에서 50% 이상 경련 감소 효과가 있었다.³⁸ Uthman 등이 48명의 부분 간질 환자에 대해 최대 12년 추적한 보고에서는 5년 뒤 30%, 12년 뒤 52%의 경련 감소 효과를 보였다.³⁹

안전성 및 부작용

EO5 연구에서 수술과 관련된 부작용으로 성대 마비와 하안면 마비가 각각 2명에서 있었고, 1명에서 전기 발생기 위로 체액 축적이 있어 체외 배액을 필요로 했으나, 모두 호전되었다. 하안면 마비는 수술 기술이 발달하면서 드문 부작용이 되었다. 3명(1.5%)에서 감염이 되어 기구를 제거하였다.²⁶ EO3 연구에서는 감염이 보고되지 않았는데, 이 연구에서는 대부분의 환자에서 예방적 항생제가 투여되었다. 자극과 관련된 부작용으로, 고자극 군에서 저

자극 군에 비해 목소리 변화와 호흡 곤란은 유의하게 많이 생겼다. EO3 연구에서 전기 발생기가 잘못 작동하여 생긴 좌측 성대 마비가 1년 이상 지속되었으나, 이후 목소리는 정상화 되었다. 반대측 성대의 보상 작용일 것으로 설명되었다. 부작용의 대부분이 견딜만하였고, 자극이 들어가는 동안만 생겼다.^{26,40} 임상 시험에서는 심박동과 관련된 부작용이 없었으나, 증례 보고로 수술 중 시험에서 심정지가 있었던 보고가 있다.^{41,42} Tatum 등이 보고한 4명의 환자에서 10초에서 45초간의 심정지가 있었고, 그 중 한 환자는 전기자극 발생기(generator) 교체 후 문제 없이 수술을 마쳤고, 한 환자에서는 제시도에서는 문제가 없었고 9개월 관찰 동안 문제가 없었다. 그 외 환자들에서는 시험 중 심정지가 반복되어 수술이 포기되었다.⁴¹ 모든 환자에서 과거력이나 수술 후 심장 검사에서 문제는 없었고, 자극 강도는 승인된 범위 내에 있었다. 수술 중 일과성 심정지는 0.1% 정도로 추정된다.¹³

EO3, EO4, EO5 연구에서 수술 전후로 심전도(ECG), Holter 모니터링, 폐기능 검사가 시행되었고, EO4연구에서 심박동이 VNS시 유의하게 낮아지는 것으로 보였으나 증상은 없었으며,³⁵ 다른 연구에서는 차이가 없었다. 440명을 대상으로 한 EO1-EO5 장기 추적 연구에서 호흡 단

Table 3. Adverse effects in long-term study

Adverse effect	DeGiorgio CM et al, 2000 ³²	Vagus nerve stimulation study group EO1-EO5, 1999 ³⁷	Ben-Menachem et al, 1999 ³⁸	BM Uthman et al, 2004 ³⁹
Number/seizure type of subjects	195 partial epilepsy	440 Partial epilepsy	64 (47 partial epilepsy, 8 Lennox-Gastaut, 9 Idiopathic generalized epilepsy)	48 Partial epilepsy
F/U period	12 months	3-36 months (124 patients>3yr)	3-64 months (Average 20 months)	3 months-12 years (average 3.2 yrs)
>50% reduction	35%	36.8%	40.4% in partial epilepsy, 62.5% in Lennox-Gastaut, 50.6% of Idiopathic generalized epilepsy	31% after 1yr (Mean seizure decrease : 26% after 1yr, 30% after 5yr, and 52% after 12yrs)
Hoarseness/voice change	55%	19.3%	17% (vocal cord paresis 2%)	56% (hypophonia 4%, vocal cord paralysis 4%)
Throat pain	15%		5%	8%
Coughing	15%	5.9%		23%
Dyspnea	13%	Shortness of breath 3.2% Severe respiratory difficulty : 3 patients	2%	27%
Paresthesia	25%		2%	29%
Nausea/vomitting/dyspepsia	13%			Abdominal pain 2%
Headache	16%			8%
Infection	6%			
Other	Depression 5%			Double vision, jaw pain, flushing, agitation 2%
No adverse effect				17%

축(shortness of breath)이 3.2%에서, 심한 호흡 곤란은 3명에서 관찰되었다.³⁷

간질환자에서의 돌발사(sudden, unexpected, unexplained death in epilepsy, SUDEP)의 빈도는 이전의 일반 간질 환자들에서의 빈도와 비교할 때 높지 않았다.⁴¹ 장기 연구들에서 나타난 부작용들은 Table 3와 같다. 대부분 경한 부작용이었고, 시간이 지나면서 호전 또는 적응되는 경향을 보였다. 인지장애는 없었다.

소아에서 시행된 연구에서도 부작용 양상은 비슷하였고, 1%미만이지만 특징적으로 침흘림(drooling), 과잉 행동이 관찰되었다.³⁶ 소아에서 연하 곤란 여부에 대한 연구에서, VNS와 흡인(aspiration) 경향이 있음이 시사되었으나, 시술 전 연하 곤란이나 진정제와도 관련이 있었다.^{45,46}

현상태

VNS는 경련의 빈도와 강도를 줄이나, 완치를 기대하기는 어렵다. VNS로 50%이상 경련 감소 효과를 가져올 확률은 23~63%이다. 시간 경과에 따른 효과의 차이는 없다. 경련 유형에 따라서는, 부분 간질에 대해서는 무작위 비교 연구에서 효과가 입증되었고, 전신 간질에 대해서는 증례보고들에 따르면 효과가 있는 것으로 생각되나 비교 연구가 필요하다. 시술 과정이나 자극으로 인한 부작용 면에서 비교적 간단하고 안전한 치료 방법이다.

향후, 치료 반응에 대한 예견 인자를 알아내고, 최적의 자극 척도를 찾아내는 것이 필요하다.

심부 뇌 자극술(Deep brain stimulation)

DBS는 1960년대에 운동성 질환, 만성 통증에 처음 소개되었고, 간질에서는 1970년대에 Cooper 등이 소뇌(cerebellum)를 경막하 전극으로 자극하여 경련 감소를 보고한 것이 첫 예이다.^{17,18} DBS는 운동성 질환에서는 고주파 자극으로 시상하의 ventral intermediate nucleus(VIM), 내측 담창구(globus pallidus interna, GPi), 시상하 핵(subthalamic nucleus, STN)에서, 조직을 파괴시키지 않으면서 병변화(lesioning)와 같은 효과를 내는 것으로 인정받고 있다(Possibly useful with an acceptable risk).⁴⁹ 간질은 운동성 질환과는 달리 간헐적인 질환이므로, 효과를 입증하기 위해서는 대규모 비교 연구가 필요하나 아직 부족한 상태이다.

DBS의 방법은 운동성 질환에서와 마찬가지로이다. 정위적(stereotaxic)으로 MRI를 이용해 해부학적 접근을 하고, 미세 전극 기록(microelectrode recording)을 함으로써 전기 생리학적으로 표적을 확인하며 뇌파로 자극 효과 -

동원(recruiting) 반응을 확인한 후 전극을 설치하고, 피부 밑으로 흥벽의 자극 발생기(generator)와 연결한다. 부작용으로 뇌출혈, 감염 등이 있으나 5% 미만으로 보고되고 있다.⁴⁹

간질 치료를 위한 DBS의 표적으로 소뇌, 시상, 시상하핵, 미상핵(Caudate nucleus)등이 시도되어 왔다.

소 뇌(Cerebellum)

소뇌에서 나가는 섬유들은 주로 억제성이므로 간질 억제 표적으로 기대될 만하다.⁴ 1938년 Walker가 소뇌 자극이 뇌파의 진폭을 높이고 저전압 속파(fast activities)를 늘리는 것을 보고하였다.⁵⁰ 1955년 Cook 등은 소뇌 피질을 자극하여 해마의 극파를 줄이고 경련을 멈추게 하였다고 보고하였다.⁵¹ 그러나, 이후의 동물 실험들의 결과는 일관되지 않았다. 1970년대에 Cooper 등이 환자에서는 처음으로 시도하였고, 전충부의 중앙에 전극을 두고 10 Hz 또는 200 Hz로 자극하였다. 29명의 환자 중 18명에서 뚜렷한 경련 감소가 있었다.⁵² Davis 등은 1974년부터 1993년까지 33명의 간질 환자에 대해 만성 소뇌 자극을 하였고 최대 17년 추적을 하였다. 양측 상내측(superomedial) 소뇌 피질을 0~30 Hz로 자극하였다. 이중 82%의 환자에서 경련이 감소했고, 21%는 경련이 없어졌다고 보고했다.⁴ 비교 연구들에서는 효과가 증명되지 않았으나,^{53,54} 각각 5명, 12명의 환자를 대상으로 한 연구들이어서 아직 결론 내릴 수는 없다. 각 연구들에서 비교적 안전성은 있는 것으로 판단되었다.

시 상(Thalamus)

시상은 대뇌 피질과 광범위한 연결을 가지고 있어 뇌파 형성에 중요한 역할을 하는 것이 잘 알려져 있다. 1942년 Dempsey 등은 시상을 자극하여 피질 뇌파에서 “동원(recruiting)”과 “증폭(augmenting)” 반응을 관찰하였고,⁵⁵ 시상의 3 Hz 자극이 피질의 극서파(spike & waves)와 결신 발작(absence seizure)을 유발하는 것이 보고되었다.⁵⁶ 시상과 뇌간의 망상체는 부분 경련의 전파와 전신 경련의 시작 부위로 생각된다.⁵⁷ Moonier 등은 5~10 Hz 저주파로 시상을 자극했을 때는 피질 뇌파의 동기화(synchronization)가, 60 Hz이상의 고주파 자극으로는 제동기화(desynchronization)이 일어남을 관찰하고, 시상 자극으로 유발되는 제동기화가 경련 억제 효과를 가질 것이라 주장했다.⁵⁸ 1965년 Wilder 등은 동물 실험에서 시상 자극으로 경련을 멈추게 하였다.⁵⁹

경련 억제와 관련된 가능성을 갖는 시상 부위로는 Papez

circuit의 일부로 해마(hippocampus)와 연결을 갖는 전시상(anterior thalamus),⁶⁰ 피질 극서파(spike and waves)를 유발하는 것으로 알려져 있는 중심내측핵(centromedial nucleus),^{61,62} 뇌파 조율기 역할을 할 것으로 생각되는 망상핵(reticular nucleus)⁶³ 등이 있다.

전시상(Anterior thalamus)

1980년 Cooper 등이 간질 환자에서 전시상 자극의 효과를 보고하였으나 자세한 기술은 없었다.⁶⁴ 1997년 Mirski 등은 동물 모형 경련에서 전시상의 고주파(100 Hz) 자극은 경련을 억제하고, 저주파(8 Hz) 자극은 경련을 촉발하였다고 보고했다.⁶⁵ 2002년과 2004년에 각각 5명씩의 환자들에게 100 Hz로 양측 전시상을 자극하여 6~36개월 관찰하여 각각 3명, 4명에서 50%이상의 경련 감소 효과를 보였고, 부작용은 없었다는 보고도 있다.^{66,67}

중심내측 시상핵(Centromedian thalamic nucleus)

Velasco 등은 1987년 5명의 환자에서 중심내측 시상핵을 자극하여 60~100% 경련 감소가 있었다고 보고했다.⁶⁸ 1992년 Fisher 등은 7명의 환자를 대상으로 Cross-over protocol- ‘작동(on)’ 과 ‘중지(off)’ 를 3개월씩 교대함-을 이용하여 이중 맹검 비교 연구(double blind controlled study)를 하였다. 65 Hz로 하루 2시간씩 자극했다. 환자마다 결과가 다양하여, 유의한 효과가 있다고 보기 어려웠으나, 한 환자에서는 확연한 효과를 보였다. 자극 강도와 시간을 높이고 개방 표지(Open label)로 장기 추적을 했을 때는, 3명의 환자에서 50%이상의 경련 감소가 있었다.⁶⁹ 2000년 Velasco 등이 13명의 환자를 대상으로 중심내측핵을 60 Hz로 자극한 결과를 발표하였다. 수술장내 monitoring에서 중심내측핵을 6~8 Hz 자극 시는 뇌파상 동원(recruiting) 반응을, 60 Hz 자극 시는 탈동기화(desynchronization)와 음성(negative) 직류 이동(direct current(DC) shift)을 확인하였다. 12~94개월 관찰한 결과, Lennox-Gastaut 증후군 환자의 81.6%에서 경련이 감소하였고, 부분 간질 환자군의 57.3%에서 경련이 감소하여, 전신간질에서 더 좋은 성적을 보였다.⁷⁰ Fisher group과 Velasco group의 차이는 Fisher group에서 전극을 설치할 때 해부학적 접근만 하고 전기생리학적인 확인을 하지 않았다는 것과, 양극-음극의 거리가 각각 6 mm, 3 mm였고, Velasco group에서 자극 강도가 높았다는 것이다. 하지만 Velasco group의 연구는 맹검(blind study)이 아니었으므로 위약 효과가 있을 가능성도 배제할 수는 없다.⁴⁹

미상핵(Caudate nucleus)

미상핵은 시상과 함께 작용하여 피질의 전기적 활동에 영향을 주고,⁷¹ 미상핵의 자극이 동물 모델에서 경련을 억제할 수 있음이 보고되어 왔다.^{72,73} 자극 척도에 대해서는 La Grutta 등은 10 Hz에서는 억제 효과가 지속적이었으나, 25 Hz에서는 90초 이상이 되면 억제효과가 감소한다고 하였고,⁷⁴ Oakley 등은 10~100 Hz 자극은 억제 효과가 있고, 100 Hz 자극은 경련을 증가시킨다고 보고했다.⁷⁵

환자에서 시행한 연구는 아직 제한적이다. 1976년 Sramka 등은 여섯 명의 환자에 대해 수일 간 관찰 후 효과를 발표한 바 있고,⁷⁶ Globasvili 등은 미상핵 자극으로 6명의 간질 중첩 상태를 중지시켰다고 보고하였다.⁷⁷ 1997년 Chikhenkeli 등은 38명의 부분 간질 환자를 4~6 Hz로 만성 자극하여 경련 감소 효과를 관찰하였다.⁷⁸

시상하핵(Subthalamic nucleus, STN)

1980년 Iadarola와 Gale은 흑질(substantial nigra)에 GABA agonist를 주입하여 항경련 효과를 얻었다.^{79,80} 흑질의 망상부(substantia nigra pars reticulata, SNpr)는 상부 둔덕(superior collicular) 앞쪽의 dorsal mid-brain anticonvulsant zone(DMAZ)을 억제하기 때문에, 이 경로를 파괴하면 항경련 효과가 있다. 또한, SNpr은 STN으로부터 흥분성 연결을 받는다(Figure 1).⁸¹ 이러한 기전을 바탕으로 쥐의 양측 STN을 GABA agonist로 억제하거나,⁸² 고주파(130 Hz) 전기 자극 시, 항경련 효과가 관찰되었다.^{83,84}

환자에서는 아직 보고가 불충분한 상태로, Benabid group이 5명에 대한 결과를 발표하였다. 3명의 중심부(central) 간질 환자에서는 67~80%, 1명의 근간대성 간질 환자에

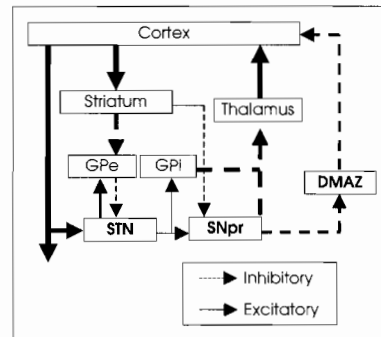


Figure 1. Nigral control of epilepsy system : Inhibition of substantia nigra pars reticulata (SNpr) results in antiepileptic effect. The output from SNpr is mainly GABAergic and inhibits the dorsal midbrain anticonvulsant zone (DMAZ), which is located ventral to superior colliculi. SNpr receives excitatory input from STN. Modified from reference 81.

서는 40%의 경련 감소가 있었고, 한명의 autosomal dominant frontal lobe epilepsy (ADFLE) 환자에서는 효과가 없었다고 하였다.^{85,86}

현상태

DBS는 경련의 빈도나 강도에 영향을 줄 가능성이 있고, 비교적 안전하나, 아직 효과가 있다는 증거가 부족하다. 비교 연구(controlled study)가 되어 있는 표적은 중심내측 시상뿐만이, 그나마 매우 작은 규모이고, 통계적 유의성을 획득하지 못했다. 자극의 척도는 시상과 시상하핵에서는 고주파가, 미상핵에서는 저주파가 효과가 있는 것으로 생각된다.

간질 초점의 자극(direct stimulation of epileptic focus)

1946년 Caplan은 25명의 간질 환자에게 정기적 전기 경련 요법(electroconvulsive therapy, ECT)을 하여 11명에서 75%이상의 경련 빈도의 감소가 있었고, 두 환자에서 비발작적 간질 중첩 상태를 중지시켰다고 보고하였다.⁸⁷ 정신과 영역에서는 ECT가 많이 쓰이고, ECT의 적응증에 난치성 간질을 포함시키고 있으나,⁸⁸ 신경과 의사들에게는 인정 받지 못해 왔다.

1991년 Kayyali 등은 쥐의 해마에서 생긴 발작을, 해마에 짧게 전기 자극(short anodic current pulses)을 하여 줄일 수 있었다고 보고 하였다.⁸⁹

전기적 자극은 신경연접(synapse)의 강도에 지속적인 변화를 줄 수 있는데, 이것을 연접 가소성(synaptic plasticity)이라 하며, long-term depression(LTD)과 long-term potentiation(LTP)이 해마에서 생기는 것이 잘 알려져 있다. Kirkwood 등은 쥐의 신피질과 해마에서 저주파 자극으로 LTD을, 고주파 자극으로 LTP을 일으켰다.⁹⁰ 1995년 Weiss 등은 고주파(60 Hz)로 자극한 직후 저주파(1 Hz) 자극을 주어 amygdala-kindled seizure와 afterdischarge를 억제하였다.⁹¹ TMS를 이용한 동물실험에서도 저주파(0.5 Hz) 자극은 경련 억제 효과가, 고주파(50 Hz) 자극은 경련 촉진 효과가 있었다.⁹²

1999년 Lesser 등은 경막하 전극(subdural grids)을 넣어 수술전 검사를 받은 17명의 환자에 대해, 발작 초점을 전기 자극하여 afterdischarge에 미치는 효과를 기술하였다. 기능적 지도화(functional mapping)을 위한 자극시 afterdischarge가 생기면, 50 Hz 전기 자극을 짧게 주었다. 자극을 주었을 때가 아무 자극을 주지 않았을 때보다 afterdischarge의 기간이 짧아졌다. 또한 자극을 주는 시간도 중요하여, 0.5~1초 동안의 자극이 1.5~2초 동

안의 자극보다 더 효과적이었다.⁹³

Velasco 등은 난치성 간질로 전측두엽절제(Anterior temporal lobectomy)가 예정된 환자에서, 수술 전 2~3주간 심부(depth electrode) 또는 경막하 전극을 이용하여 해마나 해마 주변 이랑(parahippocampal gyrus)을 130 Hz로 하루 23시간씩 자극하였다. 항간질제를 중지했음에도 10명의 환자 중 7명에서 뚜렷한 경련 감소 효과를 볼 수 있었고, 조직 병리상 전기적 자극으로 인한 조직 파괴는 없었다.⁹⁴ Vonck 등은 정상 MRI소견이나 침습적 검사에서 편측 내측두엽 간질로 판단된 3명의 환자에서 DBS 전극을 이용해 병변을 130 Hz로 만성 자극하였다. 3~6개월간 추적하였을 때, 모두에서 50%이상의 경련 감소와 항경련제 감량 효과가 있었고, 부작용은 없었다.⁹⁵

자극 척도에 있어서, 동물 실험에서는 저주파의 자극이 경련 억제 효과가, 고주파 자극은 경련 촉진 효과가 있을 것을 시사했으나, 환자에서는 고주파의 자극에서 경련 억제 효과가 있었다. Ikeda 등은 수술전 침습적 검사를 받은 환자에서 간질 초점에 0.9 Hz와 50 Hz의 일시적 전기 자극을 주어 극파(spike)에 미치는 효과를 보았다. 두 가지 자극에서 각각 23.9%, 48.3%의 극파 감소효과가 있었고, 저주파에서는 자극 후 수분간 극파의 빈도가 증가했다가 감소되는 양상을 보였다.⁹⁶

간질 병변을 직접 자극하는 경우, 병변의 부분 절제에 비해 이득이 있을 것 인지가 문제가 된다. 조직의 영구적 파괴를 최소화 할 수 있다는 장점이 있으나, 지속적 자극시 원래의 기능을 유지할 수 있는가 하는 것은 또 다른 문제로 추가적인 평가가 필요하다.

전기 자극은 가역적인 억제 효과를 가지므로, 영구적 신경학적 손상의 가능성이 적어 시도될 만 하다. 그러나, 신경 자극의 항경련 효과는 제한적이라는 것이 인식되어야 하며, 그 효과가 환자 별로 큰 차이가 있어 시술에 부담이 있다. 향후 다양한 자극 척도 중 가장 항경련 효과가 있는 자극 척도와 예후에 영향을 미칠 수 있는 인자들을 알아내는 것이 중요하다.

또한 자동 경련 탐지 기능과 연계하여 자동 경련 억제 체계의 개발로 이어질 수 있을 것이다.⁹⁷

REFERENCES

1. Duchowny MS, Harvey AS, Sperling MR, Williamson PD. Indication and criteria for surgical intervention. In: Engel J Jr and Pedley TA, ed. *Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:1677-85.
2. Lhatoo SD, Wong IC, Polizzi G, Sander JW. Long-term retention rates of lamotrigine, gabapentin, and topiramate in chronic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1592-6.
3. Boon P, Vandekerckhove T, Achten E, et al. Epilepsy surgery in Bel-

- gium, the experience in Gent. *Acta Neurol Belg* 1999;99:256-65.
4. Fisher RS, Mirski M, Krauss GL. Brain stimulation. In: Engel J Jr and Pedley TA, ed. *Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 1867-75.
 5. Foley JO, DuBois F. Quantitative studies of the vagus nerve in the cat: I, the ratio of sensory to motor fibers. *J Comp Neurol* 1937;67: 49-97.
 6. Randall WC, Ardell JL. Differential innervation of the heart. In Sipes D, Jalife J eds. *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*. New York: Grune and Stratton, 1985:137-44.
 7. Rhoton AL, O'Leary JL, Ferguson JP. The trigeminal, facial, vagal and glossopharyngeal nerves in the monkey. *Arch Neurol* 1966; 14:530-40.
 8. Saper CB, Lewy AD. Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res* 1980;197:291-317.
 9. Henry TR. Anatomical, experimental, and mechanistic investigations. In Schachter SC and Schmidt D, ed. *Vagus nerve stimulation*. London: Martin Dunitz, 2001:1-29.
 10. Walker BR, Easton A, Gale K. Regulation of limbic motor seizures by GABA and glutamate transmission in nucleus tractus solitarius. *Epilepsia* 1999;40:1051-7.
 11. Cox CL, Huguenard JR, Prince DA. Nucleus reticularis neurons mediate diverse inhibitory effects in thalamus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:8854-9.
 12. Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, et al. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 1998; 39:983-90.
 13. Henry TR, Votaw JR, Pennell PB, et al. Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology* 1999;52:1166-73.
 14. Henry TR, Bakay RA, Pennell PB, Epstein CM, Votaw JR. Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: II. prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 2004;45:1064-70.
 15. Narayanan JT, Watts R, Haddad N, Labar DR, Li PM, Flippi CG. Cerebral activation during vagus nerve stimulation: a functional MR study. *Epilepsia* 2002;43:1509-14.
 16. Liu W-C, Moiser K, Kalnin AJ, Marks D. BOLD fMRI activation induced by vagus nerve stimulation in seizure patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:811-3.
 17. Bailey P, Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve with a note on the effects of low pressure on the cortical electrogram. *J Neurophysiol* 1938;1:405-12.
 18. Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1952;4:357-61
 19. McLachlan RS. Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia* 1993;34:918-23.
 20. Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ. Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: I. EEG effects. *Epilepsia* 1992;33:1013-20.
 21. Salinsky MC, Burchiel KJ. Vagus nerve stimulation has no effect on awake EEG rhythms in humans. *Epilepsia* 1993;34:299-304.
 22. Lanska DJ, J.L. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology* 2002;58:452-9.
 23. Zabara J. Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy [abstract]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;61 (suppl):S162.
 24. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;31 (suppl 2):S40-S43.
 25. The Vagus Nerve Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medially intractable seizures. *Neurology* 1995;45:224-30.
 26. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: A randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51:48-55.
 27. Cyberonics. Data on file, 2003.
 28. Ben-Menachem E. Practical considerations and recommendations. *Vagus nerve stimulation*. London: Martin Dunitz, 2001:66-72.
 29. Heck C, Helmers SL, DeGiorgio CM. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters. *Neurology* 2002;59 (Suppl 4):S31-S37.
 30. Ben-Menachem E, Hellstrom K, Waldton C, Augustinsson LE. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology* 1999;52:1265-7.
 31. Ben-Menachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: I. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994;35:616-26
 32. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000;41:1195-200.
 33. Murphy JV, and the Pediatric VNS Study Group. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr* 1999;134:563-6.
 34. Labar D, Murphy J, Teconia E. Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. E04 VNS Study Group. *Neurology* 1999;52:1510-2.
 35. Helmers SL, Wheless JW, Frost M, et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 2001;16:843-8.
 36. Frost M, Gates J, Helmers SL, et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001;42:1148-52.
 37. Morris GL 3rd, Mueller WM. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999;53:1731-5.
 38. Ben-Menachem E, Hellstrom K, Waldton C, Augustinsson LE. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology* 1999;52:1265-7.
 39. Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, et al. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12-year observation. *Neurology* 2004;63:1124-6.
 40. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994;35:627-36.
 41. Tatum WO, Moore DB, Stecker MM, et al. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 2000;52:1267-9.
 42. Asconape JJ, Moore DD, Zipes DP, Hartman LM, Duffell WH. Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia* 1998;40:1452-4.
 43. Cyberonics. Data on file, 2002.
 44. Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 2000;41:549-53.
 45. Lundgren J, Ekberg O, Olsson R. Aspiration: a potential complication to vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998;39:998-1000.
 46. Schallert G, Foster J, Lindquist N, Murphy JV. Chronic stimulation of the left vagus nerve in children: Effect on swallowing. *Epilepsia* 1998;39:1113-4.
 47. Cooper IS, Amin I, Gilman S. The effect of chronic cerebellar stimulation upon epilepsy in man. *Trans Am Neurol Assoc* 1973;

- 98:192-6.
48. Cooper IS, Amin I, Riklan M, Waltz JM, Poon TP. Chronic cerebellar stimulation in epilepsy. Clinical and anatomical studies. *Arch Neurol* 1976;33:559-70.
 49. Task Force of Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2002; 17 (suppl 4):128-47.
 50. Walker AE. An oscillographic study of the cerebello-cerebral relationship. *J Neurophysiol* 1938;1:16-23.
 51. Cooke PM, Snider RS. Some cerebellar influences on electrically-induced cerebral seizures. *Epilepsia* 1955;4:19-28.
 52. Cooper IS, Upton AR. Effects of cerebellar stimulation on epilepsy, the EEG and cerebral palsy in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1978;34:349-54.
 53. Van Buren JM, Wood JH, Oakley J, Hambrecht F. Preliminary evaluation of cerebellar stimulation by double-blind stimulation and biological criteria in the treatment of epilepsy. *J Neurosurg* 1978; 48:407-16.
 54. Wright GD, McLellan DL, Brice JG. A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:769-74.
 55. Dempsey EW, Morison RS. The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Am J Physiol* 1942;135:293-300.
 56. Jasper HH, Droogleever-Fortuyn J. Experimental studies on the functional anatomy of the petit mal epilepsy. *Assoc Res Nerv Ment Dis* 1947;26:272-98.
 57. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston: Little, Brown, 1954:75.
 58. Monnier M, Kalberer M, Krupp P. Functional antagonism between diffuse reticular and intralaminar recruiting projections in the medial thalamus. *Exp Neurol* 1960;2:271-89.
 59. Wilder BJ, Schmidt RP. Propagation of epileptic discharge from chronic neocortical foci in monkey. *Epilepsia* 1965;6:296-309.
 60. Mirski MA, Ferrendelli JA. Interruption of the mammillothalamic tract prevents seizures in guinea pigs. *Science* 1984;226:72-4.
 61. Krauss GL, Uematsu S, Fisher RS. EEG abnormalities associated with high frequency centromedian thalamus stimulation in patients with epilepsy. [Abstr] *Epilepsia* 1990;31:604.
 62. Velasco M, Velasco F, Velasco AL, et al. Electrocortical and behavioral responses produced by acute electrical stimulation of the human centromedian thalamic nucleus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:461-71.
 63. Jasper HH. Diffuse projection systems: the integrative action of the thalamic reticular system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949;1:405-21.
 64. Cooper IS, Upton AR, Amin I. Reversibility of chronic neurologic deficits. Some effects of electrical stimulation of the thalamus and internal capsule in man. *Appl Neurophysiol* 1980;43:244-58.
 65. Mirski MA, Rossell LA, Terry JB, Fisher RS. Anticonvulsant effect of anterior thalamic high frequency electrical stimulation in the rat. *Epilepsy Res* 1997;28:89-100.
 66. Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:603-8.
 67. Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:346-54.
 68. Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Fanghanel G. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: a preliminary report. *Epilepsia* 1987;28:421-30.
 69. Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL, et al. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia* 1992;33:841-51.
 70. Velasco F, Velasco M, Jimenez F, et al. Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. *Neurosurgery* 2000;47:295-304.
 71. Horvath FE, Buser P. Thalamo-caudate-cortical relationships in synchronized activity. I. Differentiation between ventral and dorsal spindle systems. *Brain Res* 1972;39:21-41.
 72. Mutani R, Bergamini L, Doriguzzi T. Experimental evidence for the existence of an extrarhinencephalic control of the activity of the cobalt rhinencephalic epileptogenic focus. Part 2. Effects of the paleocerebellar stimulation. *Epilepsia* 1969;10:351-62.
 73. Wagner R 2nd, Feeney DM, Gullotta FP, Cote IL. Suppression of cortical epileptiform activity by generalized and localized ECoG desynchronization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;39: 499-506.
 74. La Grutta V, Sabatino M, Gravante G, Morici G, Ferraro G, La Grutta G. A study of caudate inhibition on an epileptic focus in the cat hippocampus. *Arch Int Physiol Biochim* 1988;96:113-20.
 75. Oakley JC, Ojemann GA. Effects of chronic stimulation of the caudate nucleus on a preexisting alumina seizure focus. *Exp Neurol* 1982;75:360-7.
 76. Sramka M, Fritz G, Galanda M, Nadvornik P. Some observations in treatment stimulation of epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 1976; 23 (Suppl):257-62.
 77. Gabasvili VM, Chkhenkeli SA, Sramka M. The treatment of status epilepticus by electrostimulation of deep brain structures. Presented at Modern Trends in Neurology and Neurological Emergencies. *The First European Congress of Neurology*. Prague: April 18-22, 1988.
 78. Chkhenkeli SA, Chkhenkeli IS. Effects of therapeutic stimulation of nucleus caudatus on epileptic electrical activity of brain in patients with intractable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 69:221-4.
 79. Iadarola MJ, Gale K. Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by gamma-aminobutyric acid. *Science* 1982;218: 1237-40.
 80. Gale K, Iadarola MJ. Seizure protection and increased nerve-terminal GABA: delayed effects of GABA transaminase inhibition. *Science* 1980;208:288-91.
 81. Loddenkemper T, Pan A, Neme S, et al. Deep brain stimulation in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:514-32.
 82. Dybdal D, Gale K. Postural and anticonvulsant effects of inhibition of the rat subthalamic nucleus. *J Neurosci* 2000;20:6728-33.
 83. Vercueil L, Benazzouz A, Deransart C, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions. *Epilepsy Res* 1998;31:39-46.
 84. Bressan K, Dematteis M, Ming Gao D, Vercueil L, Louis Benabid A, Benazzouz A. Superior colliculus firing changes after lesion or electrical stimulation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain Res* 2002;943:93-100.
 85. Benabid AL, Minotti L, Koudsie A, de Saint Martin A, Hirsch E. 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* 2002;50:1385-91.
 86. Chabardes S, Kahane P, Minotti L, Koudsie A, Hirsch E, Benabid AL. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic Disord* 2002;4 (Suppl 3):S83-S93.
 87. Caplan G. Electrical convulsion therapy in treatment of epilepsy. *J Ment Sci* 1946;92:784-93.
 88. Weiner RD, Fink M. *The practice of electroconvulsive therapy: recommendation for treatment, training, and privileging*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1990.

89. Kayyali H, Durand D. Effects of applied currents on epileptiform bursts in vitro. *Exp Neurol* 1991;113:249-54.
90. Kirkwood A, Dudek SM, Gold JT, Aizenman CD, Bear MF. Common forms of synaptic plasticity in the hippocampus and neocortex in vitro. *Science* 1993;260:1518-21.
91. Weiss SR, Li XL, Rosen JB, Li H, Heynen T. Post RM Quenching: inhibition of development and expression of amygdala kindled seizures with low frequency stimulation. *Neuroreport* 1995;6:2171-6.
92. Jennum P, Klitgaard H. Repetitive transcranial magnetic stimulations of the rat. Effect of acute and chronic stimulations on pentylenetetrazole-induced clonic seizures. *Epilepsy Res* 1996;23:115-22.
93. Lesser RP, Kim SH, Beyderman L, et al. Brief bursts of pulse stimulation terminate afterdischarges caused by cortical stimulation. *Neurology* 1999;53:2073-81.
94. Velasco M, Velasco F, Velasco AL, et al. Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities. *Epilepsia* 2000;41:158-69.
95. Vonck K, Boon P, Achten E, De Reuck J, Cackmaert J. Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002;52:556-65.
96. Kinoshita M, Ikeda A, Matsumoto R, et al. Electric stimulation on human cortex suppresses fast cortical activity and epileptic spikes. *Epilepsia* 2004;45:787-91.
97. Osorio I, Frei MG, Manly BF, Sunderam S, Bhavaraju NC, Wilkinson SB. An introduction to contingent (closed-loop) brain electrical stimulation for seizure blockage, to ultra-short-term clinical trials, and to multidimensional statistical analysis of therapeutic efficacy. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:533-44.