

مقاله مروری

کنترل تشنج های صرعی با استفاده از تحریکات الکتریکی عمقی مغز با فرکانس کم: مروری بر مکانیسم های احتمالی

میثم زارع^۱ (M.Sc)، امیر شجاعی^{۱،۲} (Ph.D)، سید جواد میرنجفی زاده^{۱*} (Ph.D)

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- گروه مغز و علوم شناختی، مرکز تحقیقات علوم سلولی پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و فناوری سلول های بنیادی جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۳/۴

mirnajaf@modares.ac.ir

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۸۲۸۶۵

چکیده

صرع یکی از شایع ترین بیماری های عصبی است که هنوز روش قطعی برای درمان آن شناخته نشده است. راه اصلی درمان و کنترل تشنج های صرعی دارودرمانی است با این حال حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران صرعی نسبت به درمان های دارویی مقاوم هستند و نیاز به راه های درمانی دیگری دارند. یکی از روش های درمانی نوین تحریکات عمقی مغز است. اما هنوز به سؤالاتی اساسی از قبیل این که کدام ناحیه مغزی هدف مناسبی برای تحریک می باشد، کدام الگوی تحریک بهترین اثر درمانی را ایجاد می کند و مکانیسم احتمالی اثرات ضد تشنجی تحریکات عمقی مغز چیست، پاسخ روشنی داده نشده است. با استفاده از مدل های آزمایشگاهی صرع و تشنج نشان داده شده است که تحریکات الکتریکی با فرکانس کم (Low Frequency Electrical Stimulation, LFS) یکی از الگوهای مؤثر تحریکات عمقی مغز برای کاهش شدت تشنج است. مکانیسم های دخیل در ایجاد اثرات ضد تشنجی LFS به طور کامل شناخته نشده است. در این مقاله با مروری بر مطالعات قبلی، به بررسی اثرات ضد تشنجی LFS و مکانیسم های احتمالی دخیل در آن و نیز تغییرات مشاهده شده در فعالیت نورو ن های مغزی به دنبال اعمال LFS خواهیم پرداخت.

واژه های کلیدی: صرع؛ تحریک عمقی مغز؛ تحریک الکتریکی با فرکانس کم؛ اثر ضد تشنجی

مقدمه

صرع یکی از اختلالات عصبی شایع در جهان است به طوری که حدود ۱ تا ۲ درصد از جمعیت جهان حداقل در بخشی از زندگی خود با این مشکل مواجه هستند [۲، ۱]. رایج ترین روش درمانی برای مقابله با صرع، روش دارو درمانی است؛ هر چند داروهای ضد-صرعی عوارض جانبی نسبتاً زیادی نیز دارند. داروهای ضد صرع موجود در ۴۰ درصد موارد تشنج را از بین می برند و در بقیه موارد فقط فراوانی وقوع تشنج ها را کم می کند [۳]. علی رغم پیشرفت روزافزون در کشف داروهای جدید، حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد از مبتلایان به صرع به درمان دارویی جواب نداده و مقاوم به دارو می باشند [۴]. راه کار درمانی دیگر برای این افراد انجام عمل جراحی به منظور برداشت بافت صرعی و یا قطع کردن ارتباطات کانون تشنج با سایر نواحی مغزی است. عمل جراحی فقط در بیمارانی قابل انجام است که کانون صرع در آن ها مشخص باشد. بر این اساس، از این میان، حدود ۵۰ درصد افراد به دلایلی، مثل چند کانونی بودن تشنج، قادر به انجام جراحی نیستند [۵]. بنابراین، برای درمان و کاهش عوارض ناشی

از بیماری صرع، باید روش های درمانی دیگری را برای این بیماران جستجو کرد. روش دیگری که به عنوان درمان بالقوه در بیماران صرعی مقاوم به دارویی که کاندیدای جراحی نیز نمی باشند مطرح شده است، به کار بردن تحریک عمقی مغز (Deep brain stimulation, DBS) است. استفاده از این روش در صرع های مقاوم به دارو نتایج مطلوبی از خود نشان داده است و به همین دلیل در دو دهه اخیر استفاده از تحریک الکتریکی به عنوان درمان کمکی و گاه به عنوان درمان اصلی در بیماران صرعی مقاوم به درمان مورد توجه قرار گرفته است.

تحریکات الکتریکی عمقی مغز

استفاده از الکتروتراپی در طب به سال ۴۶ پس از میلاد بر می گردد که یک پزشک رومانیایی به نام Scribonius Largus با استفاده از یک گونه ماهی به نام ماهی سیاه Torpedo (که قادر به تولید الکتریسیته بود) درد را در بیماران مبتلا به سردرد تسکین داد [۶]. موفقیت های به دست آمده از الکتروتراپی در درمان اختلالات حرکتی از قبیل پارکینسون و لرزش عضلانی باعث تشویق دانشمندان در استفاده از آن در بیماران صرع شد. درمان

مؤثرند و ب) تحریک مستقیم کانون صرعی. تحریکات عمقی مغز بر اساس دامنه فرکانس مورد استفاده به دسته تحریکات با فرکانس زیاد (HFS، ۵۰ تا ۲۰۰ هرتز) و تحریکات با فرکانس کم (LFS، ۱-۷ هرتز) تعریف می‌شوند. در بیماران صرعی تحریک الکتریکی نواحی نام‌برده شده عمدتاً با فرکانس‌های بالا (معمولاً بین ۵۰ تا ۲۰۰ هرتز) صورت گرفته است و اعمال این تحریکات با کاهش میزان وقوع تشنج‌ها و اسپایک‌های بین حمله‌ای (Interictal spike) همراه بوده است (جدول ۱) [۶]. با وجود اثرات مطلوب و ضد تشنجی ناشی از کاربرد HFS در بیماران صرعی، اثرات نامطلوب آن نیز گزارش شده است. اعمال HFS به صورت مکرر باعث بی‌اثر شدن تأثیر ضد تشنجی آن شده و حتی می‌تواند باعث ایجاد تشنج گردد [۱۴، ۱۳]. به علاوه، اعمال طولانی مدت HFS باعث ایجاد آسیب بافتی و به دنبال آن اختلال در عملکرد طبیعی ناحیه مورد تحریک می‌گردد که این مورد هم در مطالعات آزمایشگاهی [۱۵] و هم بالینی [۱۶] گزارش شده است. بسیاری از تحقیقات نشان داده‌اند که اعمال تحریکات الکتریکی با فرکانس کم (LFS) نیز می‌تواند نقش مهمی در کاهش فعالیت‌های نورونی داشته باشد [۱۷]. تا کنون هیچ نوع آسیب بافتی به دنبال اعمال LFS گزارش نشده است [۱۸]. به علاوه، ماندگاری اثر LFS در کاهش شدت تشنج‌ها بسیار بیش‌تر از HFS می‌باشد [۱۹].

با تحریک الکتریکی به صورت‌های مختلفی می‌تواند صورت پذیرد که شامل تحریک عصب‌های محیطی مانند تحریک عصب واگ، تحریک طناب نخاعی، تحریک مغز از سطح جمجمه و تحریک عمقی مغز (DBS) هستند [۸، ۷]. تحریک عصب واگ از اولین روش‌هایی بود که به وسیله انجمن غذا و داروی آمریکا (FDA) به منظور کنترل تشنج‌ها در انواع به‌خصوصی از صرع تأیید شد. روش DBS نیز در موارد خاصی از جمله تحریک هسته جانبی تالاموس، هیپوکمپ و نواحی قشری (ref) دارای گواهی و تأیید از سوی FDA می‌باشد. این روش‌ها برای درمان تشنج‌های موضعی و مقاوم به درمانی که به صورت ثانویه عمومی می‌شوند نیز در اتحادیه اروپا، کانادا، تایوان، استرالیا و زلاندنو تأییدیه دریافت کرده‌اند.

اولین استفاده از تحریک عمقی مغز برای درمان صرع در دهه ۱۹۵۰ صورت گرفت [۱۰، ۹]. پس از آن چندین مطالعه به صورت موردی اثرات ضد تشنجی تحریک عمقی مغز را نشان دادند [۸، ۷، ۱۱، ۱۲]. مهم‌ترین نواحی مغزی که در انسان و حیوان به منظور کنترل تشنج‌ها تحت الکتروترایی قرار گرفته‌اند عبارتند از: هسته‌های قدامی و مرکزی-میانی تالاموس، هیپوکمپ، هسته دم‌دار، ماده سیاه، هسته لوکوس سرولئوس، مخچه، هسته‌های تحت تالاموسی و کانون‌های صرعی قشر مغز [۴].

به طور کلی استفاده از تحریک الکتریکی عمقی مغز برای کنترل تشنج به دو روش کلی انجام می‌گیرد: الف) تحریک ساختارهای مغزی دخیل در انتشار تشنج که بر تحریک‌پذیری قشر مغز

جدول ۱. خلاصه‌ای از نتایج مطالعات قبلی برای بررسی تأثیر اعمال تحریک عمقی مغز در بیماران صرعی. مواردی که با خط تیره نشان داده شده در مقاله مسکوت مانده و به آن اشاره نشده است.

| منابع | درصد کاهش تشنج | نوع تشنج | کمیت‌های تحریک عمقی مغز | | | ناحیه اعمال تحریک |
|-------|----------------|--|-------------------------|-----------|---------------|--------------------------|
| | | | فرکانس (Hz) | ولتاژ (V) | عرض پالس (μs) | |
| [۶۶] | ٪۵۶ | تشنج تونیک - کلونیک | ۱۴۵ | ۵ | ۹۰ | هسته قدامی تالاموس |
| [۶۷] | ٪۸۰ | تشنج تونیک - کلونیک، تشنج ساده | ۴-۸ | ۳/۵-۴ | ۹۰ | |
| [۶۸] | ٪۶۰ | تشنج ساده | - | - | - | هیپوکمپ |
| [۶۹] | ٪۳۳ | - | ۱۸۵ | - | ۹۰ | |
| [۷۰] | ٪۵۳ | تشنج تونیک - کلونیک | ۲۰۰ | ۰/۵-۱۲ | ۱۶۰ | هسته مرکزی-میانی تالاموس |
| [۲۳] | ٪۴۵ | تشنج تونیک - کلونیک | ۵ یا ۱۴۵ | ۱ | ۹۰ | |
| [۷۱] | ٪۸۰ | تشنج تونیک - کلونیک، صرع غایب، تشنج اتونیک، تشنج تونیک | ۱۳۰ | ۲ | ۳۰۰ | هسته مرکزی-میانی تالاموس |
| [۷۲] | ٪۸۴ | صرع غایب | ۶۰ | ≥۵ | ۹۰ | |
| [۶۸] | - | تشنج میوکلونیک | - | - | - | هسته اکومبسنس |
| [۷۳] | ٪۴۸ | - | ۱۲۵ | ۵ | ۹۰ | |
| [۷۴] | ٪۴۵ | تشنج تونیک-کلونیک | ۵۰-۱۰۰ | ۲-۴ | ۲۰۰ | مخچه |
| [۷۵] | ٪۶۷ | تشنج تونیک-کلونیک، صرع غایب | ۱۰ | ۲،۲۸ | ۴۵۰ | |

می‌شود و هم فعالیت سیناپسی را دست‌خوش تغییر کند و علاوه بر این در سطح مولکولی نیز تغییراتی را ایجاد می‌نماید.

الف) اثر LFS بر تقویت سیناپسی: قدرت انتقال سیناپسی بسته به میزان فعالیت سیناپس‌ها دست‌خوش تغییر می‌شود. به دنبال وقوع صرع و تشنج، فعالیت سیناپسی به شدت زیاد می‌شود که خود منجر به افزایش قدرت سیناپسی و وقوع پدیده‌ای مشابه با تقویت طولانی‌مدت (LTP)، اما از نوع غیرطبیعی آن، در مغز می‌شود. با توجه به تشابه بین الگوهای LFS از اثر ضد تشنجی نشان می‌دهند و الگوهای LFS که باعث تقویت‌زدایی (Depotetation) و یا تضعیف طولانی‌مدت می‌شوند، این فرضیه مطرح شده است که مکانیسم‌های دخیل در ایجاد اثرات ضد تشنجی LFS احتمالاً شبیه به مکانیسم‌های دخیل در پدیده‌های تقویت‌زدایی و یا LTD می‌باشند. در همین راستا، در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۵، به دنبال مشاهده اثرات ضد تشنجی LFS در مدل کیندلینگ آمیگدال، برای اولین بار پیشنهاد دخیل بودن مکانیسم‌هایی مشابه با پدیده تقویت‌زدایی و یا LTD برای توجیه عملکرد ضد تشنجی LFS ارایه شد و پدیده‌ای با عنوان quenching مطرح گردید. بر اساس تعریف ارایه شده، quenching یک دست‌کاری فیزیولوژیکی است که اثر قابل ملاحظه‌ای بر رفتار ندارد اما دارای اثر طولانی‌مدت مهار بر شدت تشنج‌ها و پروسه تشنج‌زایی است. این اثر مهار که منجر به افزایش آستانه امواج تخلیه متعاقب و بروز تشنج می‌شود می‌تواند تا چندین هفته پایدار باشد [۲۸].

عملکرد تقویت‌زدایی LFS در هیپوکمپ برای در حیوان بهوش [۲۹]، بی‌هوش [۳۰] و در برش‌های زنده مغزی [۳۱، ۳۲] نشان داده شده است. اعمال LFS بعد از القای LTP در مسیر شاخه‌های جانبی شافر به ناحیه CA1 باعث برگرداندن تقویت سیناپسی القا شده به سطح پایه می‌شود در حالی که در حالت پایه و در حیوان سالم اعمال LFS تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر کارایی سیناپسی ندارد. مشابه با این مشاهدات، در سال ۱۹۹۹ در مطالعه‌ای که در گربه بهوش انجام گرفت نشان داده شد که اعمال LFS باعث کاهش تقویت سیناپسی ناشی از کیندلینگ آمیگدال در سیناپس‌های بین این ناحیه با نواحی میانی-شکمی هیپوتالاموس و ناحیه خاکستری دور قنات مغزی می‌شود [۳۳].

در مدل کیندلینگ هیپوکمپ در موش صحرائی نیز نشان داده است که اعمال LFS در حیوانات تشنجی (Full kindled) علاوه بر اثرات ضد تشنجی باعث کاهش تقویت سیناپسی ناشی از تشنج نیز می‌شود. علاوه بر مشاهدات فوق، آزمایش بر روی موش‌های صحرائی که با تحریک مسیر پرفورنت دچار کیندلینگ می‌شدند نشان داد که اعمال LFS با فرکانس یک هرتز در طی ایجاد تشنج در مدل کیندلینگ باعث کاهش روند تشنج‌زایی

تحریک الکتریکی با فرکانس کم

تا کنون مطالعات مختلفی روی اثرات ضد تشنجی LFS به عنوان الگویی کم‌خطر و مؤثر برای DBS در مدل‌های مختلف حیوانی صرع مقاوم به دارو و هم‌چنین در بالین انجام گرفته است. Gaito در سال ۱۹۸۰ گزارش کرد که اعمال LFS با موج سینوسی ۱-۳ هرتز قبل و یا بعد از تحریکات کیندلینگ باعث مهار قوی و پایدار فعالیت تشنجی در مدل کیندلینگ آمیگدال می‌شود و این اثرات تا حدود یک ماه دوام دارد [۲۰]. در سال ۲۰۰۵ Goodman و همکارانش کاهش وقوع تشنج‌های رفتاری در حیوان کیندل را به دنبال اعمال LFS 1 هرتز در طی روند کیندلینگ آمیگدال مشاهده کردند. آن‌ها LFS را به عنوان روش درمانی مناسبی برای جلوگیری از وقوع تشنج‌ها در بیماران صرعی پیشنهاد کردند [۲۱]. اثرات ضد تشنجی الکتروترایی با استفاده از LFS در بیماران صرعی نیز نشان داده شده است [۲۲].

Lim و همکاران نشان داده‌اند که اعمال LFS با فرکانس ۵ هرتز و عرض پالس ۹۰ میکرو ثانیه در ناحیه هیپوکمپ باعث کاهش دفعات وقوع تشنج می‌شود [۲۳].

اثر ضد تشنجی LFS در مدل‌های مختلف آزمایشگاهی صرع و تشنج و در نواحی متفاوتی از مغز مشاهده شده است. به‌عنوان مثال گزارش شده است که تحریک الکتریکی هیپوکمپ و یا مسیر پرفورنت با فرکانس ۱ هرتز به مدت ۲ ساعت وقایع بین حمله‌ای را کاهش می‌دهد ولی اثری روی میزان تشنج‌های خودبه‌خودی ندارد [۲۴]. الکتروترایی هسته دم‌دار با فرکانس ۴ تا ۶ هرتز موجب کاهش اسپایک‌های بین حمله‌ای و توقف تشنج‌های کانونی می‌شود [۶]. تحریک الکتریکی با فرکانس ۱ هرتز، مدت زمان پالس ۰/۱ میلی‌ثانیه و شدت ۳۰۰ میکروآمپر در سوبیکولوم موجب بروز اثرات بهبودی بخش در مدل لیتیم پیلوکارپین می‌گردد [۲۵]. تحریک الکتریکی با فرکانس کم‌تر از ۵ هرتز در شاخه‌های جانبی شافر نیز باعث مهار فعالیت‌های شبه تشنجی در برش‌های زنده هیپوکمپ (مدل‌های پتاسیم با غلظت بالا و مدل فاقد منیزیم) می‌شود [۲۶]. هم‌چنین اعمال LFS 1-3 هرتز به ناحیه هیپوکمپ پشتی در مدل ژنتیکی صرع [۲۷] و به صورت دو طرفه به ناحیه تالاموس در مدل پیلوکارپین [۲۵] باعث کاهش فرکانس و طول مدت وقوع تشنج‌ها می‌گردد.

مکانیسم عمل LFS

شواهد زیادی مبنی بر مؤثر بودن اعمال LFS در کنترل تشنج‌ها و اختلالات شناختی همراه آن وجود دارد. با این حال، تا کنون مکانیسم‌های دخیل در بروز این اثرات به طور کامل شناسایی نشده است. به نظر می‌رسد که اعمال تحریک الکتریکی با فرکانس کم هم باعث کاهش شلیک اسپایک توسط نورون‌ها

می‌شود و به موازات آن از افزایش تقویت سیناپسی در طی روند ایجاد تشنج جلوگیری می‌کند [۳۵،۳۴]. تمامی مشاهدات فوق در راستای تأیید این احتمال هستند که همان مسیرهای سیگنالینگ که در فرایندهای تقویت‌زدایی (و احتمالاً در LTD) دخیل هستند، در ایجاد اثرات ضد تشنجی LFS نیز نقش داشته باشند.

ب) اثر LFS بر عملکرد نورونی برای ایجاد LTD یا تقویت‌زدایی: اعمال LFS نفوذپذیری غشای نورون پس‌سیناپسی به یون کلسیم از طریق گیرنده‌های NMDA و یا کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ را تغییر می‌دهد. کلسیم در داخل نورون به پروتئینی به نام کالمودولین متصل می‌شود. کمپلکس کلسیم-کالمودولین یک پروتئین فسفاتاز به نام کلسینورین را فعال می‌کند. کلسینورین حساسیت بالایی به کلسیم داشته و با غلظت پایین کلسیم فعال می‌شود [۳۶]. علاوه بر این، کلسینورین با دفسفریلاسیون پروتئین مهار نوع ۱ (IP-1) و غیر فعال کردن آن، پروتئین فسفاتاز ۱- (PP-1) را فعال می‌کند [۳۶]. PP-1 باعث دفسفریلاسیون آنزیم کیناز وابسته به کمپلکس کلسیم-کالمودولین (CaMKII) می‌گردد [۳۸،۳۷]. فعالیت آنزیم CaMKII و کلسینورین سبب دفسفریله شدن زیر واحد GluR1 گیرنده‌های AMPA گلوتاماتی می‌شود که به واسطه کاهش نفوذپذیری و یا درون بری این گیرنده‌ها منجر به کاهش فعالیت سیناپسی ناشی از آنها می‌شود [۳۷-۴۰]. این مکانیسمی است که در ایجاد پدیده‌هایی مانند LTD و تضعیف پس از تقویت دخالت دارد. البته، با وجود نقش گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی در ایجاد تقویت‌زدایی به دنبال اعمال LFS، مطالعات دیگر نقش ضروری گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات را نیز در این فرآیند نشان داده‌اند [۴۲،۴۱،۳۲]. با توجه به شواهد جدید به نظر می‌رسد که هر دو نوع گیرنده گلوتاماتی برای شروع فرآیند تقویت‌زدایی ضروری هستند و فعالیت گیرنده NMDA در این پدیده همراه با فعالیت گیرنده‌های متابوتروپیک انجام می‌گیرد [۴۳]. از بین گیرنده‌های mGluR، به نظر می‌رسد که mGluR5 نقش اصلی را در فرآیند تقویت‌زدایی داشته باشد [۴۵،۴۴].

ج) نقش نورومدولاتورها در ایجاد اثرات ضد تشنجی LFS: با توجه به این که مؤثرترین نورومدولاتورهای شناخته شده در ایجاد LTD و تقویت‌زدایی آدنوزین [۴۶] و اندوکابینوئیدها [۴۷] می‌باشند، نقش این عوامل در واسطه‌گری و ایجاد اثرات ضد تشنجی LFS در یک سلسله مطالعات بررسی شده است. نتایج آزمایش‌ها نشان داده است که اثرات ضد تشنجی LFS در حیوانات کیندل شده نیاز به فعالیت گیرنده‌های آدنوزینی A1 دارد به گونه‌ای که اگر اعمال LFS در حضور آنتاگونیست اختصاصی این گیرنده صورت بگیرد، اثری بر تشنج نخواهد

داشت. علاوه بر این، به دنبال اعمال LFS به ناحیه CA1 هیپوکمپ بیان گیرنده‌های آدنوزینی A1 نیز افزایش می‌یابد. نکته جالب توجه این است که در مدل تشنجی کیندلینگ، آدنوزین از طریق گیرنده‌های A1 اثر مهار بر روند تشنج‌زایی و تقویت سیناپسی ناشی از تشنج دارد [۳۵،۳۴]. مشابه با گیرنده‌های آدنوزینی، گیرنده‌های اندوکابینوئیدی CB1 نیز در بروز بخشی از اثرات ضد تشنجی LFS نقش دارند و تزریق آنتاگونیست این گیرنده‌ها از اثرات مهار LFS بر تشنج جلوگیری می‌کند [۴۸]. علاوه بر عوامل فوق در آزمایشی که توسط صادق و همکاران صورت گرفت، نقش گیرنده‌های گالانی Gal1 و Gal3 [۴۹] و اخیراً نیز در آزمایشی دیگر نقش گیرنده‌های دوپامینی شبه D2- در بروز اثرات ضد تشنجی LFS به اثبات رسیده است.

نکته قابل توجه این است که در همه مشاهدات فوق عواملی درگیر هستند که از طریق Gi عمل کرده و باعث کاهش cAMP می‌شوند. اندازه‌گیری غلظت cAMP با تکنیک ELISA نیز تاییدکننده این فرضیه است و نشان داده شده است که اعمال LFS از افزایش غلظت cAMP در حیوانات تشنجی جلوگیری می‌کند [۳۴].

د) نقش پروتئین‌های G در اثرات ضد تشنجی LFS: برای بررسی این فرضیه که آیا فعالیت زیر واحد آلفای Gi می‌تواند یک مکانیسم سیگنالینگ عمومی در بروز اثرات ضد تشنجی LFS باشد، در یک مطالعه بیان زیرواحدهای α و β اندازه‌گیری شد، هر چند تغییری در نسبت بیان ژن‌های α به β در حیوانات تشنجی در حضور یا عدم حضور LFS مشاهده نشد اما میزان بیان پروتئین‌های تنظیم‌کننده سیگنالینگ G پروتئین (پروتئین‌های RGS) تحت تأثیر LFS قرار می‌گیرد به گونه‌ای که بیان RGS4 و RGS10 که باعث کاهش فعالیت Gi می‌شوند کاهش یافته و از کاهش یافتن بیان RGS2، که فعالیت Gs را کم می‌کند، جلوگیری می‌کند. بنابراین، از این طریق اعمال LFS فعالیت Gi را افزایش و فعالیت Gs را کاهش می‌دهد [۵۰] (شکل ۱). اما ضروری است که تأثیر LFS بر میزان فعالیت زیر واحد آلفای پروتئین‌های G در حیوانات تشنجی نیز سنجیده شود.

علاوه بر سیگنالینگ Gi، نقش مسیر سیگنالینگ ERK نیز در واسطه‌گری اثرات ضد تشنجی LFS نشان داده شده است [۵۱]. با توجه به گستردگی عملکرد مسیرهای سیگنالینگ Gi و ERK و نقش بسیاری از مسیرهای سیگنالینگ دیگر در کنترل آنها، می‌توان احتمال داد که اعمال LFS برای ایجاد اثرات ضد تشنجی طیف وسیعی از مولکول‌های سیگنالینگ را به خدمت می‌گیرد که شناخت دقیق آنها نیازمند کارهای تحقیقاتی بسیار پیش‌تری می‌باشد.

تشنجی LFS اعمال شود، تحریک پذیری نورونی کاهش می‌یابد. در این شرایط، آستانه ایجاد پتانسیل عمل زیاد شده و تعداد و فرکانس وقوع پتانسیل عمل در پاسخ به جریان‌های دپلاریزه‌کننده کاهش می‌یابد [۵۳]. با توجه به نقش کانال‌های مختلف یونی در کمیت‌های فوق، به نظر می‌رسد اعمال LFS با تغییر فعالیت انواع مختلف کانال‌های یونی از جمله گیرنده‌های گابا A و گیرنده‌های آیونوتروپیک گلوتاماترژیک نیز ممکن است اثرات ضد تشنجی خود را ایجاد نماید.

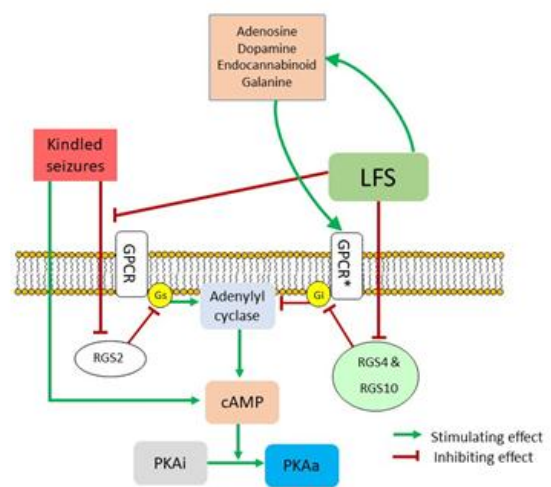
الگوی مؤثر LFS برای ایجاد اثرات ضد تشنجی

اثر تحریک عمقی مغز وابسته به عوامل مهمی نظیر فرکانس و تعداد پالس تحریک، محل اعمال تحریک و فاصله زمانی بین اعمال تحریک تا وقوع تشنج است. فرکانس ۱ هرتز LFS به عنوان فرکانسی مؤثر برای کاهش شدت تشنج‌ها در مدل کیندلینگ آمیگدال گزارش شده است [۵۴]. یکی از عوامل اصلی در اثربخشی LFS، محل تحریک است. اعمال تحریکات الکتریکی روزانه به کانون تشنج به شکل پالس‌های مربعی با فرکانس ۱ هرتز و ۱۵ دقیقه بعد از آخرین تحریک تشنج‌زا در مدل کیندلینگ آمیگدال باعث مهار روند تشنج‌زایی می‌شود [۵۵]. اگر چه اعمال LFS به کانون تشنج در کاهش شدت تشنج‌ها مؤثر است [۲۱، ۳۴]، اما اعمال LFS به نواحی دخیل در انتشار تشنج‌ها نیز می‌تواند اثرات ضد تشنجی داشته باشد. به عنوان مثال اعمال LFS با فرکانس ۱ هرتز به ناحیه تالاموس [۵۶]، سایبکولوم [۲۵] و هیپوکمپ [۵۸، ۵۷] در مدل کیندلینگ آمیگدال باعث کاهش وقوع تشنج و مرحله رفتاری تشنج و همچنین طول مدت امواج تخلیه متعاقب می‌شود. در مطالعات بالینی نیز اثرات بهبودی بخش اعمال LFS به ناحیه قشر در بیماران صرع لوب گیجگاهی دیده شده است [۵۹-۶۱].

عامل مهم دیگری که در اثربخشی LFS نقش دارد، زمان اعمال آن است. هر چه فاصله زمانی اعمال LFS و تشنج‌ها در مدل کیندلینگ کم‌تر باشد، میزان اثربخشی آن در کاهش شدت تشنج بیش‌تر خواهد بود و اعمال LFS بلافاصله بعد از پایان تشنج باعث کاهش دفعات وقوع تشنج، کاهش مرحله رفتار تشنجی و همچنین کاهش طول مدت امواج تخلیه متعاقب می‌شود [۶۲، ۶۳].

قربانی و همکاران مشاهده کردند که اثربخشی LFS به شدت، مدت زمان پالس و تعداد بسته‌های تحریکی بستگی دارد. بر اساس نتایج آزمایش‌ها، هنگامی که LFS قبل از تحریکات کیندلینگ پیرفورم اعمال شود، میزان اثربخشی الگوهای مختلف LFS با یک‌دیگر تفاوت معنی‌داری ندارند. اما زمانی که LFS بعد از تحریکات کیندلینگ اعمال گردد، الگوی LFS با مدت زمان پالس ۰/۱ و یا ۱ میلی‌ثانیه و شدتی برابر با آستانه امواج

ه) اثر LFS بر جریان‌های سیناپسی در حیوانات تشنجی: اعمال LFS علاوه بر اثرات فوق، تغییراتی را نیز پاسخ‌های سیناپسی از طریق اثر بر جریان‌های مهارى و تحریکی ایجاد می‌کند. به عنوان مثال، اعمال LFS در موش‌های صحرایی کیندل شده باعث افزایش جریان‌های گاباژیک می‌شود [۵۲]. به علاوه، برهم کنش این گیرنده‌ها با داروی فنوباریتال را نیز افزایش می‌دهد به گونه‌ای که حتی دوزهای غیر مؤثر فنوباریتال نیز می‌توانند به‌طور معنی‌داری جریان‌های گاباژیک را افزایش دهند [۵۳]. کاهش جریان گلوتاماترژیک نیز در حیوانات تشنجی که LFS دریافت کرده‌اند، در ناحیه CA1 هیپوکمپ مشاهده شده است [۵۴].



شکل ۱. یک مکانیسم احتمالی در ایجاد اثرات ضد تشنجی LFS. تشنج با کاهش بیان RGS2 (Regulator of G-protein signaling 2) (که دوره فعالیت Cs را کوتاه می‌کند) باعث افزایش میزان cAMP (Cyclic adenosine monophosphate) در نورون‌ها می‌شود. LFS از یک طرف جلوی اثر کاهنده تشنج بر RGS2 را می‌گیرد و همزمان با کاهش بیان RGS10 و RGS4 (Regulator of G-protein signaling 4) (که دوره فعالیت Gi را کاهش می‌دهند)، باعث تغییر شرایط به نفع عملکرد Gi شده و در نتیجه میزان cAMP را کاهش می‌دهد. با توجه به این نکته که افزایش cAMP باعث افزایش تحریک پذیری نورونی می‌شود، این مدل می‌تواند توجیه‌گر اثر ضد تشنجی LFS باشد. GPCR: G-protein-coupled receptor؛ GPCR* گیرنده آدنوزینی A1، یا گیرنده دوپامینی D2، یا گیرنده اندوکانابینویدی CB1 و یا گیرنده گالانینی Gal1 یا Gal3 می‌باشد. شکل بر اساس منبع ۵۰ تنظیم شده است.

اعمال LFS در حیوانات کیندل شده، تحریک پذیری نورونی را نیز کاهش می‌دهد، بررسی خواص الکتروفیزیولوژیک نورون‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکمپ نشان داده است که در مدل کیندلینگ، تشنج باعث افزایش فعالیت نورون‌های هرمی ناحیه CA1 در مدل کیندلینگ آمیگدال می‌شود اما اگر به حیوان

یافت شود، از جمله دستیابی به الگوی بهینه LFS، مشخص نمودن بهترین محل برای اعمال LFS که بسته به کانون تشنج می‌تواند بسیار متنوع باشد و نیز تعیین مکانیسم‌های دخیل در ایجاد اثرات ضد تشنجی LFS که مورد آخر به ویژه در تعیین برهم کنش LFS با سایر روش‌های دارو درمانی تشنج و بررسی عوارض جانبی احتمالی ناشی از LFS بسیار ضروری است. در کنار همه عوامل فوق، تعیین ماندگاری دوره اثربخشی LFS نیز از سوالاتی است که در تحقیقات آینده باید بدان پرداخته شود.

تشکر و قدردانی

این کار با حمایت مؤسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران (NIMAD) گزنت شماره ۹۵۷۵۱۳ انجام شده است.

منابع

- [1] Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2001; 10: 306-314.
- [2] Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res* 2009; 85: 31-45.
- [3] Kinton L, Duncan JS. Frequency, causes, and consequences of burns in patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 404-405.
- [4] Theodore WH. Brain stimulation for epilepsy. *Nat Clin Pract Neurol* 2005; 1: 64-65.
- [5] Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness, efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy study G. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-318.
- [6] Gross RE. Deep brain stimulation in the treatment of neurological and psychiatric disease. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 465-478.
- [7] Cooper IS, Amin I, Gilman S. The effect of chronic cerebellar stimulation upon epilepsy in man. *Trans Am Neurol Assoc* 1973; 98: 192-196.
- [8] Cooper IS, Upton AR. Therapeutic implications of modulation of metabolism and functional activity of cerebral cortex by chronic stimulation of cerebellum and thalamus. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 811-813.
- [9] Delgado JM, Hamlin H, Chapman WP. Technique of intracranial electrode placement for recording and stimulation and its possible therapeutic value in psychotic patients. *Confin Neurol* 1952; 12: 315-319.
- [10] Heath RG. Electrical self-stimulation of the brain in man. *Am J Psychiatry* 1963; 120: 571-577.
- [11] 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: 244-258.
- [12] Upton AR, Cooper IS, Springman M, Amin I. Suppression of seizures and psychosis of limbic system origin by chronic stimulation of anterior nucleus of the thalamus. *Int J Neurol* 1985; 19-20: 223-230.
- [13] Feddersen B, Vercueil L, Noachtar S, David O, Depaulis A, Deransart C. Controlling seizures is not controlling epilepsy: a parametric study of deep brain stimulation for epilepsy. *Neurobiol Dis* 2007; 27: 292-300.
- [14] Lado FA. Chronic bilateral stimulation of the anterior thalamus of kainate-treated rats increases seizure frequency. *Epilepsia* 2006; 47: 27-32.
- [15] Grill WM, Snyder AN, Miocinovic S. Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus. *Neuroreport* 2004; 15: 1137-1140.
- [16] Burbard P, Vital A, Rougier A, Bouillot S, Guehl D, Cuny E, Ferrer X, Lagueny A, Bioulac B. Minimal tissue damage after

تخیله متعاقب به طور معنی‌داری باعث کاهش مدت زمان مرحله ۵ تشنج شد [۶۴].

مطالعات نشان داده‌اند که تعداد پالس‌های LFS نیز برای اثربخشی آن بر تشنج مهم است. شهری و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان دادند که از میان ۱، ۴ و ۸ بسته LFS (با الگوی ۲۰۰ پالس، مدت زمان ۰/۱ میلی‌ثانیه و فرکانس ۱ هرتز)، ۴ بسته بیش‌ترین اثر ضد تشنجی را در مدل کیندلینگ مسیر پرفورنت دارد. آن‌ها هم‌چنین مشاهده کردند که بهترین زمان برای اعمال LFS در حیوانات کیندل شده ۳۰ ثانیه پس از اتمام تحریکات کیندلینگ است [۶۳]. Han و همکاران با تغییر در کمیت‌های فرکانس، مدت زمان پالس، شدت پالس و مدت زمان بعد از آخرین تحریک کیندلینگ نشان دادند که بهترین الگوی LFS اعمال آن ۵ دقیقه بعد از اتمام تحریکات کیندلینگ، با فرکانس یک هرتز، شدت پالس برابر شدت آستانه تحریک کیندلینگ و مدت زمان ۱ میلی‌ثانیه است [۵۴]. تحقیقات جدید در خصوص مدت دوام اثرات ضد تشنجی LFS نیز نشان داده است که اثرات بهبودی بخش اعمال LFS (فرکانس یک هرتز ۲۰۰ پالس و مدت زمان ۰/۱ میلی‌ثانیه) در حیوانات کاملاً کیندل تا یک هفته بعد از اتمام تحریکات کیندلینگ ادامه دارد [۶۵].

علی‌رغم مطالعات زیادی که در این رابطه صورت گرفته، با توجه به این که در مدل‌های مختلف آزمایشگاهی، انواع متنوعی از تشنج‌ها بروز می‌کند، نواحی مختلفی از مغز ممکن است درگیر شود و شدت‌های مختلفی از تحریک‌پذیری نورونی وجود دارد، دستیابی به الگوی مؤثر و کارآمد برای LFS به نظر سخت می‌نماید. قطعاً در این رابطه استفاده از مدل‌سازی شبکه‌های عصبی مختلف در حالات تشنجی می‌تواند کمکی شایان در پاسخ دادن به این سوال اساسی نماید. هر چند، در قدم بعد، تعمیم این الگوها به تشنج‌های رخ داده شده در انسان نیز نیازمند تحقیقات و بررسی‌های بسیار دقیق و علمی می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

اثرات ضد تشنجی LFS در مطالعات بالینی و آزمایشگاهی نشان داده شده است. میزان اثربخشی LFS به الگوی و زمان اعمال آن وابسته است. مطالعات نقش سیستم‌های نوروترانسمیتری و نورومودولاتوری را در بروز اثرات ضد تشنجی آن نشان داده‌اند، اما در این مورد مطالعات بیش‌تری باید صورت گیرد. به نظر می‌رسد تحریک عمقی مغز با الگوی LFS می‌تواند روش کارآمد برای ایجاد اثرات ضد تشنجی در انواع مختلف تشنج باشد. با این حال چندین سوال اساسی در این مورد وجود دارد که در تحقیقات بعدی باید پاسخ آن‌ها با قاطعیت بیش‌تری

- [39] Derkach V, Barria A, Soderling TR. Ca²⁺/calmodulin-kinase II enhances channel conductance of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate type glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 3269-3274.
- [40] Beattie EC, Carroll RC, Yu X, Morishita W, Yasuda H, von Zastrow M, Malenka RC. Regulation of AMPA receptor endocytosis by a signaling mechanism shared with LTD. *Nat Neurosci* 2000; 3: 1291-1300.
- [41] Staubli U, Chun D. Proactive and retrograde effects on LTP produced by theta pulse stimulation: mechanisms and characteristics of LTP reversal in vitro. *Learn Mem* 1996; 3: 96-105.
- [42] Delgado JY, O'Dell T J. Long-term potentiation persists in an occult state following mGluR-dependent depotentiation. *Neuropharmacology* 2005; 48: 936-948.
- [43] Latif-Hernandez A, Faldini E, Ahmed T, Balschun D. Separate Ionotropic and Metabotropic Glutamate Receptor Functions in Depotentiation vs. LTP: A Distinct Role for Group I mGluR Subtypes and NMDARs. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 252.
- [44] Reyes-Harde M, Stanton PK. Postsynaptic phospholipase C activity is required for the induction of homosynaptic long-term depression in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1998; 252: 155-158.
- [45] Luscher C, Huber KM. Group I mGluR-dependent synaptic long-term depression: mechanisms and implications for circuitry and disease. *Neuron* 2010; 65: 445-459.
- [46] Fujii S. ATP- and adenosine-mediated signaling in the central nervous system: the role of extracellular ATP in hippocampal long-term potentiation. *J Pharmacol Sci* 2004; 94: 103-106.
- [47] Zhu PJ. Endocannabinoid signaling and synaptic plasticity in the brain. *Crit Rev Neurobiol* 2006; 18: 113-124.
- [48] Mardani P, Oryan S, Sarihi A, Alaei E, Komaki A, Mirnajafi-Zadeh J. Endocannabinoid CB1 receptors are involved in antiepileptogenic effect of low frequency electrical stimulation during perforant path kindling in rats. *Epilepsy Res* 2018; 144: 71-81.
- [49] Sadegh M, Mirnajafi-Zadeh J, Javan M, Fathollahi Y, Mohammad-Zadeh M, Jahanshahi A, Noorbakhsh SM. The role of galanin receptors in anticonvulsant effects of low-frequency stimulation in perforant path-kindled rats. *Neuroscience* 2007; 150: 396-403.
- [50] Namvar S, Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y, Zeraati M. The role of piriform cortex adenosine A1 receptors on hippocampal kindling. *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 226-231.
- [51] Mardani P, Oryan S, Sarihi A, Komaki A, Shojaei A, Dehghan S, Mirnajafi-Zadeh J. ERK activation is required for the antiepileptogenic effect of low frequency electrical stimulation in kindled rats. *Brain Res Bull* 2018; 140: 132-139.
- [52] Asgari A, Semnani S, Atapour N, Shojaei A, Moradi-Chameh H, Ghafouri S, et al. Low-frequency electrical stimulation enhances the effectiveness of phenobarbital on GABAergic currents in hippocampal slices of kindled rats. *Neuroscience* 2016; 330: 26-38.
- [53] Shojaei A, Semnani S, Janahmadi M, Moradi-Chameh H, Firoozabadi SM, Mirnajafi-Zadeh J. Repeated transcranial magnetic stimulation prevents kindling-induced changes in electrophysiological properties of rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Neuroscience* 2014; 280: 181-192.
- [54] Han Y, Wang Y. Therapeutic effect of low frequency electric stimulation on the epileptogenic focus in amygdala-kindled rats. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 4091-4098.
- [55] Yang LX, Jin CL, Zhu-Ge ZB, Wang S, Wei EQ, Bruce IC, Chen Z. Unilateral low-frequency stimulation of central piriform cortex delays seizure development induced by amygdaloid kindling in rats. *Neuroscience* 2006; 138: 1089-1096.
- [56] Zhong XL, Lv KR, Zhang Q, Yu JT, Xing YY, Wang ND, Tan L. Low-frequency stimulation of bilateral anterior nucleus of thalamus inhibits amygdala-kindled seizures in rats. *Brain Res Bull* 2011; 86: 422-427.
- [57] Wang L, Shi J, Wu G, Zhou F, Hong Z. Hippocampal low-frequency stimulation increased SV2A expression and inhibited the seizure degree in pharmacoresistant amygdala-kindling epileptic rats. *Epilepsy Res* 2014; 108: 1483-1491.
- [58] Zhang SH, Sun HL, Fang Q, Zhong K, Wu DC, Wang S, Chen Z. Low-frequency stimulation of the hippocampal CA3 subfield is anti-epileptogenic and anti-ictogenic in rat amygdaloid kindling model of epilepsy. *Neurosci Lett* 2009; 455: 51-55.
- [59] Schrader LM, Stern JM, Wilson CL, Fields TA, Salamon N, Nuwer MR, et al. Low frequency electrical stimulation through subdural electrodes in a case of refractory status epilepticus. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 781-788.
- stimulation of the motor thalamus in a case of chorea-acanthocytosis. *Neurology* 2002; 59: 1982-1984.
- [17] Manahan-Vaughan D. Long-term depression in freely moving rats is dependent upon strain variation, induction protocol and behavioral state. *Cereb Cortex* 2000; 10: 482-487.
- [18] Li Y, Mogul DJ. Electrical control of epileptic seizures. *J Clin Neurophysiol* 2007; 24: 197-204.
- [19] Cordeiro JG, Somerlik KH, Cordeiro KK, Aertsen A, Araujo JC, Schulze-Bonhage A. Modulation of excitability by continuous low- and high-frequency stimulation in fully hippocampal kindled rats. *Epilepsy Res* 2013; 107: 224-230.
- [20] Gaito J, Nobrega JN, Gaito ST. Interference effect of 3 Hz brain stimulation on kindling behavior induced by 60 Hz stimulation. *Epilepsia* 1980; 21: 73-84.
- [21] Goodman JH, Berger RE, Tchong TK. Preemptive low-frequency stimulation decreases the incidence of amygdala-kindled seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 1-7.
- [22] Kinoshita M, Ikeda A, Matsumoto R, Begum T, Usui K, Yamamoto J, et al. Electric stimulation on human cortex suppresses fast cortical activity and epileptic spikes. *Epilepsia* 2004; 45: 787-91.
- [23] Lim SN, Lee CY, Lee ST, Tu PH, Chang BL, Lee CH, et al. Low and high frequency hippocampal stimulation for drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *Neuromodulation* 2016; 19: 365-372.
- [24] Bragin A, Wilson CL, Engel J, Jr. Rate of interictal events and spontaneous seizures in epileptic rats after electrical stimulation of hippocampus and its afferents. *Epilepsia* 2002; 43: 81-85.
- [25] Zhong K, Wu DC, Jin MM, Xu ZH, Wang Y, Hou WW, et al. Wide therapeutic time-window of low-frequency stimulation at the subiculum for temporal lobe epilepsy treatment in rats. *Neurobiol Dis* 2012; 48: 20-26.
- [26] Kanner AM. Deep brain stimulation for intractable epilepsy: which target and for which seizures? *Epilepsy Curr* 2004; 4: 231-232.
- [27] Kile KB, Tian N, Durand DM. Low frequency stimulation decreases seizure activity in a mutation model of epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 1745-1753.
- [28] 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: 2171-2176.
- [29] Staubli U, Lynch G. Stable depression of potentiated synaptic responses in the hippocampus with 1-5 Hz stimulation. *Brain Res* 1990; 513: 113-118.
- [30] Barrionuevo G, Schottler F, Lynch G. The effects of repetitive low frequency stimulation on control and "potentiated" synaptic responses in the hippocampus. *Life Sci* 1980; 27: 2385-2391.
- [31] Fujii S, Saito K, Miyakawa H, Ito K, Kato H. Reversal of long-term potentiation (depotential) induced by tetanus stimulation of the input to CA1 neurons of guinea pig hippocampal slices. *Brain Res* 1991; 555: 112-122.
- [32] Bashir ZI, Collingridge GL. An investigation of depotentialization of long-term potentiation in the CA1 region of the hippocampus. *Exp Brain Res* 1994; 100: 437-443.
- [33] Adamec RE. Evidence that limbic neural plasticity in the right hemisphere mediates partial kindling induced lasting increases in anxiety-like behavior: effects of low frequency stimulation (quenching?) on long term potentiation of amygdala efferents and behavior following kindling. *Brain Res* 1999; 839: 133-152.
- [34] Mohammad-Zadeh M, Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y, Javan M, Jahanshahi A, Noorbakhsh SM, Motamedi F. The role of adenosine A(1) receptors in mediating the inhibitory effects of low frequency stimulation of perforant path on kindling acquisition in rats. *Neuroscience* 2009; 158: 1632-1643.
- [35] Jahanshahi A, Mirnajafi-Zadeh J, Javan M, Mohammad-Zadeh M, Rohani R. The antiepileptogenic effect of electrical stimulation at different low frequencies is accompanied with change in adenosine receptors gene expression in rats. *Epilepsia* 2009; 50: 1768-1779.
- [36] Kang-Park MH, Sarda MA, Jones KH, Moore SD, Shenolikar S, Clark S, Wilson WA. Protein phosphatases mediate depotentialization induced by high-intensity theta-burst stimulation. *J Neurophysiol* 2003; 89: 684-690.
- [37] Lee HK, Barbarosie M, Kameyama K, Bear MF, Hagan RL. Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation sites during bidirectional synaptic plasticity. *Nature* 2000; 405: 955-959.
- [38] Shenolikar S, Nairn AC. Protein phosphatases: recent progress. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res* 1991; 23: 1-121.

- [69] McLachlan RS, Pigott S, Tellez-Zenteno JF, Wiebe S, Parrent A. Bilateral hippocampal stimulation for intractable temporal lobe epilepsy: impact on seizures and memory. *Epilepsia* 2010; 51: 304-307.
- [70] Morrell MJ, Group RNSSiES. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 2011; 77: 1295-1304.
- [71] Cukiert A, Burattini JA, Cukiert CM, Argentoni-Baldochi M, Baise-Zung C, Forster CR, Mello VA. Centro-median stimulation yields additional seizure frequency and attention improvement in patients previously submitted to callosotomy. *Seizure* 2009; 18: 588-592.
- [72] Valentin A, Garcia Navarrete E, Chelvarajah R, Torres C, Navas M, Vico L, et al. Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of generalized and frontal epilepsies. *Epilepsia* 2013; 54: 1823-1833.
- [73] Kowski AB, Voges J, Heinze HJ, Oltmanns F, Holtkamp M, Schmitt FC. Nucleus accumbens stimulation in partial epilepsy--a randomized controlled case series. *Epilepsia* 2015; 56: e78-82.
- [74] Chkhenkeli SA, Sramka M, Lortkipanidze GS, Rakviashvili TN, Bregvadze E, Magalashvili GE, et al. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 318-329.
- [75] 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* 2005; 46: 1071-1081.
- [60] Yamamoto J, Ikeda A, Kinoshita M, Matsumoto R, Satow T, Takeshita K, et al. Low-frequency electric cortical stimulation decreases interictal and ictal activity in human epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 520-527.
- [61] Kinoshita M, Ikeda A, Matsuhashi M, Matsumoto R, Hitomi T, Begum T, et al. Electric cortical stimulation suppresses epileptic and background activities in neocortical epilepsy and mesial temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 1291-1299.
- [62] Wu DC, Xu ZH, Wang S, Fang Q, Hu DQ, Li Q, et al. Time-dependent effect of low-frequency stimulation on amygdaloid-kindling seizures in rats. *Neurobiol Dis* 2008; 31: 74-79.
- [63] Shahpari M, Mirnajafi-Zadeh J, Firoozabadi SM, Yadollahpour A. Effect of low-frequency electrical stimulation parameters on its anticonvulsant action during rapid perforant path kindling in rat. *Epilepsy Res* 2012; 99: 69-77.
- [64] Ghorbani P, Mohammad-Zadeh M, Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y. Effect of different patterns of low-frequency stimulation on piriform cortex kindled seizures. *Neurosci Lett* 2007; 425: 162-166.
- [65] Esmaeilpour K, Sheibani V, Shabani M, Mirnajafi-Zadeh J. Low frequency electrical stimulation has time dependent improving effect on kindling-induced impairment in long-term potentiation in rats. *Brain Res* 2017; 1668: 20-27.
- [66] Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 899-908.
- [67] Van Gompel JJ, Klassen BT, Worrell GA, Lee KH, Shin C, Zhao CZ, et al. Anterior nuclear deep brain stimulation guided by concordant hippocampal recording. *Neurosurg Focus* 2015; 38: E9.
- [68] Valentin A, Selway RP, Amarouche M, Mundil N, Ughratdar I, Ayoubian L, et al. Intracranial stimulation for children with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2017; 21: 223-231.

Review Article

Control of epileptic seizures by electrical low frequency deep brain stimulation: A review of probable mechanisms

Meysam Zare (M.Sc)¹, Amir Shojaei (Ph.D)^{2,1}, Seyyed Javad Mirnajarizadeh (Ph.D)^{*1}

1- Dept. of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Dept. of Brain and Cognitive Sciences, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran

* Corresponding author. +98 21-82883865 mirmajaf@modares.ac.ir

Received: 25 Jan 2019; Accepted: 25 May 2019

Epilepsy is the most common neurological disease with no definitive method in treatment. Notably, the main way to treat and control epileptic seizures is drug therapy. However, about 20-30% of patients with epilepsy are drug resistant and require other therapeutic manners. Deep brain stimulation is a new therapeutic strategy for these patients. Conspicuously, there are no clear answers for basic questions such as which brain area is a suitable target for stimulation, which pattern of stimulation exerts the best therapeutic effects and what is the probable mechanism of anticonvulsant effect of deep brain stimulation? Using laboratory models of epilepsy and seizure, it has been shown that low frequency electrical stimulation (LFS) is an effective pattern of deep brain stimulation to reduce the seizure severity. The mechanisms involved in LFS anticonvulsant effects are not completely determined. In this article, we reviewed the previous studies on the anticonvulsant effects of LFS and the possible mechanisms involved in it, as well as LFS-induced changes in the neuronal activities.

Keywords: Epilepsy; Deep brain stimulation; Low frequency stimulation; Anticonvulsant effect.
