

Estimulación cerebral profunda para la epilepsia resistente: dianas extratálámicas

Cristina V. Torres, Jesús Pastor, Eduardo G. Navarrete, Rafael G. Sola

Resumen. La epilepsia es un trastorno neurológico que afecta a alrededor de un 1-2% de la población. Se han desarrollado diversas estrategias terapéuticas, útiles para el control de las crisis en la mayoría de los casos. A pesar del gran desarrollo de fármacos antiepilépticos, de la posibilidad de resección de los focos epileptógenos en pacientes seleccionados y de la estimulación vagal, existe un subgrupo de pacientes con mal control de sus crisis, para los que se están llevando a cabo diversas líneas de investigación en busca de nuevas alternativas de tratamiento. La estimulación cerebral profunda del tálamo ha surgido como otra posibilidad terapéutica para pacientes que permanecen incapacitados; su utilidad es objeto de varios estudios, y aún no se ha establecido su eficacia y seguridad con suficiente evidencia científica. Existen otras dianas susceptibles de estimulación cerebral profunda como tratamiento para la epilepsia resistente. Los experimentos con modelos animales y estudios preliminares en humanos han mostrado resultados esperanzadores con estimulación cerebral profunda en el cerebelo, núcleo subtalámico, sustancia negra, hipocampo y corteza cerebral, entre otros. A continuación se muestran los estudios realizados en núcleos cerebrales extratálámicos que mostraron eficacia en la epilepsia farmacorresistente. Los estudios han mostrado distintos grados de efectividad, y es preciso realizar ensayos controlados para establecer conclusiones definitivas sobre su eficacia.

Palabras clave. Epilepsia. Estimulación cerebelosa. Estimulación cerebral profunda. *Kindling*. Núcleo caudado. Núcleo subtalámico.

Introducción

Un tercio de los pacientes epilépticos son resistentes a fármacos antiepilépticos y sólo el 30% son candidatos para la cirugía resectiva. Existe un subgrupo de pacientes que continúan incapacitados por sus crisis y no son candidatos a cirugía abierta, y para los que la estimulación del nervio vago es ineficaz o está contraindicada. La estimulación cerebral profunda (ECP) ha sido considerada como una terapia eficaz en trastornos del movimiento, como la enfermedad de Parkinson, la distonía o el temblor esencial, y recientemente se está comprobando su utilidad en diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas [1-4]. Se han considerado varias estructuras cerebrales como posibles dianas para la neuromodulación para la epilepsia resistente; estos núcleos han sido objeto de investigación en modelos animales, con resultados esperanzadores en el control de las crisis.

El tálamo, como núcleo de relevo en los circuitos cerebrales que conectan estructuras corticales y estriatales de forma recíproca, está siendo una de las dianas fundamentales para neuromodulación como tratamiento para la epilepsia resistente, especialmente en el núcleo centromediano y anterior [5].

No obstante, la experiencia ganada con la ECP en la cirugía de los trastornos del movimiento ha facilitado el estudio de otras dianas, como el núcleo subtalámico o la sustancia negra para esta patología. La frecuente utilización de electrodos diagnósticos en el hipocampo y la corteza cerebral ha incrementado nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de las crisis epilépticas y la posible intervención terapéutica en estas estructuras para el control de las crisis. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es examinar la experiencia obtenida hasta ahora con la ECP extratálámica para la epilepsia, en modelos animales y resultados preliminares en humanos.

Dianas cerebrales

Cerebelo

La elección del cerebelo como diana de la ECP para la epilepsia resistente se basó en sus conexiones con la corteza cerebral, el hipocampo, el tronco del encéfalo y el tálamo. Las células de Purkinje gábergicas proyectan de forma amplia, ejerciendo una influencia significativa en la función cortical y en sus dianas anatómicas, lo que podría tener un papel

Servicio de Neurocirugía (C.V. Torres, E.G. Navarrete, R.G. Sola); Servicio de Neurofisiología Clínica (J. Pastor); Hospital Universitario La Princesa. Madrid, España.

Correspondencia:

Dra. Cristina V. Torres Díaz. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario La Princesa. Diego de León, 62. E-28005 Madrid.

E-mail:

cristinatorresdiaz@yahoo.es

Aceptado tras revisión externa: 15.04.11.

Cómo citar este artículo:

Torres CV, Pastor J, Navarrete EG, Sola RG. Estimulación cerebral profunda para la epilepsia resistente: dianas extratálámicas. Rev Neurol 2011; 53: 153-64.

© 2011 Revista de Neurología

regulador en la generación y propagación de crisis epilépticas [6,7].

La influencia de la ECP cerebelosa en las crisis epilépticas fue estudiada por primera vez en los años sesenta y setenta. En la mayoría, la estimulación se aplicó en la corteza, aunque en algunos casos se hizo en los núcleos cerebelosos, como el dentado o el fastigio [8-11]. En un considerable número de artículos, los resultados sugirieron que la estimulación podía aumentar la frecuencia y la duración de las crisis, o bien no producir ningún efecto significativo. Reimer et al, en 1967, publicaron un estudio que sugería que la estimulación a 10 Hz prolongaba la duración de las crisis, en un modelo de epilepsia en gato por lesiones con cobalto en la corteza sensoriomotora [12]. En la misma línea, los experimentos de Hablitz et al, en 1975, mostraron que la estimulación a baja frecuencia (5-15 Hz) no producía efecto en la aparición de puntas corticales espontáneas, mientras que la estimulación a alta frecuencia (100 Hz) producía un incremento en las crisis clínicas y electroencefalográficas, en modelos con foco crónico en la corteza motora por crema de albúmina en mono [13]. Myers et al, en el mismo año, y Hemmy et al, en 1978, no obtuvieron ningún efecto con la ECP aguda y crónica a distintas frecuencias (1-250 Hz) en cuatro modelos distintos experimentales de epilepsia en el gato y en el mono, respectivamente [14,15]. Sólo el análisis de los potenciales evocados sugirió que la aplicación de corriente a los hemisferios cerebelosos podría reducir la excitabilidad cortical neuronal [10]. Otros estudios posteriores con varios modelos de crisis produjeron resultados similares [9-11,16-18].

Los trabajos de Mutani y Fariello [19] en 1969 y Babb et al [9] en 1974 demostraron, por lo contrario, cierta eficacia en modelos de epilepsia inducida por estimulación o *kindling* del hipocampo en ratas. Estos resultados fueron reproducidos por Maiti y Snider [20], quienes utilizaron modelos similares en gatos y en monos. La estimulación del vermis cerebeloso suprimió las posdescargas durante cinco minutos, mientras que la estimulación del núcleo fastigio prolongó su duración y suprimió los efectos de la estimulación del vermis. Los autores concluyeron que la corteza cerebelosa podría ejercer su papel como inhibidor de la actividad epileptogénica a través de sus conexiones con la amígdala y el hipocampo vía el núcleo fastigio. También en el mismo modelo en ratas, Rubio et al [21] mostraron que la estimulación cerebelosa a 100 Hz facilitaba las crisis límbicas y la adquisición de cada uno de los estadios del *kindling*, pero impedía su generalización secundaria.

En los modelos animales de epilepsia inducida con penicilina, los resultados de la estimulación fueron igualmente controvertidos. Bantli et al encontraron que la duración de las crisis se reducía con la estimulación a 10 Hz en la superficie del vermis cerebeloso o lóbulo anterior. También observaron que los estímulos que provocaron respuestas de gran amplitud sobre la corteza sensoriomotora produjeron una disminución en el número de crisis, mientras que los estímulos que produjeron respuestas de corta amplitud pudieron haber provocado un incremento en el número total de crisis [22]. Otros experimentos en el mismo modelo animal no confirmaron este efecto supresor de la estimulación de baja frecuencia en ninguna de las manifestaciones de las crisis. Godlevskii et al estudiaron el efecto de la estimulación a 10-12 Hz en ratas, observando un aumento de las descargas ictales. Sin embargo, la estimulación de alta frecuencia (100-300 Hz) de la misma estructura se acompañó de una disminución en la generación de puntas interictales y en su amplitud, y previno el desarrollo de crisis [23].

Estudios con humanos

El primer estudio con estimulación cerebelosa en humanos lo realizaron Cooper et al en 1976, con resultados positivos. En 10 de los 15 pacientes que recibieron estimulación cerebelosa crónica, las crisis fueron reducidas o inhibidas hasta un período de tres años. La tasa de respondedores (más de un 50% de disminución en la frecuencia de las crisis) fue mayor del 40%. La estimulación del lóbulo anterior pareció más eficaz que la del lóbulo posterior. Se obtuvieron biopsias cerebelosas de cinco pacientes en el momento de la colocación de los electrodos, que revelaron una disminución de la capa molecular, células de Purkinje disminuidas o ausentes, y disminución de las células estrelladas en el cerebelo de esos pacientes [24].

En una revisión de Krauss y Koubesissi, en la que se analizaron un total de 132 pacientes con epilepsia, a los que se les había tratado con estimulación cerebelosa para el tratamiento de la epilepsia, el 70% experimentaron una reducción de las crisis, aunque en muchos de los estudios no había una adecuada descripción de los tipos de crisis, de información clínica básica y de períodos de seguimiento [25].

El estudio que incluye un número mayor de pacientes publicado hasta la fecha fue realizado por Davis y Emmonds en 1992. Reclutaron 32 pacientes, de los cuales algunos tenían también espasticidad. Pudieron obtener información en 27. Nueve de ellos continuaban usando la estimulación tras una media de 14,3 años, y la frecuencia de sus crisis se

había reducido; seis pacientes (67%) estaban libres de crisis. En los últimos dos años, dos pacientes distintos con crisis espásticas, que habían estado usando el estimulador durante 13 años, murieron de enfermedad respiratoria. Un paciente había estado libre de crisis y en el otro se habían reducido. De los 16 pacientes restantes, que habían estado usando la estimulación por una media de 8,3 años y que ahora tenían estimuladores no funcionantes, cinco (31%) continuaban libres de crisis, siete (44%) habían experimentado una reducción y cuatro (25%) no habían tenido ningún cambio, o éste era mínimo. En total, 23 (85%) pacientes se habían beneficiado de la estimulación [26]. En otra serie de Bidzinski et al, de 14 pacientes y estimulación a 10 Hz, las crisis desaparecieron completamente en cinco casos, en seis pacientes se redujo la frecuencia, en dos casos la mejoría fue leve, y un paciente no experimentó cambios [27].

Se han realizado, hasta la fecha, tres estudios doble ciego. En 1978, van Buren et al publicaron el primero, que incluyó cinco pacientes con epilepsia intratable. A los diez meses tras el comienzo de la estimulación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los que recibían estimulación y los que no. Los autores midieron los cambios en el nivel de neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo, y observaron un incremento de la epinefrina y una disminución del ácido γ -aminobutírico (GABA) en aquellos pacientes que recibían estimulación en comparación con el grupo control [6,28]. El segundo estudio fue llevado a cabo por Wright et al en 1984. Participaron 12 pacientes y tuvo una duración de seis meses. Cada dos meses los pacientes cambiaban de fase, que podía consistir en recibir estimulación, no recibirla, o sólo cuando el paciente pulsaba un botón indicando que iba a tener una crisis. No hubo diferencia en la frecuencia de las crisis entre las distintas fases, aunque 11 pacientes consideraron que se encontraban mejor con la estimulación que cuando no la recibían. Un paciente tuvo menos episodios de incontinencia con la estimulación [6,29].

El tercer estudio fue realizado por Velasco et al en 2005. Se incluyeron cinco pacientes con 8-22 crisis de tipo motor, generalizadas tonicoclónicas, al mes. Los electrodos se implantaron en la superficie superomedial del cerebelo. Durante el primer mes tras la implantación, los estimuladores no se activaron. A continuación, los pacientes se aleatorizaron en dos grupos: tres recibieron estimulación y en dos se mantuvieron los estimuladores desactivados. Después de un período de cuatro meses tras la implantación, todos los estimuladores fueron programados de forma cíclica a 10-20 Hz, 450 μ s y hasta

3,8 mA de media. Respecto a las crisis tonicoclónicas generalizadas, los tres pacientes que tuvieron la estimulación encendida los primeros tres meses tuvieron una reducción del 33%, con una diferencia estadísticamente significativa entre la fase de encendido y la de apagado. Los dos pacientes que no fueron estimulados no experimentaron ningún cambio en la frecuencia de sus crisis. Al final de los siguientes seis meses, los cinco pacientes tuvieron una media de frecuencia de crisis del 41% respecto a su frecuencia de base. Cuatro pacientes tenían crisis tónicas, que a los 24 meses se habían reducido al 43%. Un paciente tuvo una infección local y el estimulador tuvo que retirarse. En otros tres, el electrodo tuvo que ser recolocado quirúrgicamente porque había migrado. Hubo una reducción estadísticamente significativa en las crisis tonicoclónicas y en las tónicas, aunque las tónicas mejoraron, pero en menor medida que las generalizadas [6,30].

Otras series con menor número de pacientes muestran mejoría en un 30-100% de ellos [7]. Las razones para esta discrepancia en los resultados de los diferentes estudios aún no se han dilucidado. Probablemente, la heterogeneidad entre los pacientes y el diseño de los estudios sea responsable de esta disparidad [6]. Por el momento, no hay evidencia suficiente para indicar este tratamiento como estándar para la epilepsia resistente.

Hipocampo

La lobectomía temporal para la epilepsia por esclerosis temporal mesial produce una reducción muy significativa en el número de crisis. Asimismo, estudios realizados en animales mostraron la implicación del hipocampo en los mecanismos de producción de las crisis. La ECP en el hipocampo para la epilepsia resistente se planteó con el objetivo de producir un bloqueo funcional similar al de la resección, en aquellos pacientes que no son candidatos a cirugía resectiva, y de reducir la morbilidad.

La mayoría de los estudios con estimulación en el hipocampo y la amígdala están restringidos al modelo de *kindling*. En 1980, Gaito et al demostraron que la estimulación a 3 Hz en ratas que estaban adquiriendo el *kindling* produjo que la estimulación del *kindling* tuviera que ser incrementada para desencadenar convulsiones [31]. Weiss et al, en 1998, usando también estimulación de baja frecuencia en el mismo modelo, observaron una reducción de la longitud, la amplitud de las crisis y las posdescargas, de forma proporcional a la intensidad de la corriente [32,33]. Estos resultados se confirmaron en estudios más tardíos, como el de Velisek et al [34].

López-Meraz et al administraron estimulación a través de electrodos en la amígdala de 14 ratas, que suprimió la epileptogénesis (el desarrollo del estadio 5), pero no la presencia de crisis parciales (en estadios previos) en el 85,7% de las ratas. Realizaron experimentos autorradiográficos que sugirieron que los efectos de la estimulación a baja frecuencia podrían implicar activación de los sistemas de GABA-benzodiacepinas y opioides endógenos [35]. Resultados similares fueron reproducidos por Goodman et al [36] y Mohammad-Zadeh et al [37]. Wyckhuys et al sugirieron que la estimulación a alta frecuencia es más efectiva que la de baja frecuencia en la reducción de la actividad epileptogénica [38,39].

En el primer estudio usando un modelo espontáneo de crisis recurrentes inducidas con ácido caínico, en 2002, Bragin et al observaron que la estimulación a alta frecuencia produjo potenciación a largo plazo en el 50% de las ratas epilépticas y en el 100% de las ratas control. Después de trenes de 1 y 50 Hz, se produjo una disminución de las descargas epilépticas interictales, que volvió a la normalidad en 30-60 min. No hubo cambios en la tasa de crisis espontáneas [40].

Estudios clínicos

Velasco et al fueron los primeros en usar electrodos profundos diagnósticos para investigar el efecto de la estimulación en el hipocampo y la amígdala en el tratamiento de la epilepsia. La estimulación aguda a 130 Hz disminuyó la actividad ictal e interictal durante un período de dos semanas en 10 candidatos de cirugía resectiva. Las respuestas más evidentes y rápidas se encontraron cuando se estimuló el hipocampo anterior cerca de la amígdala o el giro parahipocampal anterior cerca de la corteza entorrinal. No se obtuvo respuesta antiepiléptica en los otros tres sujetos en los que la estimulación fue interrumpida o cuando fue administrada fuera del hipocampo [41]. En opinión de los autores, el efecto antiepiléptico es el resultado de la inhibición fisiológica del tejido estimulado, ya que, después de la estimulación del hipocampo, encontraron un aumento del umbral y disminución de la duración y propagación de los signos clínicos críticos, hipoperfusión en la tomografía simple por emisión de fotón único (SPECT), e incremento de la concentración de la unión al receptor de benzodiacepinas en la región hipocampal. Al año siguiente, el mismo grupo publicó los resultados obtenidos tras la estimulación crónica de un paciente durante 24 meses, que bloqueó de forma temporal la epileptogénesis, sin aparentes alteraciones de la memoria [42].

Existen varias series y dos estudios doble ciego aleatorizados que estudian la utilidad de la estimulación hipocampal en la epilepsia. El grupo de Vonck trató a tres pacientes con estimulación de alta frecuencia en la amígdala y el hipocampo. Ellos investigaron la ECP a largo plazo en pacientes con resonancia magnética normal y la utilidad de los electrodos de la ECP en la localización del inicio ictal antes de la ECP. Después de 3-6 meses, todos los pacientes tuvieron una reducción del 50% de la frecuencia y gravedad de las crisis. En dos pacientes, los fármacos antiepilépticos pudieron reducirse. No hubo efectos secundarios [43,44]. Osorio et al aplicaron estimulación de alta frecuencia (100-500 Hz) en ocho pacientes, con un grupo control y uno experimental. En este caso, la estimulación fue liberada como un circuito cerrado local o como un circuito remoto en el tálamo. La reducción media de la frecuencia de crisis en el grupo de circuito cerrado fue del 55,5%. Tres de los cuatro pacientes respondedores tuvieron una reducción media del 86%. En el circuito cerrado remoto, la media de reducción en la frecuencia de crisis fue del 40,8%, y dos de los cuatro respondedores tuvieron una reducción media del 74,3%. Los efectos de la estimulación se prolongaron una vez que la estimulación fue discontinuada [45,46]. Otros estudios posteriores han mostrado mejorías significativas de hasta el 90% de los pacientes [47]. Los resultados parecen sugerir que la estimulación a baja frecuencia es epileptogénica, mientras que la de alta frecuencia produce una reducción de las descargas interictales y ausencia de crisis [48].

Desafortunadamente, estos resultados no fueron corroborados por un estudio canadiense del año 2006 [49]. Incluyó cuatro pacientes con epilepsia temporal mesial cuyo riesgo para la memoria contraindicaba la resección temporal. Se les puso un electrodo estimulador a lo largo del axis del hipocampo izquierdo. Los autores usaron estimulación continua a 90 μ s, 190 Hz y un diseño doble ciego aleatorizado, con múltiples cruces. Se hicieron tres pares de tratamiento, cada uno conteniendo dos períodos de estimulación de un mes. La reducción mediana de las crisis fue del 15%. Todos excepto uno de los pacientes mejoraron, pero los resultados no alcanzaron diferencias significativas. Los efectos parecieron persistir cuando la estimulación cesó. No hubo efectos adversos. Por lo tanto, aunque hubo tendencia al beneficio, éste no fue significativo y los resultados fueron menos positivos que en los estudios abiertos.

En otro estudio aleatorizado, Velasco et al estimularon de forma crónica a nueve pacientes con crisis

parciales complejas, con seguimientos de al menos 18 meses. La frecuencia de crisis era de 10 a 50 por mes. Se implantaron en todos los pacientes electrodos bilaterales con ocho contactos, diagnósticos, para determinar la localización de los focos. Una vez que los focos se localizaron, los electrodos fueron reemplazados por electrodos de ECP. Después, los pacientes fueron aleatorizados a recibir inmediatamente estimulación, o tres meses tras la intervención. Todos los pacientes mejoraron, y los cinco que tenían una resonancia magnética normal quedaron libres de crisis, mientras que los que tuvieron crisis residuales tenían esclerosis del hipocampo. En la evaluación inicial, sólo los que habían recibido estimulación mejoraron. Las evaluaciones de memoria reciente mejoraron incluso en los que tenían focos bilaterales [50].

Los resultados con estimulación hipocampal de alta frecuencia parecen positivos, si bien discretos en el caso del estudio aleatorizado doble ciego del grupo de Téllez-Zenteno. Es posible que éste estuviera diseñado con una duración de las fases de activación de la estimulación demasiado cortas, o que los estudios abiertos se vean influenciados por el efecto placebo. Podría haber una mejor efectividad del tratamiento en pacientes sin esclerosis mesial temporal.

Sustancia negra (SN)

Los primeros en estudiar la estimulación en la SN en modelos de epilepsia animal fueron Morimoto y Goddard en 1987. La estimulación fue liberada en varios momentos antes o después del *kindling* de la amígdala o de la corteza piriforme en ratas. La estimulación ipsilateral de la SN, previamente a cada sesión de estimulación para la adquisición del *kindling*, retrasó significativamente el desarrollo del estadio 4 y 5, y acortó la duración de las posdescargas. La estimulación bilateral impidió la generalización de las crisis y acortó la duración de las posdescargas, dependiendo de la intensidad de la corriente [51]. Otros estudios con el mismo modelo obtuvieron resultados igualmente positivos [52].

En ratas con epilepsia inducida con fluorotil, la ECP de la SN produjo efectos diferentes según la edad. En las ratas de 60 días, la estimulación uni y bilateral de la región anterior de la SN produjo efectos anticonvulsivos contra las crisis clónicas, mientras que la estimulación de la parte posterior fue inefectiva. En estas ratas, no hubo efecto en las crisis tónico-clónicas en ningún caso. En las ratas de 15 días, independientemente de la región de la SN, la estimulación bilateral produjo efectos anticonvulsivos

contra las crisis clónicas y tónico-clónicas inducidas por el fluorotil, mientras que la estimulación unilateral no produjo ningún cambio [53].

Feddersen et al estudiaron la inhibición farmacológica y la estimulación a alta frecuencia de la SN reticulada para controlar crisis espontáneas en el modelo de ausencias genético de Estrasburgo en la rata (GAERS). La estimulación de la SN de forma bilateral, monofásica y bipolar, a 60 μ s y 60 Hz, fue óptima en la supresión de las crisis. Sin embargo, cuando se realizó de forma crónica, la supresión a largo plazo no ocurrió e incluso el número de crisis fue más alto. Un problema de este tipo de modelo de epilepsia es que las descargas espontáneas pueden ser interrumpidas por estímulos externos, y es difícil establecer si las descargas fueron eliminadas por la estimulación o por la percepción de la rata de ella como estímulo externo [54].

No hay estudios en humanos hasta la fecha con estimulación en la SN para la epilepsia. Probablemente, el riesgo de inducir efectos adversos extrapiramidales con la implantación de electrodos o con la estimulación es la razón fundamental.

Núcleo subtalámico (NST)

El NST inerva directamente la SN, que ha demostrado ser un importante anticonvulsivo en ratas. A través de proyecciones gabérgicas nigroreticales, la SN reticular inhibe la actividad de las estructuras dentro de la llamada zona del tronco del encéfalo anticonvulsivo. En este contexto, la estimulación del NST tendría un efecto terapéutico en la epilepsia, ya que bloquearía el disparo de poblaciones locales neuronales, lo que inhibiría la SN y activaría la zona anticonvulsiva, conduciendo a una disminución de las crisis epilépticas [6].

Este efecto fue probado por Vercueil et al en 1998. Utilizaron estimulación a 130 Hz en el NST en el modelo GAERS. Observaron un efecto supresor de las crisis y supresión de las descargas cuando la estimulación era bilateral [8,55].

Lado et al compararon los efectos de la estimulación a 30, 260 y 800 Hz en las crisis clónicas y tónico-clónicas generalizadas provocadas con fluorotil en ratas. La estimulación bilateral del NST a 130 Hz produjo un aumento significativo del umbral para las crisis clónicas en este modelo, mientras que la estimulación a 260 Hz no tuvo ningún efecto en las crisis. La estimulación a 800 Hz rebajó significativamente el umbral para las crisis tónico-clónicas [56].

Otro grupo [57] realizó estudios con estimulación en ratas con crisis límbicas inducidas con ácido caínico. La estimulación fue liberada en el NST

(seis ratas) y en la SN (otras seis), y usaron un grupo control de seis ratas a las que no se les implantaron electrodos. La estimulación de alta frecuencia del NST o de la SN empezó inmediatamente tras la administración de ácido cálnico y se evaluaron los cambios en el electroencefalograma (EEG) y la magnitud de las crisis clínicas. Los resultados mostraron que la estimulación del NST redujo significativamente la duración de las crisis generalizadas en el EEG, aunque la duración total de las crisis (generalizadas más focales) no varió. La duración de las crisis focales en el EEG fue prolongada por la estimulación del NST, como resultado posible de la supresión de la generalización secundaria. Además, la estimulación del NST redujo la gravedad de las crisis clínicas. La estimulación de la SN no mostró ningún efecto [8].

Estudios clínicos

En el año 2002, Benabid et al [58] publicaron el primer paciente con epilepsia tratado con estimulación del NST izquierdo. Era una niña de 5 años con crisis parciales debidas a una displasia cortical en la región centroparietal. La estimulación fue aplicada a 130 Hz, 90 μ s y 0,8-5,2 V. En el período postoperatorio, la frecuencia de sus crisis se redujo un 80%, y éstas fueron menos graves. Las funciones motora y cognitiva de la niña mejoraron debido a la reducción de los estados postictales. El efecto fue más significativo durante el día (un 89% de reducción) que durante el sueño (53%). En su artículo, mencionaron resultados preliminares positivos en otros tres pacientes observados durante 2, 12 y 18 meses, que también se beneficiaban de la estimulación.

Chabardes et al publicaron sus resultados en cinco pacientes epilépticos que no eran candidatos a cirugía resectiva. Observaron una reducción en la frecuencia de las crisis del 67% al 80% en tres pacientes con epilepsia parcial por displasias corticales y porencefalia. Otro paciente con crisis mioclónicas graves (síndrome de Dravet) también respondió, pero en menor medida. El quinto paciente tenía una epilepsia del lóbulo frontal con crisis insulofrontales, que no mostraron ninguna mejoría [59].

Dinner et al demostraron que la actividad epileptiforme registrada en el EEG de superficie se reflejaba en el NST ipsilateral, siguiendo o precediendo las ondas agudas del EEG de superficie [60]. De cinco pacientes, dos respondieron bien al procedimiento, con una reducción del 80% en la frecuencia de las crisis a los 10 meses (el 60% a los 16 meses) [61].

Después de estos estudios iniciales, otros grupos publicaron su experiencia con el NST como diana

para la ECP en la epilepsia parcial. Handforth et al publicaron los resultados obtenidos con dos pacientes, uno con focos epilépticos bitemporales y el otro con hemiatrofia postencefalítica y encefalomalacia operculofrontal. El seguimiento fue de 26-32 meses tras la cirugía, sin modificar la medicación. La reducción en la frecuencia de las crisis fue del 44 y del 29%, respectivamente, con la estimulación. El segundo, de 46 años, con encefalomalacia frontal, experimentó también una reducción en la gravedad de las crisis y menor frecuencia de caídas [62].

Shon et al publicaron sus resultados en otros dos pacientes con epilepsia intratable. En los dos se había realizado cirugía resectiva en la corteza frontal derecha con o sin callosotomía anterior, y ambos mostraban crisis tónicas bilaterales. Tras la estimulación durante 18 meses y 6 meses, los dos pacientes experimentaron una reducción en la frecuencia de sus crisis muy significativa (86,7% y 88,6%, respectivamente). El flujo cerebral regional comparando las imágenes de SPECT previas a la estimulación y a los seis meses de su inicio mostró un incremento en la perfusión cerebral en las zonas irritativas de epilepsia [63].

Vesper et al presentaron su hipótesis de que el posible beneficio derivado de la ECP en el NST podría deberse a sus conexiones con el colículo superior. Trataron con ECP al primer paciente adulto con epilepsia mioclónica, que había sido resistente a la medicación y a la estimulación vagal. El paciente presentaba previamente crisis tonicoclónicas que habían sido suprimidas con la estimulación vagal. Se implantaron electrodos bilaterales en el NST, un poco más profundamente que la diana habitual del Parkinson, con un contacto localizado en la SN. La estimulación a través de los contactos más profundos condujo a una reducción del 50% en la gravedad y frecuencia de las crisis mioclónicas, durante un período de seguimiento de un año. Las crisis tonicoclónicas generalizadas continuaron suprimidas tras la ECP [64].

En resumen, los estudios publicados hasta ahora han dado resultados prometedores. Todos ellos fueron casos controles y pequeñas series que incluyeron una variedad de síndromes clínicos. Sería necesario realizar estudios adicionales para establecer si esta terapia es efectiva.

Corteza cerebral

En la evaluación prequirúrgica de los pacientes epilépticos, en muchos casos se colocan electrodos subdurales y profundos para el diagnóstico y la localización de los focos epileptogénicos. La estimu-

lación de los focos a través de estos electrodos diagnósticos produjo respuestas positivas en la epilepsia, lo que motivó la investigación de la estimulación cortical como tratamiento de la epilepsia.

En 1999, Lesser et al estudiaron el efecto de la estimulación cortical a través de electrodos subdurales en 17 pacientes. Usaron pulsos de 0,3 ms repetidos a 50 Hz. La duración de las posdescargas se redujo en aquellos pacientes que estaban siendo estimulados de forma significativa [65]. En una segunda publicación, los autores demostraron que las probabilidades de abortar una crisis eran 8,6 veces mayores en los electrodos directamente estimulados en los focos primarios que en los secundarios mediante los electrodos adyacentes, y que si la estimulación era aplicada en los 4,5 s primeros tras el comienzo de una crisis, había dos veces más probabilidades de parar las posdescargas. También observaron que si la estimulación se aplicaba cuando el voltaje era negativo, era 1,9 veces más probable detener las posdescargas [66].

Kinoshita et al llevaron a cabo un mapeo cortical como parte de la evaluación prequirúrgica de un paciente con epilepsia parcial. La estimulación se realizó a 50 Hz, con pulsos de 0,3 ms de duración, 1 a 7 mA, en 5 s, y a 0,9 Hz durante 15 min. Observaron que las puntas interictales se redujeron tras la estimulación cortical del área epileptogénica a ambas frecuencias [67]. El mismo grupo, al año siguiente, publicó su experiencia en cuatro pacientes con epilepsia focal médicamente intratable. Los pacientes recibieron estimulación cortical de 0,3 ms, 1-15 mA, de alta (50 Hz) o baja frecuencia (0,9 Hz), a través de electrodos subdurales. La estimulación produjo una reducción del 18-25% en el número de puntas, pero sólo cuando se aplicó al foco de la crisis. Cuando la zona del comienzo de las crisis fue estimulada a alta frecuencia, las crisis disminuyeron en un 24,7%. A baja frecuencia, las crisis disminuyeron en un 18,5% [6,68].

Chkhenkeli et al estudiaron los efectos de la estimulación eléctrica en los focos del lóbulo temporal mediobasales y neocorticales. En su muestra, la estimulación a 4-8 Hz y a 50-100 Hz suprimió las descargas epilépticas subclínicas y redujo la frecuencia de las crisis parciales complejas secundariamente generalizadas. El mejor efecto inhibitorio en el desarrollo de posdescargas se obtuvo cuando la estimulación fue aplicada en el momento en que la actividad epiléptica experimentaba un aumento lento y rítmico en la frecuencia y la amplitud focal [69].

Yamamoto et al aplicaron estimulación de baja frecuencia en cuatro pacientes y estudiaron su efecto en las descargas epileptiformes, así como en las

crisis parciales. Usaron corriente alterna de 0,3 ms, 0,9 Hz. Un paciente tuvo una disminución significativa del número de descargas epileptiformes y, en otro, la frecuencia de las crisis parciales disminuyó cuando la estimulación se aplicó a la región de inicio de la crisis [70].

En el año 2004, se llevó a cabo la presentación de un nuevo neuroestimulador de circuito cerrado, que es capaz de detectar las crisis y liberar rápidamente estímulos eléctricos directos para suprimirlas. Kossoff et al lo evaluaron en cuatro pacientes que tuvieron una buena respuesta clínica y electrográfica a la neuroestimulación, sin efectos secundarios mayores. No sólo se suprimieron las crisis electrográficas, sino que, en un paciente, la estimulación pareció mejorar el EEG de base [71]. Fountas et al presentaron sus resultados con este sistema en ocho pacientes, de los cuales siete (87,5%) tuvieron más de un 45% de disminución en la frecuencia de las crisis, con una media de seguimiento de 9,2 meses [72]. Se han publicado los resultados preliminares de un estudio más largo incluyendo 65 pacientes. En los 24 pacientes iniciales, la tasa de respuesta (más de un 50% de reducción de las crisis) fue del 43% para las crisis parciales complejas. Se está realizando actualmente un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, que incluirá a 240 sujetos adultos con crisis parciales motoras y secundariamente generalizadas [73].

Corteza piriforme

La corteza piriforme es una estructura entre el tracto olfatorio y el lóbulo temporal, y está implicada fundamentalmente en la percepción olfatoria. Tiene conexiones importantes con el sistema límbico. El interés como posible diana para la ECP surgió por el descubrimiento de que una pequeña parte central, particularmente el núcleo endopiriforme, incluyendo el *area tempestas*, es importante para la generación y propagación de las posdescargas epilépticas y crisis límbicas, especialmente en el modelo *kindling* [8].

Löscher et al, en 1995, hicieron un estudio para determinar el umbral de inducción de posdescargas en las diferentes capas de esta corteza y el efecto de la estimulación. Colocaron electrodos en ratas, en 19 localizaciones diferentes. El umbral más bajo de las posdescargas fue en la capa III de la corteza piriforme posterior y en algunas localizaciones en el núcleo endopiriforme, mientras que la amígdala y el *area tempestas* tuvieron los valores más altos. El *kindling* subsecuente, por la estimulación repetida en varias localizaciones, demostró marcadas dife-

rencias en la reducción del umbral de las posdescargas. La reducción más marcada se vio dentro de la capa III de la corteza piriforme, mientras que en bastantes otras localizaciones, incluida el *area temporalis*, se produjeron sólo disminuciones moderadas o no hubo cambios [74].

En un experimento realizado por Yang et al, la estimulación a baja frecuencia de la corteza piriforme central suprimió significativamente la progresión de los estadios del *kindling* y el número de crisis, y redujo la duración de las posdescargas en ratas que ya habían estimuladas con *kindling* en la amígdala. Además, el efecto supresivo de la estimulación no desapareció cuando la estimulación fue suspendida, y persistió al menos diez días [75]. Estos resultados fueron reproducidos un año después por el grupo de Zhu-Ge et al en animales que ya habían recibido el *kindling* completo. La estimulación de la corteza piriforme ipsilateral disminuyó la incidencia y la duración de crisis generalizadas, acortó la duración de las posdescargas e incrementó las diferencias de la intensidad de corriente entre el umbral de las posdescargas y el de las crisis. La estimulación en el lado contralateral no tuvo un efecto apreciable [76]. Resultados similares fueron aportados por el grupo de Ghorbani en el mismo año [77].

Núcleo caudado (NC)

Hay estudios realizados en animales desde los sesenta hasta los ochenta en esta diana cerebral. Posteriormente, se comenzaron a realizar los primeros ensayos en humanos.

Los primeros estudios mostraron que la estimulación del núcleo caudado, inmediatamente tras la estimulación del hipocampo en ratas, prolongó las posdescargas, mientras que la estimulación durante o precediendo inmediatamente el estímulo hipocámpal no tuvo efecto [78]. En contraste con estos efectos negativos, otros estudios posteriores mostraron supresión de la actividad paroxística focal en el área temporal de un modelo de epilepsia en gatos [79]. Mutani y Fariello también observaron que la excitabilidad disminuía en los focos epileptogénicos rinoencefálicos inducidos por cobalto [19].

Oakley y Ojemann, con estimulación crónica continua a 100 Hz, 1-4 mA y 1 ms, en el núcleo caudado del mono, vieron una reducción en la frecuencia de las crisis focales motoras inducidas por crema de albúmina. No se produjo el mismo efecto con ciclos de estimulación alternante o lesiones. Cuando cesó la estimulación, se produjo un aumento de la frecuencia de las crisis, y la estimulación intermitente causó un estado epiléptico en dos de los seis mo-

nos. El estado se interrumpió cuando se desactivó el estimulador [80].

En un estudio comparativo de Amato et al, el NC fue la diana menos efectiva en animales con crisis inducidas, comparándolo con la SN compacta y el núcleo entopeduncular [81]. Psatta, mediante estimulación de circuito cerrado del núcleo caudado de gatos, en respuesta a las puntas interictales de los focos epilépticos, obtuvo de forma inmediata una depresión de las puntas, que se mantuvo estable y persistió con muy poca corriente de refuerzo en un esquema de estimulación diario. No hubo efectos similares por estimulación al azar del NC o por estimulación de otras estructuras subcorticales como el tálamo, la formación reticular mesencefálica o el hipotálamo [82].

Estudios en humanos

Chkhenkeli et al estudiaron el efecto de la estimulación de la cabeza del núcleo caudado en 54 pacientes con epilepsia intratable [69,83,84]. Se implantó neuroestimulador en 38, de los cuales 16 fueron seguidos hasta 1,5 años (media: 1,2 años). La estimulación de alta frecuencia de las partes ventrales y dorsales de la cabeza del caudado produjo puntas epileptiformes en el EEG del NC y en las estructuras cerebrales rinoencefálicas. La estimulación a baja frecuencia de la parte ventral del NC disminuyó las descargas epilépticas subclínicas y redujo la frecuencia de las crisis generalizadas. Las descargas amigdalohipocámpales, las puntas interictales y la generalización de crisis disminuyeron significativamente. Este efecto se obtuvo con estimulación en la misma localización que provocó las descargas epilépticas con la estimulación de alta frecuencia. A diferencia de otras dianas efectivas en el tratamiento de la epilepsia, el NC, hasta ahora, es el único sitio en el que la estimulación a baja frecuencia parece preferible y en el que la estimulación a alta frecuencia es activadora. La estimulación a frecuencia más baja de 4 Hz no mostró ningún efecto en la actividad interictal o rinoencefálica. La estimulación unilateral del NC tuvo un efecto supresivo no sólo de la actividad ipsilateral interictal y de las descargas epilépticas, sino también de las descargas focales contralaterales y de las descargas generalizadas de las estructuras del lóbulo temporal contralateral al NC estimulado. Las crisis fueron eliminadas en 26 de 54 pacientes (48%), se observaron mejorías significativas en 23 de 54 pacientes (43%), y ningún cambio en 5 de los 54 (9%). El período por el que la actividad interictal epiléptica permaneció suprimida sobrepasó al de la estimulación [69].

Núcleo del tracto solitario (NTS)

Recibe proyecciones aferentes del nervio vago y tiene eferentes al giro cingulado, así como a regiones dentro del tronco del encéfalo [8]. Parece que la efectividad de la estimulación del nervio vago para la epilepsia intratable pudiera ser mediada por la implicación de este núcleo, por lo que podría tener un papel como diana terapéutica de la ECP para el tratamiento de las crisis epilépticas.

No ha habido hasta la fecha más que un estudio en animales de experimentación con esta diana, y ningún ensayo en humanos. El estudio en animales fue realizado por Magdaleno-Madrigal et al, en 2002, quienes analizaron el efecto de la estimulación eléctrica en esta diana en el desarrollo del *kindling* en la amígdala en gatos. Para ello implantaron electrodos en el núcleo basolateral de ambas amígdalas de nueve gatos adultos, en ambos cuerpos geniculados, en el NTS izquierdo y en ambas cortezas prefrontales. La estimulación para la adquisición del *kindling* se realizó cada 24 h. En diferentes días, la estimulación del NTS se suspendió y la adquisición del *kindling* continuó hasta que se alcanzó el estadio VI. Se observaron cambios en el comportamiento producidos por la estimulación del NTS, como parpadeo, períodos de inmovilidad, chupeteo y deglución. Los animales con estimulación simultánea del NTS y del *kindling* no alcanzaron el estadio VI, quedando en los estadios I-III. El estadio VI se alcanzó una vez que la estimulación en el NST fue suspendida. La amplitud, duración y propagación de las posdescargas no desarrollaron una evolución progresiva durante la estimulación del NTS. Los autores concluyeron que la estimulación del NTS interfiere con el desarrollo de la evolución convulsiva y de la generalización secundaria, y que este retraso puede deberse a la activación del *locus coeruleus* (LC) y algunas áreas de la formación reticular [85].

Locus coeruleus

Su principal neurotransmisor es la norepinefrina, que es conocida por elevar el umbral de las crisis. El principal problema es que el LC es pequeño, haciendo que la estimulación en animales sea muy difícil. La investigación en este núcleo se encuentra en un estado muy inicial [8]. Hay que destacar los estudios de Neuman [86] y de Finch et al [87].

El grupo de Finch registró la actividad hipocámpal en 285 neuronas en el LC de gatos de experimentación, que estaban recibiendo estimulación en el LC. La respuesta predominante de las neuronas hipocámpales tras la estimulación fue la inhibición,

especialmente ante trenes de pulsos, que fueron más efectivos que los pulsos sencillos [87]. Neuman experimentó en el modelo de epilepsia focal inducida con penicilina en la corteza cerebral en rata. Demostró que la estimulación del LC suprimió la actividad epileptiforme. La depleción de monoaminas con reserpina bloqueó este efecto, pero no la depleción de serotonina ni la administración de metisergida. Esto es consistente con un mecanismo de antagonismo de los receptores α , pero no de los de dopamina. El prazosín, un antagonista α_1 selectivo, en dosis bajas, bloqueó el efecto antiepiléptico, mientras que la yohimbina, un antagonista α_2 , la incrementó. Por lo tanto, los autores concluyeron que la estimulación del LC produjo norepinefrina, la cual, a su vez, suprimió la actividad focal epileptiforme por una acción mediada por un adrenorreceptor α_1 [86].

El primer ensayo humano con estimulación en el LC en pacientes fue conducido por Feinstein et al en 1989. Se aplicó estimulación a 50-100 Hz en el LC de dos pacientes con epilepsia intratable (uno con crisis tonicoclónicas generalizadas y el otro con crisis de tipo psicomotor), y, subsecuentemente, se observó una disminución en la incidencia y gravedad de las crisis. El paciente con crisis tipo *grand mal* tuvo un 75% de disminución en la frecuencia de crisis, y el otro observó un alargamiento de las auras previas a las crisis, de las cuales un mayor número terminaron sin crisis [88].

Cuerpos mamilares

Estudios electrofisiológicos [89] han descrito las características electroencefalográficas de los cuerpos mamilares y el tracto mamilotalámico. Estos estudios sugieren que pudieran ser posibles dianas en el tratamiento de la epilepsia refractaria.

Duprez et al realizaron un estudio piloto preliminar, con el objetivo de evaluar la seguridad de la implantación bilateral de electrodos de la ECP en los cuerpos mamilares de tres pacientes con epilepsia, mostrando que el procedimiento fue seguro y no se asociaba a déficits de memoria. En su centro, se está realizando un ensayo clínico destinado al tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria con estimulación en este emplazamiento [90].

Otros

La ECP se ha propuesto también como el tratamiento de los hamartomas hipotalámicos. En 2001, Benabid et al implantaron tres electrodos cuadrpolares en la lesión de una paciente con crisis gelás-

ticas. Aunque la estimulación indujo supresión de las crisis, se asoció con efectos secundarios, incluidos destellos de luz y disrupción del ciclo menstrual. Cuando la estimulación fue discontinuada, los efectos secundarios desaparecieron, pero las crisis recurrieron [91].

Efectos adversos

En las dianas específicas identificadas como tratamiento de la epilepsia, los efectos secundarios derivados de la cirugía y estimulación no han variado de los observados para otras patologías, como los movimientos anormales. Los ensayos que llevaron a cabo evaluaciones neuropsicológicas tampoco pusieron de manifiesto efectos adversos o deterioro cognitivo. La incidencia de efectos secundarios relacionados con los dispositivos ha sido similar a la publicada para otras enfermedades.

Conclusiones

La estimulación cerebral para el tratamiento de la epilepsia en dianas extratálámicas se encuentra aún en una fase preliminar. La escasez de estudios controlados impide establecer conclusiones sobre su eficacia. Los estudios en modelos animales han dado resultados controvertidos, y en algunos casos esperanzadores, en la neuromodulación en estructuras extratálámicas para la epilepsia. La estimulación de la corteza cerebral, el núcleo subtalámico, el hipocampo, el núcleo caudado y la sustancia negra puede ser objeto de estudios futuros que confirmen su utilidad. La consecución de modelos animales más adecuados y de mejores diseños de investigación puede ser útil para conseguir resultados más uniformes en la evaluación de las dianas.

Bibliografía

1. Figueiras-Méndez R, Magariños-Ascone C, Regidor I, Del Álamo-De Pedro M, Cabanes-Martínez L, Gómez-Galán M. Estimulación cerebral profunda: 12 años de experiencia y 250 pacientes intervenidos con un seguimiento de más de un año. *Rev Neurol* 2009; 49: 511-6.
2. Seijo-Fernández F, Seijo-Zaza E, Saiz-Ayala A, Santamarta-Liébaña E, Álvarez-Vega MA, Lozano-Aragoneses B. Revisión de la diana para la estimulación cerebral profunda de la cefalea en racimos crónica. *Rev Neurol* 2011; 52: 366-70.
3. Salvador-Aguilar C. Estimulación cerebral profunda: ventajas. *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 1): S39-40.
4. Valdeoriola F. Estimulación cerebral profunda: inconvenientes. *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 1): S41-3.
5. Torres CV, Pastor J, Navarrete EG, Sola RG. Estimulación cerebral profunda talámica para la epilepsia resistente. *Rev Neurol* 2011; 53: 99-106.
6. Hamani C, Andrade D, Hodaie M, Wennberg R, Lozano A. Deep brain stimulation for the treatment of epilepsy. *Int J Neural Syst* 2009; 19: 213-26.
7. Krauss GL, Koubeissi MZ. Cerebellar and thalamic stimulation treatment for epilepsy. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 347-56.
8. Wyckhuys T, Geerts PJ, Raedt R, Vonck K, Wadman W, Boon P. Deep brain stimulation for epilepsy: knowledge gained from experimental animal models. *Acta Neurol Belg* 2009; 109: 63-80.
9. Babb TL, Mitchell AG Jr, Crandall PH. Fastigiobulbar and dentothalamic influences on hippocampal cobalt epilepsy in the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974; 36: 141-54.
10. Hemmy DC, Larson SJ, Sances A Jr, Millar EA. The effect of cerebellar stimulation on focal seizure activity and spasticity in monkeys. *J Neurosurg* 1977; 46: 648-53.
11. Hutton JT, Frost JD Jr, Foster J. The influence of the cerebellum in cat penicillin epilepsy. *Epilepsia* 1972; 13: 401-8.
12. Reimer GR, Grimm RJ, Dow RS. Effects of cerebellar stimulation on cobalt-induced epilepsy in the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1967; 23: 456-62.
13. Hablitz JJ, McSherry JW, Kellaway P. Cortical seizures following cerebellar stimulation in primates. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 38: 423-6.
14. Hablitz JJ. Intramuscular penicillin epilepsy in the cat: effects of chronic cerebellar stimulation. *Exp Neurol* 1976; 50: 505-14.
15. Myers RR, Burchiel KJ, Stockard JJ, Bickford RG. Effects of acute and chronic paleocerebellar stimulation on experimental models of epilepsy in the cat: studies with enflurane, pentyl-enetetrazol, penicillin, and chloralose. *Epilepsia* 1975; 16: 257-67.
16. Lockard JS, Ojemann GA, Congdon WC, DuCharme LL. Cerebellar stimulation in alumina-gel monkey model: inverse relationship between clinical seizures and EEG interictal bursts. *Epilepsia* 1979; 20: 223-34.
17. Strain GM, Van Meter WG, Brockman WH. Elevation of seizure thresholds: a comparison of cerebellar stimulation, phenobarbital, and diphenylhydantoin. *Epilepsia* 1978; 19: 493-504.
18. Strain GM, Babb TL, Soper HV, Perryman KM, Lieb JP, Crandall PH. Effects of chronic cerebellar stimulation on chronic limbic seizures in monkeys. *Epilepsia* 1979; 20: 651-64.
19. Mutani R, Fariello R. Effect of low frequency caudate stimulation on the EEG of epileptic neocortex. *Brain Res* 1969; 14: 749-53.
20. Maiti A, Snider RS. Cerebellar control of basal forebrain seizures: amygdala and hippocampus. *Epilepsia* 1975; 16: 521-33.
21. Rubio C, Custodio V, Juárez F, Paz C. Stimulation of the superior cerebellar peduncle during the development of amygdaloid kindling in rats. *Brain Res* 2004; 1010: 151-5.
22. Bantli H, Bloedel JR, Anderson G, McRoberts R, Sandberg E. Effects of stimulating the cerebellar surface on the activity in penicillin foci. *J Neurosurg* 1978; 48: 69-84.
23. Godlevskii LS, Stepanenko KI, Lobasyuk BA, Sarakhan EV, Bobkova LM. The effects of electrical stimulation of the paleocerebellar cortex on penicillin-induced convulsive activity in rats. *Neurosci Behav Physiol* 2004; 34: 797-802.
24. 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.
25. Hamani C, Hodaie M, Chiang J, del Campo M, Andrade DM, Sherman D, et al. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus: effects of electrical stimulation on pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. *Epilepsy Res* 2008; 78: 117-23.
26. Davis R, Emmonds SE. Cerebellar stimulation for seizure control: 17-year study. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 58: 200-8.
27. Bidzinski J, Bacía T, Ostrowski K, Czarkwiani L. Effect of cerebellar cortical electrostimulation on the frequency of epileptic seizures in severe forms of epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 1981; 15: 605-9.
28. 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.

29. 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.
30. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F, Velasco M, Velasco AL, Márquez I, et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 1071-81.
31. 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.
32. Weiss SR, Eidsath A, Li XL, Heynen T, Post RM. Quenching revisited: low level direct current inhibits amygdala-kindled seizures. *Exp Neurol* 1998; 154: 185-92.
33. 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.
34. Velisek L, Veliskova J, Stanton PK. Low-frequency stimulation of the kindling focus delays basolateral amygdala kindling in immature rats. *Neurosci Lett* 2002; 326: 61-3.
35. López-Meraz ML, Neri-Bazan L, Rocha L. Low frequency stimulation modifies receptor binding in rat brain. *Epilepsy Res* 2004; 59: 95-105.
36. Goodman JH, Berger RE, Tcheng TK. Preemptive low-frequency stimulation decreases the incidence of amygdala-kindled seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 1-7.
37. Mohammad-Zadeh M, Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y, Javan M, Ghorbani P, Sadegh M, et al. Effect of low frequency stimulation of perforant path on kindling rate and synaptic transmission in the dentate gyrus during kindling acquisition in rats. *Epilepsy Res* 2007; 75: 154-61.
38. Wyckhuys T, De Smedt T, Claeys P, Raedt R, Waterschoot L, Vonck K, et al. High frequency deep brain stimulation in the hippocampus modifies seizure characteristics in kindled rats. *Epilepsia* 2007; 48: 1543-50.
39. Wyckhuys T, Raedt R, Vonck K, Wadman W, Boon P. Comparison of hippocampal deep brain stimulation with high (130 Hz) and low frequency (5 Hz) on afterdischarges in kindled rats. *Epilepsy Res* 2010; 88: 239-46.
40. 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 (Suppl 5): S81-5.
41. Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Boleaga B, Jiménez F, Brito F, et al. Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities. *Epilepsia* 2000; 41: 158-69.
42. Velasco M, Velasco F, Velasco AL. Centromedian-thalamic and hippocampal electrical stimulation for the control of intractable epileptic seizures. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 495-513.
43. Vonck K, Boon P, Achten E, De Reuck J, Caemaert J. Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 52: 556-65.
44. Vonck K, Boon P, Goossens L, Dedeurwaerdere S, Claeys P, Gossiaux F, et al. Neurostimulation for refractory epilepsy. *Acta Neurol Belg* 2003; 103: 213-7.
45. Osorio I, Frei MG, Sunderam S, Giftakis J, Bhavaraju NC, Schaffner SF, et al. Automated seizure abatement in humans using electrical stimulation. *Ann Neurol* 2005; 57: 258-68.
46. Pollo C, Villemure JG. Rationale, mechanisms of efficacy, anatomical targets and future prospects of electrical deep brain stimulation for epilepsy. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 311-20.
47. Boon P, Vonck K, De Herdt V, Van Dycke A, Goethals M, Goossens L, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1551-60.
48. Boex C, Vulliamoz S, Spinelli L, Pollo C, Seeck M. High and low frequency electrical stimulation in non-lesional temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2007; 16: 664-9.
49. Téllez-Zenteno JF, Parrent A, Kubu CS, Wiebe S. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1490-4.
50. Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Jiménez F, Carrillo-Ruiz JD, Castro G. The role of neuromodulation of the hippocampus in the treatment of intractable complex partial seizures of the temporal lobe. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 329-32.
51. Morimoto K GG. The substantia nigra is an important site for the containment of seizure generalization in the kindling model of epilepsy. *Epilepsia* 1987; 28: 1-10.
52. Shi LH, Luo F, Woodward D, Chang JY. Deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata exerts long lasting suppression of amygdala-kindled seizures. *Brain Res* 2006; 1090: 202-7.
53. Velisek L, Veliskova J, Moshe SL. Electrical stimulation of substantia nigra pars reticulata is anticonvulsant in adult and young male rats. *Exp Neurol* 2002; 173: 145-52.
54. Feddersen B, 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.
55. Vercueil L, Benazzouz A, Deransart C, Bressand K, Marescaux C, Depaulis A, 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.
56. 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.
57. Usui N, Maesawa S, Kajita Y, Endo O, Takebayashi S, Yoshida J. Suppression of secondary generalization of limbic seizures by stimulation of subthalamic nucleus in rats. *J Neurosurg* 2005; 102: 1122-9.
58. 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: 1385-92.
59. 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; (Suppl 3): S83-93.
60. Dinner DS, Neme S, Nair D, Montgomery EB Jr, Baker KB, Rezai A, et al. EEG and evoked potential recording from the subthalamic nucleus for deep brain stimulation of intractable epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1391-402.
61. Lodenkemper T, Pan A, Neme S, Baker KB, Rezai AR, Dinner DS, et al. Deep brain stimulation in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 514-32.
62. Handforth A, DeSalles AA, Kralh SE. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1239-41.
63. Shon YM, Lee KJ, Kim HJ, Chung YA, Ahn KJ, Kim YI, et al. Effect of chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for frontal lobe epilepsy: subtraction SPECT analysis. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83: 84-90.
64. Vesper J, Steinhoff B, Rona S, Wille C, Bilic S, Nikkhah G, et al. Chronic high-frequency deep brain stimulation of the STN/SNr for progressive myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1984-9.
65. Lesser RP, Kim SH, Beyderman L, Miglioretti DL, Webber WR, Bare M, et al. Brief bursts of pulse stimulation terminate afterdischarges caused by cortical stimulation. *Neurology* 1999; 53: 2073-81.
66. Motamedi GK, Lesser RP, Miglioretti DL, Mizuno-Matsumoto Y, Gordon B, Webber WR, et al. Optimizing parameters for terminating cortical afterdischarges with pulse stimulation. *Epilepsia* 2002; 43: 836-46.
67. 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.
68. 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: 1291-9.

69. 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: 318-29.
70. 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: 520-7.
71. Kossoff EH, Ritzl EK, Politsky JM, Murro AM, Smith JR, Duckrow RB, et al. Effect of an external responsive neurostimulator on seizures and electrographic discharges during subdural electrode monitoring. *Epilepsia* 2004; 45: 1560-7.
72. Fountas KN, Smith JR. A novel closed-loop stimulation system in the control of focal, medically refractory epilepsy. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 357-62.
73. Sun FT, Morrell MJ, Wharen RE Jr. Responsive cortical stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 68-74.
74. Löscher W, Ebert U, Wahnschaffe U, Rundfeldt C. Susceptibility of different cell layers of the anterior and posterior part of the piriform cortex to electrical stimulation and kindling: comparison with the basolateral amygdala and 'area tempestas'. *Neuroscience* 1995; 66: 265-76.
75. Yang LX, Jin CL, Zhu-Ge ZB, Wang S, Wei EQ, Bruce IC, et al. Unilateral low-frequency stimulation of central piriform cortex delays seizure development induced by amygdaloid kindling in rats. *Neuroscience* 2006; 138: 1089-96.
76. Zhu-Ge ZB, Zhu YY, Wu DC, Wang S, Liu LY, Hu WW, et al. Unilateral low-frequency stimulation of central piriform cortex inhibits amygdaloid-kindled seizures in Sprague-Dawley rats. *Neuroscience* 2007; 146: 901-6.
77. 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: 162-6.
78. Costin A, Gutman J, Bergmann F. Relationship between caudate nucleus and dorsal hippocampus in the rabbit. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1963; 15: 997-1005.
79. La Grutta V, Amato G, Zagami MT. The control of amygdaloid and temporal paroxysmal activity by the caudate nucleus. *Experientia* 1971; 27: 278-9.
80. Oakley JC, Ojemann GA. Effects of chronic stimulation of the caudate nucleus on a preexisting alumina seizure focus. *Exp Neurol* 1982; 75: 360-7.
81. Amato G, Crescimanno G, Sorbera F, La Grutta V. Relationship between the striatal system and amygdaloid paroxysmal activity. *Exp Neurol* 1982; 77: 492-504.
82. Psatta DM. Control of chronic experimental focal epilepsy by feedback caudatum stimulations. *Epilepsia* 1983; 24: 444-54.
83. 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.
84. Sramka M, Chkhenkeli SA. Clinical experience in intra-operational determination of brain inhibitory structures and application of implanted neurostimulators in epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990; 54-55: 56-9.
85. Magdaleno-Madrigal VM, Valdés-Cruz A, Martínez-Vargas D, Martínez A, Almazán S, Fernández-Mas R, et al. Effect of electrical stimulation of the nucleus of the solitary tract on the development of electrical amygdaloid kindling in the cat. *Epilepsia* 2002; 43: 964-9.
86. Neuman RS. Suppression of penicillin-induced focal epileptiform activity by locus ceruleus stimulation: mediation by an alpha 1-adrenoceptor. *Epilepsia* 1986; 27: 359-66.
87. Finch DM, Feld RE, Babb TL. Effects of mesencephalic and pontine electrical stimulation on hippocampal neuronal activity in drug-free cat. *Exp Neurol* 1978; 61: 318-36.
88. Feinstein B, Gleason CA, Libet B. Stimulation of locus coeruleus in man. Preliminary trials for spasticity and epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989; 52: 26-41.
89. Van Rijckevorsel K, Abu Serieh B, De Tourtchaninoff M, Raftopoulos C. Deep EEG recordings of the mammillary body in epilepsy patients. *Epilepsia* 2005; 46: 781-5.
90. Duprez TP, Serieh BA, Raftopoulos C. Absence of memory dysfunction after bilateral mammillary body and mammillothalamic tract electrode implantation: preliminary experience in three patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 195-7; author reply 197-8.
91. Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A, Vercueil L, Fraix V, Chabardes S, et al. Deep brain stimulation of the corpus luyi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson's disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy. *J Neurol* 2001; 248 (Suppl 3): S37-47.

Deep brain stimulation for refractory epilepsy: extrathalamic targets

Summary. Epilepsy is a neurological disorder that affects 1-2% of the population. The majority of epileptic patients achieve a good seizure control with the current available treatments. However, there is a subgroup of patients that remain severely disable despite the variety of anti-epileptic drugs, the possibility of surgery for resection of the epileptogenic foci in selected patients, and vagal nerve stimulation; various lines of research are being carried out to look for new treatment alternatives. Deep brain stimulation (DBS) of the thalamus has emerged as a therapeutic alternative for patients who remain incapacitated; the efficacy of this new therapy is subject of several studies, and its effectiveness and safety has not been established yet. There are other targets for deep brain stimulation that may be useful for drug-resistant epilepsy. Experiments with animal models and preliminary human studies have shown encouraging results with DBS on cerebellum, subthalamic nucleus, substantia nigra, hippocampus and cerebral cortex, among others. The purpose of this review is to revisit the studies that have been carried out on these brain nuclei, as targets for DBS for drug-resistant epilepsy. Studies have shown varying degrees of effectiveness, and there is a need for controlled trials to draw any definite conclusions.

Key words. Caudate nucleus. Cerebellar stimulation. Deep brain stimulation. Epilepsy. Kindling. Subthalamic nucleus.