

視床下核高頻度電気刺激の抗てんかん  
作用機序に関する基礎研究

課題番号：16591425

平成16～17年度科学研究費補助金（基盤研究(C)(2)）  
研究実績報告書

平成18年3月

研究代表者 橋 詰 清 隆  
(旭川医科大学・医学部・講師)

## はしがき

平成 09～10 年度科学研究費補助金（基盤研究 C：課題番号 09771022）「カイン酸てんかんモデルの二次性全般化発作に及ぼす脳梁離断術の影響」の研究代表者、平成 15 年度科学研究費補助金（基盤研究 B2：課題番号：15390427）「大脳基底核がてんかんに及ぼす影響についての基礎的研究」の研究分担者として、てんかんの外科治療に関する基礎的な研究を進めておりました。脳深部電気刺激療法は、てんかんの新しい外科治療法として注目されておりますが、その作用機序についてはまだまだ不明な点が多く残っており、本研究ではいくつかの新しい知見が得られたと考えています。平成 16～17 年度科学研究費補助金（基盤研究 C2）「視床下核高頻度電気刺激の抗てんかん作用機序に関する基礎研究」の研究期間が終了し、ここに研究成果をまとめて報告いたします。

## 研究組織

研究代表者： 橋詰清隆（旭川医科大学医学部 脳神経外科学講座 講師）  
研究分担者： 田中達也（旭川医科大学医学部 脳神経外科学講座 教授）  
津田宏重（旭川医科大学医学部 脳神経外科学講座 助手）  
竹林誠治（旭川医科大学医学部 脳神経外科学講座 助手）

## 交付決定額（配分額）

	直接経費	間接経費	合計
平成 16 年度	2,700		2,700
平成 17 年度	1,000		1,000
総計	3,700		3,700

（金額単位：千円）

## 研究発表

### (1) 学会誌等

1. 橋詰清隆, 田中達也. てんかんの診断と外科治療における3D画像. 日本臨牀 62(4): 723-732, 2004.
2. Tanaka T, Tsuda H, Matsuo A, Hashizume K, Sakurai J, Hozozuka A, Nakai H. Deep brain stimulation in kainic acid-induced focal seizures. *Epilepsia* 45 (suppl.3): 117, 2004.
3. Shuke N, Hashizume K, Kiriya K, Okizaki A, Yamamoto W, Zhao C, Nakai H, Tanaka T, Aburano T. Correct localization of epileptogenic focus with I-123 iomazenil cerebral benzodiazepine receptor imaging: a case report of temporal lobe epilepsy with discordant ictal cerebral blood flow SPECT. *Annals of Nuclear Medicine* 18(6): 541-545, 2004.
4. Tanaka T, Tsuda H, Hashizume K. Epileptogenicity in the experimental model of focal cortical dysplasia: cross-link between clinical and experimental patho-physiology. *Journal of Brain Science* 30: 53, 2004.
5. Urino T, Hori T, Kato K, Yoshida A, Hashizume K, Tanaka T. Effect of continuous electrical focus stimulation to the amygdala in a model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 45 (suppl.8): 77, 2004.
6. Yoshida K, Hashizume K, Tanaka T. Neurogenesis in hippocampus of kainic acid-induced seizures. *Epilepsia* 45 (suppl.8): 78, 2004.
7. Kato K, Urino T, Hori T, Tsuda H, Yoshida K, Hashizume K, Tanaka T. Electrophysiological and behavioral features of mediodorsal nucleus of thalamus seizures induced by kainic acid injection in rats. *Epilepsia* 45 (suppl.8): 79, 2004.
8. Tsuda T, Hashizume K, Sawamura A, Yoshida K, Tanaka T. An experimental model of focal cortical dysplasia: KA injection in neonatal rat. *Epilepsia* 45 (suppl.8): 79, 2004.
9. Hashizume K, Tsuda H, Kato K, Yoshida K, Tanaka T. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus suppresses kainic acid-induced neocortical seizure. *Epilepsia* 45 (suppl 8): 79, 2004.
10. Tanaka T, Hashizume K, Tsuda H, Sakurai J, Wada H, Hozozuka A, Nakai H. Experimental callosotomy: Electrophysiological and Metabolic approach. *Epilepsia* 45 (suppl.7): 340, 2004.
11. Hashizume K, Tanaka T. Antiepileptic effect of chemical suppression of the subthalamus. *Epilepsia* 45 (suppl.7) : 19, 2004.

12. Tanaka T, Tsuda H, Matsuo A, Hashizume K, Sakurai j, Hodozuka A, Nakai H. Deep brain stimulation in kainic acid-induced focal seizure. 6th European Congress on Epileptology 45 (suppl.3): 117, 2004.
13. Hashizume K, Tsuda H, Hodozuka A, Tanaka T. Clinical and experimental studies of epilepsy associated with focal cortical dysplasia Psychiatry and Clinical Neurosciences 58: S26-29, 2004.
14. Tanaka T, Tsuda H, Hashizume K, Sakurai J, Hodozuka A, Nakai H, Clinical application of experimental cortical dysplasia in rats. Journal of Child Neurology 20: 351-356, 2005.
15. Takebayashi S, Tanaka T, Hashizume K, Hodozuka A. The effect of lesioning or electrical stimulation upon experimental models of epilepsy. Journal of Brain Science 42: 31, 2005.

## (2) 口頭発表

1. 橋詰清隆, 松尾厚子, 津田宏重, 田中達也. 側頭葉外てんかんに対する視床下核電気刺激法 (シンポジウム 4), 第 27 回日本てんかん外科学会, 奈良, 2004 年 04 月 21 日.
2. Tanaka T, Tsuda H, Matsuo A, Hashizume K, Sakurai J, Hodozuka A, Nakai H. Deep brain stimulation in kainic acid-induced focal seizures. The 6th European Congress on Epileptology, Vienna, 2004 年 05 月 31 日.
3. 田中達也, 津田宏重, 橋詰清隆. 大脳皮質形成異常モデルのてんかん原性について. 第 31 回日本脳科学会, 宮崎, 2004 年 06 月 11 日.
4. 橋詰清隆, 津田宏重, 田中達也. 側頭葉てんかんの術中皮質脳波の意義. 第 57 回北海道てんかん懇話会, 札幌, 2004 年 09 月 18 日.
5. Hashizume K, Tanaka T. Antiepileptic effect of chemical suppression of the subthalamus. Annual Meeting of the American Epilepsy Society, New Orleans, 2004 年 12 月 06 日.
6. Tanaka T, Hashizume K, Tsuda H, Sakurai J, Wada H, Hodozuka A, Nakai H. Experimental callosotomy: Electrophysiological and Metabolic approach. Annual Meeting of the American Epilepsy Society, New Orleans, 2004 年 12 月 06 日.
7. 竹林誠治, 橋詰清隆, 津田宏重, 内田和希, 窪田貴倫, 田中達也. 切除標本に皮質形成異常を認めたてんかん発症の海綿状血管腫. 第 58 回北海道てんかん懇話会, 札幌, 2005 年 02 月 19 日.
8. 田中達也, 橋詰清隆. てんかん焦点の脳機能画像—基礎からのアプローチ—. 第 28 回日本脳神経 CI 学会総会ランチョンセミナー, 高松, 2005 年 03 月 19 日.
9. 橋詰清隆. 側頭葉てんかんの術中脳波 (シンポジウム 6). 第 34 回日本臨床神経生理学会, 東京, 2004 年 11 月 17 日.
10. 竹林誠治, 橋詰清隆, 田中達也. カイニン酸誘発重積発作に対する視床前核電気刺激による抑制効果. 第 32 回日本脳科学会, 千葉, 2005 年 06 月 03 日.
11. Tanaka T, Hodozuka A, Hashizume K, Takebayashi S, Kunimoto M. Surgical anatomy of the temporal lobe. 13th World Congress of Neurological Surgery, Marrakesh, 2005 年 06 月 24 日.
12. 橋詰清隆. カイニン酸誘発てんかんモデルとてんかん外科治療. 第 28 回日本神経科学大会, 横浜, 2005 年 7 月 26 日.
13. Takebayashi S, Tanaka T, Hashizume K. Effect of electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for kainic acid-induced focal cortical seizure status in rats. 26th International Epilepsy Congress,



France, 2005年08月28日.

14. Hashizume K, Takebayashi S, Matsuo A, Tsuda H, Tanaka T. Antiepileptic mechanism of electrical stimulation of the subthalamic nucleus. 1st Congress of International Society of Reconstructive Neurosurgery, Korea, 2005年09月01日.
15. 竹林誠治, 橋詰清隆, 田中達也. 視床前核の高頻度電気刺激のてんかん発作抑制効果  
第59回北海道てんかん懇話会, 札幌, 2005年10月01日.
16. 竹林誠治, 橋詰清隆, 田中達也. ラットカイニン酸誘発重積発作に対する視床前核電気刺激及び微小病変による抑制効果. 第39回日本てんかん学会, 旭川, 2005年10月13日.
17. 竹林誠治, 橋詰清隆, 田中達也. 視床前核高頻度電気刺激及び微小病変による抗てんかん作用: ラットカイニン酸誘発辺縁系てんかんモデルにおける検討. 第14回海馬と高次脳機能学会, 山形, 2005年10月22日.
18. 竹林誠治, 橋詰清隆, 田中達也. 視床前核高頻度電気刺激及び微小病変による抗てんかん作用: ラットカイニン酸誘発辺縁系てんかんモデルにおける検討. 第35回日本臨床神経生理学会, 福岡, 2005年11月30日.
19. 橋詰清隆, 竹林誠治, 津田宏重, 宮内厚子, 田中達也. てんかんに対する脳深部電気刺激療法とその発作抑制メカニズム (シンポジウム). 第29回日本てんかん外科学会, さいたま, 2006年01月19日.
20. Tanaka T, Hodozuka A, Hashizume K, Takebayashi S, Tsuda H, Kunimoto M. Epilepsy surgery for the focal cortical dysplasia: Clinical and experimental approaches. Joint Neurosurgical Convention 2006, Hawaii, 2006年01月23日.
21. Hodozuka A, Hashizume K, Kunimoto M, Tanaka T. Focal cortical dysplasia - pathophysiological approach -. 6<sup>th</sup> Asian Conference of Neurological Surgeons, Mumbai, 2006年1月28日.
22. 竹林誠治, 橋詰清隆, 田中達也. 視床前核高頻度電気刺激及び微小病変による抗てんかん作用: 脳糖代謝画像解析を用いた検討. 第29回日本脳神経C I学会総会, 東京, 2006年01月27日.
23. 橋詰清隆, 竹林誠治, 津田宏重, 菊地 統, 窪田貴倫, 田中達也. <sup>123</sup>I-iomazenil SPECT が有用であったてんかん外科症例, 第60回北海道てんかん懇話会, 札幌, 2006年02月25日.
24. 竹林誠治, 橋詰清隆, 田中達也. 視床前核高頻度電気刺激の抗てんかん作用: 局所脳糖代謝の変化. 第60回北海道てんかん懇話会, 札幌, 2006年02月25日.

### (3) 出版物

1. Tanaka T, Hashizume K, Matsuo A, Urino T, Tsuda H, Kato K, Hodozuka A, Nakai H. Focal stimulation versus deep brain stimulation. In: Deep Brain Stimulation and Epilepsy. Martin Dunitz, London, pp209-214, 2004.
2. 程塚 明, 橋詰清隆, 中井啓文, 田中達也. 難治性てんかん焦点部における血管異常の病理学的検討. In: 旭川てんかん外科研究 vol.III, ライフ・サイエンス, pp13-19, 2004.
3. 橋詰清隆, 津田宏重, 田中達也. てんかんのコンピュータ脳波解析と画像表示. In: 旭川てんかん外科研究 vol.III, ライフ・サイエンス, pp21-26, 2004.
4. 橋詰清隆, 田中達也. 脳深部刺激, In: 脳神経外科外科学大系 10: 定位・機能神経外科, 中山書店, pp409-412, 2005.

## 研究成果

### <研究の背景と目的>

てんかんと脳の電気刺激は古くから研究されており、1870年に Fritsch と Hitzig は、イヌを用いた研究で大脳皮質の電気刺激によってけいれんが誘発されることを初めて証明した。その後のてんかんの病態に関する実験および臨床研究からも、てんかんは脳の神経細胞の異常興奮とその伝播によって起こることは明らかであり、てんかんが脳に対する外部からの電気刺激に影響を受けることは容易に推測できる。このような外部からの電気刺激を電気刺激療法としててんかんの治療に応用するためには、脳のどの部位を、どのように電気刺激すればてんかん発作を抑制する効果が得られるのか基礎的な研究が必要である。

刺激を加える部位は、多くの動物実験の結果から尾状核、視床非特殊核（前腹側核、中心内側核）、視床下部後核、視床下核、青斑核、脳幹網様体、小脳などが、脳全体に広範な影響を及ぼすことが可能なことが示されている。

一方、1980年代の動物実験による研究結果から、全般発作を抑制するような脳内の発作抑制システムが示唆された。この発作抑制システムでは黒質網様部（SNr）が重要な役割を果たしており、てんかん発作の抑制効果は、抑制性（GABA 作動性）の黒質視蓋線維を抑制することによって上丘が脱抑制されることによると考えられている。SNr は線状体黒質線維によって「直接」および「間接」の入力を受けており、基底核からの情報を統合して出力する主要な役割を担っている。動物の SNr へ直接 GABA 作動性物質を注入するとてんかん発作が抑制されることから、この発作抑制システムの活性化には、黒質への主要な抑制性入力線維である線状体黒質線維の「直接路」の作用が強く示唆され、線状体から淡蒼球、視床下核（STN）を介する「間接路」は、SNr の神経細胞活動を変調しているだけであると考えられていた。しかし、最近の研究では、STN から SNr への glutamate 作動性の興奮性線維連絡の影響が注目されている。SNr へ glutamate 受容体ブロッカーを注入すると、SNr の活動が抑制される結果、動物の全般発作が抑制されるが、STN へ GABA 作動薬を注入しても STN から SNr への興奮性伝達が抑制される結果、同じように全般発作を抑制することが示された。淡蒼球外節へ GABA 拮抗薬を注入すると、ここから STN への抑制性連絡が亢進する結果、STN の活動が抑制され、発作は抑制される。このような STN のてんかん発作への影響が研究された中で、STN の電気刺激が SNr の活動へ及ぼす影響が研究された結果、STN の 50Hz 以上の高頻度刺激は SNr の自発放電を抑制することが示された。この結果を元に、Vercueil らは、動物モデルの欠神発作が STN の高頻度電気刺激によって抑制されることを報告した。このような STN 高頻度電気刺激の発作抑制効果は、キンドリングやその



他の動物モデルでの有効性も報告されたが、その効果はいずれも両側 STN 刺激でのみ認められ、一側だけの刺激は無効であった。

我々は、基底核—SNr の大脳皮質への影響は主に同側性であることから、STN 電気刺激に発作抑制効果があるならば、一側性の皮質焦点発作は同側のみの STN 電気刺激で抑制されるはずであると考え、ラットの側運動野にカイニン酸を微量注入した焦点てんかんモデルを用いた本研究を行った。

## <研究の方法>

ラットの側運動野にカイニン酸を微量注入した皮質焦点てんかんモデルを用いて、てんかん発作に対する視床下核の高頻度電気刺激術の発作抑制効果と機序について、(1) 部分てんかん発作モデルに対する焦点側のみの STN 高頻度電気刺激術の発作抑制効果、(2) STN 高頻度電気刺激術による脳糖代謝の変化、を明らかにするために研究を行った。

### (1) 焦点発作に対する STN 高頻度電気刺激術

Wistar 系雄性ラットを用いてハロセン吸入麻酔下で定位脳手術装置に固定し、左運動野にカイニン酸注入用カニューラを、左視床下核にテフロン被覆されたステンレス線 2 本 (1 本の直径は 0.2mm) からなる刺激用電極を留置した。両側運動野には脳波記録電極も留置し。手術の 7 日後に左運動野にカイニン酸  $2.0 \mu\text{g}/\mu\text{l}$  を注入し部分発作を誘発した。発作重積時に左視床下核の高頻度電気刺激を行い、ビデオ脳波同時記録装置で発作頻度を観察、記録した。刺激中と刺激休止中の発作頻度を発作行動と脳波変化から計測し比較した。電気刺激の条件は、パルス幅 : 0.1 msec、刺激頻度 : 130Hz または 500Hz とし、刺激強度は、カイニン酸注入前に個々の動物で試験刺激を行って運動誘発閾値を決定し、その 70%とした。

### (2) STN 高頻度電気刺激術による局所脳糖代謝の変化

カイニン酸注入用カニューラと刺激電極を留置後、7 日後に大腿動静脈にポリエチレンカニューラを留置し、ラットの後肢はギブスで固定した。麻酔覚醒後にカイニン酸を注入して発作を誘発し、90 分後に STN 高頻度電気刺激を開始した。刺激開始から 60 分後に大腿静脈から  $^{14}\text{C}$ -deoxyglucose (DG)  $25 \mu\text{Ci}$  を静注した。45 分間の経時的動脈採血後に断頭して脳を摘出し、すぐに凍結して厚さ  $20 \mu\text{m}$  の冠状断凍結切片を作成し、X 線フィルム上に並べて曝写して

autoradiogram を作成した。Sokoloff らの計算式に従って各 autoradiogram の関心領域の局所脳糖代謝を算出し、発作を誘発したのみで電気刺激を行っていない対照群と比較した。

### <研究の結果>

#### (1) 焦点発作に対する STN 高頻度電気刺激術

STN 高頻度電気刺激は、両側でも焦点側のみでも発作頻度を 50~60%に減少させ (図 1)、一側だけの電気刺激でも STN 高頻度電気刺激は同側の皮質焦点発作を抑制することが確認された。また、刺激頻度は 130Hz でも 500Hz でも効果に明らかな違いはみられなかった。

設定した刺激条件では、刺激中の動物に異常行動はみられず、刺激を中止すると発作は再び増加し、電気刺激の効果は可逆性であった。

#### (2) STN 高頻度電気刺激術による局所脳糖代謝の変化

STN 高頻度電気刺激を行った場合と行っていない対照群とで局所脳糖代謝を比較すると (表 1)、同側上丘、脚間核の糖代謝は対照群と比較して優位に亢進しており、同側の黒質の代謝亢進は逆に抑制された。視床にも糖代謝の変化が見られたが個体差が大きく、平均すると有意な差はなかった。

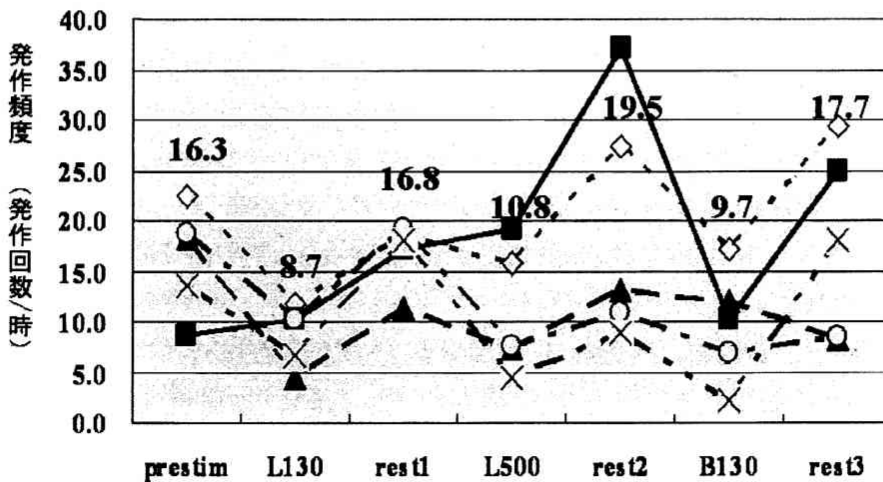


図1：視床下核高頻度電気刺激による発作頻度の変化

Prestim: 刺激開始前、rest1~3: 刺激休止、L130: 左視床下核を130Hzで刺激、L500: 左視床下核を500Hzで刺激、B130: 両側視床下核を130Hzで刺激

部位	視床下核電気刺激群		対照群	
	左側	右側	左側	右側
運動野皮質	3.59±0.87	2.20±1.06	4.54±1.22	2.77±1.01
尾状核	4.69±1.81	1.84±0.41	5.96±1.30	1.53±0.33
淡蒼球	1.69±0.27	1.33±0.17*	1.62±0.58	0.98±0.25
黒質	1.34±0.13	1.28±0.16*	1.52±0.24	1.01±0.25
脚間核	1.33±0.13**	1.34±0.13**	1.02±0.13	0.99±0.13
上丘	1.65±0.29*	1.68±0.16**	1.21±0.27	1.27±0.24

値：小脳のoptical densityを1とした場合の各部位の相対的optical density  
 \*P<0.05 \*\*P<0.01 (Mann-Whitney U-test)

表1：局所脳糖代謝の変化

### <考察>

視床下核 (STN) は、同側の運動野や基底核へ影響を及ぼし一側性の支配のため、一侧の皮質焦点発作は同側の STN 高頻度電気刺激術のみで抑制することができる可能性を推測して本研究を行ったが、期待通りの結果が得られた。さらに、このモデルで両側 STN 高頻度電気刺激術を行った場合でも、一侧の場合と比べて明らかに優れた発作抑制効果は見られなかったことも、STN の機能的影響が一側性であることを示している。したがって、一侧の STN 高頻度電気刺激術は一侧に切除できない焦点を有する部分てんかんにも有効な手段となる可能性が考えられ、また、全般てんかんの場合には両側 STN 高頻度電気刺激術が適応でき、部分てんかん、全般てんかんともに適応することが可能と思われた。このようなヒトへの応用を考える場合、STN 高頻度電気刺激術はすでにパーキンソン病に対する治療法として確立されており、安全性についても問題ないと思われるので、ヒトでの発作抑制効果を検証できれば、新しいてんかん治療法となりうると考えられた。

しかしながら、STN の高頻度電気刺激がどのような機序でてんかんを抑制するのかについては、未だに十分に解明されていない。本研究では、STN 高頻度電気刺激術のてんかん発作抑制機序を明らかにすることも目的としている。局所脳糖代謝の変化からは、これまでの電気生理学的研究から提唱されている黒質—上丘を介した作用を支持する結果が得られた。しかし、それ以外にも視床の機能変化が発作抑制効果に関係している可能性も示唆された。上丘を破壊しておくと STN 高頻度電気刺激の発作抑制効果が得られないことから上丘が活

性化されることが発作抑制に重要であると示されているが、確かに上丘深層の機能はよくわかっていないものの、上丘から大脳皮質への直接の線維連絡は証明されていない。黒質網様部からの出力は、上丘を中心とした視蓋の他に、脚橋核、視床への主な3つの経路がある。大脳皮質の活動に直接影響を及ぼすことを考えると、STN 高頻度電気刺激の発作抑制効果は黒質網様部から視床を介した機序のほうが考えやすいと思われる。電気刺激による間接的な入力の変化が視床内部での機能変化を誘発し、それが直接に皮質—視床間の相互連絡に影響して発作抑制作用を及ぼしている可能性を考える必要がある。そして実際、局所脳糖代謝の検討でも視床の糖代謝は対照群と比して変化しているように見えた。しかし、その変化は個体によってばらつきが大きかったため、実験数を増やすことで何らかの変化が把握できる可能性が推測された。逆に、視床の糖代謝変化のばらつきが大きいことこそが、STN 高頻度電気刺激の影響を反映している可能性もあると思われた。

#### <今後の発展>

本研究の成果を踏まえて、てんかんに対する脳深部電気刺激の効果、機序を解明するために、これまでに報告のある視床の中心内側核や腹側前核を中心にターゲットを視床に設定して研究を継続する予定である。

#### 参考文献

- 1) Cooper IS. Effect of chronic stimulation of anterior cerebellum on neurological disease. *Lancet* 1: 206, 1973.
- 2) Wright GD, et al. A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 47: 769-774, 1984.
- 3) Davis R, Emmonds SE. Cerebellar stimulation for seizure control: 17-year study. *Stereotactic Functional Neurosurg* 58: 200-208, 1992.
- 4) Dempsey EW, Morison RS. The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Am J Physiol* 135: 293-300, 1942.
- 5) Tanaka T, et al. Sleep, subcortical stimulation and kindling in the cat. *Can J Neurol Sci* 2: 447-455, 1975.
- 6) Cooper IS, Upton ARM. Therapeutic implications of modulation of

- metabolism and functional activity of cerebral cortex by chronic stimulation of cerebellum and thalamus. *Biol Psychiatr* 20: 811-813, 1985.
- 7) Sussman NM, et al. Anterior thalamic stimulation in medically intractable epilepsy: II. Preliminary clinical results. *Epilepsia* 29: 67, 1988.
  - 8) Velasco F, et al. : Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: preliminary report. *Epilepsia* 28: 421-430, 1987.
  - 9) Fisher RS, et al. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of epilepsy. *Epilepsia* 33: 841-851, 1991.
  - 10) Velasco F, et al. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in control of seizures: long-term studies. *Epilepsia* 36: 63-71, 1995.
  - 11) Iadarola MJ, Gale K. Substantia nigra: Site of anticonvulsant activity mediated by gamma-aminobutyric acid. *Science* 218: 1237-1240, 1982.
  - 12) Le Gal La Salle G, et al. Abortive amygdaloid kindled seizures following microinjection of gamma-vinyl-GABA in the vicinity of substantia nigra in rats. *Neurosci Lett* 36: 69-74, 1983.
  - 13) Deransart C, et al. Involvement of nigral glutamatergic inputs in the control of seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat. *Neuroscience* 71: 721-728, 1996.
  - 14) Depaulis A, et al. Endogenous control of epilepsy: The nigral inhibitory system. *Prog Neurobiol* 42: 33-52, 1994.
  - 15) Vercueil L, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions. *Epilepsy Res* 31: 39-46, 1998.
  - 16) Deransart C, et al. Role of the subthalamo-nigral input in the control of amygdala-kindled seizures in the rat. *Brain Res* 1998; 807: 78-83, 1998.
  - 17) Hashizume K, Tanaka T. Multiple subpial transection in kainic acid-induced focal cortical seizure. *Epilepsy Res* 32: 389-399.
  - 18) Hashizume K, et al. Antiepileptic effect of electrical stimulation of unilateral subthalamic nucleus on experimental neocortical seizures (1): electrophysiological study. *Epilepsia* 43 (Suppl 7): 139-140, 2002.



- 19) Bingaman WE, et al. Chronic stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of medically-intractable seizures: a case report. *Epilepsia* 41 (Suppl 7): 149, 2000.
- 20) Benabid AL, et al. Future prospects of brain stimulation. *Neurol Res* 22: 237-246, 2000.
- 21) Minotti L, et al. Subthalamic nucleus high frequency stimulation in medically intractable epilepsy: long-term results in three patients. *Epilepsia* 42 (Suppl 7): 206-207, 2001.
- 22) Benabid AL, et al. Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (Corpus Luysi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30-month follow-up: technical case report. *Neurosurg* 50: 1385-1391, 2002.
- 23) Chabardes S, et al. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic Disord* 4: S83-S93, 2002.