

تحریک با فرکانس پایین به عنوان یک رویکرد درمانی موثر برای کنترل تشنج در صرع

نوشین احمدی راد^۱، فرشته گلاب^۱، بیتا کوهنوردپور^۱، مونا بستان منش نیک جوان^۱، فریبا کریم زاده^{۱*}

^۱ مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. ایمیل: fariba_karimzade@yahoo.com

دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۱۹ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۲۸

چکیده

مقدمه: تحریک با فرکانس پایین (LFS) یک استراتژی درمانی نوظهور برای مدیریت صرع است، به ویژه در بیمارانی که به روش های درمانی مرسوم مقاوم هستند.

اهداف: هدف این رویکرد بررسی اثر LFS بر مدولاسیون تشنج در مدارهای عصبی خاص مرتبط با فعالیت صرع است.

مواد و روش ها: بررسی جامعی از مطالعات پیش بالینی و بالینی برای ارزیابی اثربخشی LFS در پیشگیری از تشنج انجام شد. مطالعات متعدد توانایی LFS را برای سرکوب فراوانی و شدت تشنج در مدل های تجربی مختلف، از جمله مدل های حیوانی و آزمایش های انسانی، نشان دادند.

نتایج: یافته ها نشان می دهند که LFS به طور قابل توجهی وقوع و شدت تشنج را کاهش می دهد. به طور خاص، LFS اعمال شده به هیپوکمپ نشان داده است که اثر مهار را در دوره های طولانی حفظ می کند و همچنین احتمال تشنج را تا حد زیادی بدون عوارض جانبی قابل توجه کاهش می دهد.

نتیجه گیری: LFS یک مداخله جایگزین امیدوارکننده برای افراد مبتلا به صرع مقاوم به درمان است که از مکانیسم های منحصربه فردی استفاده می کند که منجر به کاهش تحریک پذیری عصبی می شود و شبکه های تشنج را تعدیل می کند، که به طور بالقوه منجر به بهبود نتایج بالینی می شود. تحقیقات آینده باید به ارزیابی پروتکل های بهینه LFS و اثربخشی بلندمدت آن در جمعیت های گسترده تر بیماران ادامه دهد.

کلمات کلیدی: تشنج، تحریک با فرکانس پایین، صرع، صرع مقاوم به درمان

۱. مقدمه

تشنج های با شروع کانونی (Focal Onset Seizures) که این نوع تشنج ها از یک نیمکره مغز آغاز می شوند، (ب) تشنج های با شروع عمومی (Generalized Onset Seizures) این نوع تشنج ها به طور ظاهری از هر دو نیمکره مغز شروع می شوند، (ج) تشنج های با شروع ناشناخته (Unknown Onset Seizures) زمانی که نوع تشنج با اطمینان کمتر از ۸۰ درصد مشخص نیست. تشنج های کانونی به دو دسته تشنج های با حفظ هوشیاری (معادل تشنج های جزئی ساده) و تشنج های با هوشیاری مختل شده (معادل تشنج های جزئی پیچیده) تقسیم می شوند (۳). تشنج های کانونی تونیک-کلونیک دوطرفه تشنج هایی هستند که از یک نیمکره شروع شده و سپس به حرکات تونیک-کلونیک دوطرفه گسترش می یابند (۴).

از آنجا که تحریک پذیری نورونی به شدت توسط کانال های

صرع یکی از شایع ترین اختلالات عصبی است که با حملات مکرر و خودبه خودی مشخص می شود که ناشی از فعالیت غیرقابل پیش بینی و غیرطبیعی جمعیتی از نورون ها در مغز است که با تشنج های مکرر و غیرقابل پیش بینی مشخص می شود (۱). تخمین زده می شود که تقریباً ۶۵ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به صرع هستند، با این حال، تعداد قطعا در حال افزایش است. در کشورهای توسعه یافته، بروز سالانه صرع حدود ۵۰ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت و شیوع آن حدود ۷۰۰ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر تخمین زده شده است. در کشورهای در حال توسعه، با درآمد متوسط و پایین، این اعداد بیشتر تخمین زده می شوند (۲). انجمن بین المللی صرع (ILAE) انواع صرع را بدین شرح تقسیم بندی کرده است: تقسیم بندی اولیه براساس نوع شروع تشنج به سه دسته اصلی تقسیم می شود: الف)

شخصی سازی درمان برای بیماران مختلف فراهم می آورد (۹، ۱۱). با بررسی مکانیزم های LFS، این تحقیق می تواند به درک بهتری از نقش آن در تعدیل فعالیت های نورونی کمک کند و بینش هایی برای کاربرد آن در سایر اختلالات عصبی ارائه دهد (۱۲). در نهایت، هدف این مطالعه پرکردن خلأ در مدیریت کنونی صرع و ارائه شواهدی برای LFS به عنوان یک گزینه درمانی قابل قبول برای بیماران مبتلا به صرع مقاوم به درمان است.

۲. اهداف

هدف اصلی این مطالعه ارزیابی اثربخشی تحریک با فرکانس پایین (LFS) به عنوان یک رویکرد درمانی برای کنترل فعالیت های تشنجی در بیمارانی با صرع است که به داروهای ضدصرع متعارف (AEDs) پاسخ مناسبی نمی دهند. این مطالعه به طور خاص به بررسی چگونگی کاهش فراوانی و شدت تشنجهای با استفاده از LFS و همچنین شناسایی مکانیزم های عملکردی این روش می پردازد.

۳. کارایی تحریک الکتریکی با فرکانس پایین در مطالعات حیوانی

مطالعاتی که از مدل های حیوانی استفاده می کنند نشان داده اند که LFS می تواند حساسیت پذیری به تشنج را کاهش دهد و اثرات حفاظت نورونی در مدل های صرع ارائه دهد. به عنوان مثال، شواهدی از مطالعات جوندگان نشان می دهد که LFS اعمال شده به هیپوکمپ می تواند فعالیت شبه صرعی را سرکوب کند، که نشان دهنده مکانیزم بالقوه ای برای کنترل تشنج است که ممکن است به شرایط انسانی قابل اعمال باشد (۱۳، ۱۴). هیپوکمپ ناحیه حیاتی برای القای صرع، جزئی پیچیده در انسان است و به علت تحریک پذیری بالا، تحریکات الکتریکی ضعیف می تواند باعث ایجاد تشنج در ناحیه هیپوکمپ شود و از طرف دیگر توانایی مدارهای عصبی آن در حفظ تقویت طولانی مدت (LTP) و تعداد کم نورون های مهارتی آن، آن را مستعد تشنج می کند (۱۵، ۱۶). برای کاهش فعالیت عصبی در نواحی درگیر در تشنج، تحریک مستقیم با فرکانس پایین (LFS) روش مناسبی برای کاهش تشنج در حیوانات آزمایشگاهی است. LFS دارای اثرات مهارتی روی کیندلینگ آمیگدال است و به طور بالقوه فعالیت نورون ها را در ناحیه هیپوکمپ تغییر می دهد (۱۷). کارایی LFS به طور گسترده ای در مدل های مختلف حیوانی صرع مورد مطالعه قرار گرفته است. این مطالعات از تکنیک های پیشرفته برای ارزیابی تأثیر LFS بر فعالیت تشنجی استفاده می کنند (۲۰-۱۸). تا به امروز، تحریک با

سدیمی وابسته به ولتاژ تنظیم می شود، این کانال ها نقش اساسی در توسعه و درمان بیماران مبتلا به صرع دارند. علاوه بر این، صرع های ارثی در انسان به جهش های موجود در چندین ژن از جمله: Scn1a، Scn2a و Scn1b که پروتئین کانال سدیمی را کد می کنند، مرتبط شده است (۵). در واقع فنی توئین (Dilantin) و کاربامازپین (Tegretol)، دو تا از رایج ترین داروهای ضدصرع (AEDs) شناخته می شوند که مهارکننده های کانال های سدیمی هستند.

اگرچه داروهای ضدصرع (AEDs) متعددی در دسترس هستند، اما بیش از ۲۵ درصد از بیماران به خوبی به آن ها پاسخ نمی دهند یا با گذشت زمان به آن ها مقاوم می شوند. متأسفانه، تنها حدود نیمی از این بیماران به عنوان کاندیدای خوب برای درمان های جراحی در نظر گرفته می شوند که معمولاً شامل برداشتن جراحی کانون های حمله است (۶). یک گزینه درمانی بالقوه برای صرع های مقاوم به درمان دارویی، تحریک عمیق مغز (DBS) است. تحریک عمیق مغز یک درمان جراحی جایگزین است که شامل کاشت یک یا چند الکترود در سیستم عصبی مرکزی می شود. الکترودهای کاشته شده پالس های الکتریکی را به نواحی خاصی از مغز ارسال می کنند و تغییرات مستقیم و کنترل شده ای در فعالیت مغز ایجاد می کنند. تحریک عمیق مغز به عنوان یک درمان شناخته شده و تأیید شده توسط اداره غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای درمان چندین بیماری عصبی از جمله بیماری پارکینسون، لرزش ضروری و دیستونی شناخته می شود (۷، ۸). در حال حاضر، DBS به عنوان یک درمان بالقوه برای سایر اختلالات عصبی از جمله افسردگی، اختلال وسواس اجباری و صرع مورد بررسی قرار می گیرد.

استفاده از درمان های DBS برای انواع اختلالات عصبی به دلیل انعطاف پذیری ذاتی پارامترهای تحریک از جمله مکان، مدت زمان و میزان شدت امکان پذیر است. اگرچه تحریک با فرکانس بالا (HFS) به طور سنتی در درمان های DBS استفاده می شود، تحریک با فرکانس پایین (LFS) در محدوده ۱۰ - ۲۰ هرتز نیز یک کاندیدای قوی برای درمان صرع است (۹، ۱۰). نه تنها نشان داده شده است که LFS به طور تجربی شروع حملات و فراوانی حملات را هم در حیوان و هم در شرایط برون تنی کاهش می دهد، بلکه LFS به طور ذاتی نیاز به تزریق جریان کمتری دارد که احتمال آسیب به بافت یا الکترود ناشی از تحریک را به حداقل می رساند. این مطالعه به دلیل پتانسیل LFS برای ارائه یک گزینه درمانی غیرتهاجمی و مؤثر که خطرات مرتبط با تحریک با فرکانس بالا (HFS) و مداخلات دارویی را به حداقل می رساند، ارزشمند است. علاوه بر این، انعطاف پذیری LFS از نظر پارامترهای تحریک (مانند مکان، مدت زمان و شدت) فرصتی برای

سیناپس‌های تحریکی (۲۶). LFS می‌تواند افسردگی بلندمدت قدرت سیناپسی (LTD) را القا کند که نوعی پلاستیسیته سیناپسی است و برای فرآیندهای مختلف نوروفیزیولوژیکی، از جمله یادگیری و حافظه و همچنین سرکوب تشنج حیاتی است (۲۷، ۳۲، ۳۳). نشان داده شده است که LTD توسط ایجاد تغییرات در نقل و انتقالات گلوتامات، به‌ویژه از طریق گیرنده‌های N-methyl-D-aspartate (NMDA) و دینامیک گیرنده‌های methyl-4-isoxazolepropionic acid و 5- α -amino-3-hydroxy-AMPA واسطه‌گری می‌شود (۳۴، ۳۵). گیرنده‌های گلوتامات متابوتروپیک گروه mGluRs (Id مکانیسم عمل LFS دخیل هستند. قاسمی و همکاران نقش آن‌ها را در اثرات ضد تشنجی LFS شناسایی کردند و این امر نیاز به بررسی بیشتر مسیرهای سیگنال‌دهی گلوتامات در مدیریت صرع را ایجاد کرد (۳۶). LFS می‌تواند اثرات ضد تشنجی خود را از طریق افزایش فعالیت گیرنده‌های مهارتی اعمال کند. لوبز و همکاران نشان دادند که تحریک الکتریکی با فرکانس پایین گیرنده‌های Gamma-aminobutyric acid (GABA) و Benzodiazepine (BZD) و سیستم اوبیوئیدی درون‌زا را فعال می‌کند و در نتیجه اثرات ضد تشنجی خود را اعمال می‌کند (۳۷).

مطالعات فارماکولوژیک نشان داده‌اند که LFS از طریق افزایش انتقال‌دهنده‌های عصبی آدنوزین اثرات سرکوب‌کننده خود را اعمال می‌کند. آدنوزین نقش فیزیولوژیکی خود را با فعال کردن گیرنده‌های آدنوزین سطح سلول ایفا می‌کند. گیرنده‌های آدنوزین به‌طور گسترده در نورون‌ها و در برخی از سلول‌های گلیال بیان می‌شوند (۳۸). مطالعات قبلی نشان داد که گیرنده‌های آدنوزین A1 برای اثرات LFS ضد تشنجی مورد نیاز هستند (۳۹).

علاوه بر این، LFS با تغییرات در شدت تحریک‌پذیری نورونی می‌تواند منجر به کاهش فراوانی پتانسیل‌های عمل در نورون‌های تحریکی شود و بدین ترتیب شدت تحریک‌پذیری که معمولاً در شرایطی مانند صرع مشاهده می‌شود را کاهش دهد (۲۳، ۴۰). توانایی تنظیم شدت تحریک‌پذیری نشان می‌دهد که چگونه تنظیم دقیق پارامترهای LFS می‌تواند به دستیابی به اهداف درمانی در شرایطی که با فعالیت بیش از حد نورونی مشخص می‌شود، کمک کند.

مطالعات اخیر بر اهمیت گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک در واسطه‌گری اثرات مهارتی LFS تأکید کرده‌اند. همچنین اعمال LFS نقش حیاتی در حفظ پلاستیسیته سیناپسی پس از تشنجهای ایفا می‌کند. احمدی‌راد و همکاران در یافته‌های خود نشان دادند که LFS آسیب به پلاستیسیته سیناپسی را که معمولاً پس از فعالیت‌های اپی‌لپتیفورم در برش‌های هیپوکمپ موش‌ها مشاهده می‌شود، کاهش می‌دهد. این اثرات از طریق گیرنده‌های آدرنرژیک واسطه‌گری می‌شوند و به حفظ یکپارچگی سیناپسی در شرایط پاتولوژیک کمک می‌کنند (۴۴-۴۱) و این نشان‌دهنده

فرکانس پایین LFS (اثر ضد صرعی) در چندین مدل حیوانی نشان داده شده است. تحریکات الکتریکی با فرکانس پایین (۱ و ۱/۳ هرتز) قادر به کاهش فعالیت شبه‌صرعی ناشی از غلظت بالای پتاسیم خارج‌سلولی و بیکوکولین در هیپوکمپ موش‌ها در شرایط برون‌تنی بودند (۲۵-۲۱). به‌طور مشابه، مطالعات متعدد اثرات مهارتی تحریک الکتریکی ۱ هرتز بر فعالیت‌های پس تخلیه (After Discharge) ناشی از تحریک آمیگدال در مدل موش زنده را نشان داده‌اند (۲۶، ۲۷). همچنین کاهش قابل توجهی در فراوانی حملات ناشی از تحریک آمیگدال هنگام استفاده از تحریک الکتریکی ۳ هرتز نشان داده شده است (۲۸). در مقابل دو مطالعه قبلی، ادعای تأثیر تشنج‌زای تحریک الکتریکی ۳ هرتز در آمیگدال نیز گزارش شده است. با این حال، در این مطالعات، تحریک با افزایش قابل توجهی در دامنه تحریک (۱۵۰۰-۱۰۰۰ میکروآمپر) و/یا عرض پالس (بیش از ۱ میلی‌ثانیه) انجام شده است و در یک مورد نیز با فرکانس تشنج‌زای شناخته‌شده ۶۰ هرتز ترکیب شده است (۲۹، ۳۰).

مطالعات نشان داده که LFS اعمال شده به هیپوکمپ باعث کاهش چشمگیر وقوع تشنجهای خودبه‌خودی در مدل پیلوکارپین صرع لوب گیجگاهی می‌شود. اعمال LFS به‌طور قابل توجهی فراوانی تشنجهایی را که از طریق مانیتورینگ EEG ثبت شده بودند، کاهش داده است. این نشان می‌دهد که LFS به‌طور مؤثری تحریک‌پذیری را در مدارهای عصبی مرتبط با تشنج تنظیم می‌کند (۳۱). همچنین LFS در موش‌های صرعی شده با کاینات داخل هیپوکمپ از این فرضیه پشتیبانی می‌کند که زمان و فرکانس تحریک هیپوکمپ تعیین می‌کند که آیا اثر تحریک مسبب صرع یا ضد صرع است و نشان می‌دهد که اثر سرکوب‌کننده فوری LFS بر تشنج از طریق کاهش اثربخشی انتقال مسير پرفورانت روی سلول‌های گرانول دنداندار (DGCS) در ۱۰ دقیقه اول تحریک انجام می‌شود. علاوه بر این، LFS به‌مدت ۳۰ دقیقه قبل از یک محرک تشنج‌زا با موفقیت از شروع تشنج جلوگیری می‌کند (۱۳).

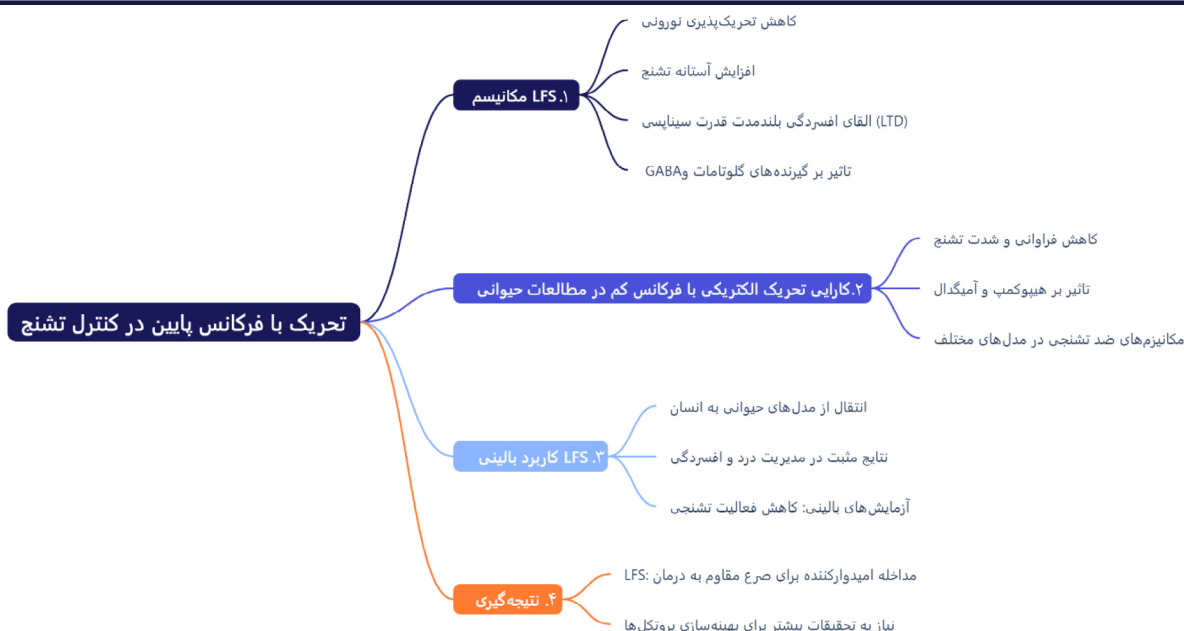
۴. دیدگاه مکانیسمی LFS در مطالعات حیوانی

درک مکانیسم‌هایی که از طریق آن‌ها LFS بر مدارهای عصبی تأثیر می‌گذارد، برای بهینه‌سازی پروتکل‌های درمانی ضروری هستند. اگرچه مکانیسم دقیق LFS هنوز مشخص نیست، اما اثرات نورومودولاتوری LFS می‌تواند به چندین مکانیسم نسبت داده شود که این موارد عبارتند از کاهش تحریک‌پذیری نورون، افزایش آستانه تشنج، افزایش انتقال سیناپس‌های مهارتی و کاهش انتقال

پتانسیل آن‌ها به عنوان اهداف درمانی است.

با توجه به اینکه مکانیسم سلولی مربوط به اثرات ضد تشنج LFS هنوز کاملاً مشخص نیست، باید تحقیقات بیشتری با دیدگاه

مکانیسمی در مورد اثرات ضد تشنج LFS انجام شود. در تصویر ۱ خلاصه‌ای از تاثیر تحریک الکتریکی با فرکانس پایین بر تشنج ارائه شده است.



تصویر ۱. تاثیر تحریک الکتریکی با فرکانس پایین در کنترل تشنج

۵. کاربرد LFS و کارایی بالینی

قابلیت انتقال LFS از مطالعات حیوانی به کاربردهای بالینی انسانی بسیار حیاتی است. شواهد فزاینده‌ای از استفاده آن در جمعیت‌های بالینی، به‌ویژه برای مدیریت درد مزمن و افسردگی مقاوم به درمان وجود دارد. آزمایش‌های بالینی نشان داده‌اند که LFS می‌تواند منجر به کاهش قابل توجهی در شدت درد و بهبود روحیه شود و این نشان‌دهنده پتانسیل آن به عنوان یک استراتژی درمانی غیرتهاجمی است (۴۵-۴۸). سرکوب فعالیت تشنجی توسط LFS همچنین در تعداد محدودی از مطالعات انسانی مشاهده شده است (۴۹، ۵۰). به عنوان مثال، تحریک ۰/۵ هرتزی که به نواحی ictal اعمال شد، منجر به کاهش شروع

حملات در چهار ناحیه از پنج ناحیه شروع حمله‌ها شد (۵۱). یکی از دلایل عدم توانایی این موفقیت در انتقال به مطالعات انسانی گسترده احتمالاً این است که پارامترهای ایده‌آل هنوز شناسایی و به‌طور خاص برای سرکوب حملات مشخص نشده‌اند. مطالعات عمدتاً روی هسته زیرتالامیک (STN) تمرکز کرده‌اند که به دلیل موفقیت آن در درمان بیماری پارکینسون و سهولت آن برای تأیید پروتکل‌های تجربی بوده است (۵۴-۵۲). همچنین مشاهده شده که LFS می‌تواند منجر به کاهش تخلیه‌های اسپایک‌های بین‌حمله‌ای در بیماران مبتلا به صرع لوب تمپورال شود (۵۵). جدول ۱ به بخشی از نتایج اعمال LFS در حیوانات و انسان می‌پردازد.

جدول ۱ بررسی اثر اعمال تحریک الکتریکی با فرکانس کم بر تشنج

نوع مطالعه	تعداد نمونه	ناحیه تحریک	فرکانس (Hz)	مدت زمان (s)	شدت (mA)	تاثیر تحریک بر تشنج	منبع
مطالعه حیوانی	۶	هیپوکمپ شکمی	۱	۰/۰۰۱	۰/۲	کاهش فرکانس تشنج	(۵۶)
مطالعه حیوانی	۱۰	آمیگدال	۱	۰/۰۰۰۱	۰/۱۵۰	کاهش رفتارهای تشنجی	(۵۳)
مطالعه حیوانی	۸	هیپوکمپ	۳	۰/۰۰۰۴	۰/۰۲	مهار فعالیت‌های تشنجی	(۵۳)
Retrospective case series	۱۰	کور تکس	< ۱۰	۱	-	کاهش ۷۶٪ در حملات	(۵۴)
Case series	۱۱	فورنیکس	۱	۴۰	۲ - ۰/۴	کاهش ۹۲٪ در احتمال تشنج	(۵۵)

احتمالاً راه را برای درمان‌های شخصی‌سازی شده LFS در محیط‌های بالینی هموار کند (۵۷). آینده LFS در بالین به موفقیت در پیوند یافته‌های پیش‌بالینی با کاربردهای انسانی بستگی خواهد داشت. ادامه بررسی مکانیزم‌های زیرین آن و ارزیابی‌های بالینی دقیق به تقویت نقش LFS در درمان اختلالات عصبی مختلف کمک خواهد کرد و پتانسیل ترجمه آن را افزایش خواهد داد. از طرفی پیشرفت‌ها در فناوری‌های تحریک عصبی، از جمله سیستم‌های حلقه بسته، ممکن است دقت اداره LFS را بهبود بخشد و اجازه تنظیمات مؤثرتر در زمان واقعی را براساس تشخیص تشنج فراهم کند. این ادغام فناوری می‌تواند پیشرفت قابل توجهی در مدیریت صرع به‌شمار آید.

۷. نتیجه‌گیری

پیکره‌ای از تحقیقات که اثرات ضدصرعی LFS را حمایت می‌کند، قوی است و پتانسیل آن را به‌عنوان یک رویکرد درمانی تحول‌آفرین برای مدیریت صرع نشان می‌دهد. درک مکانیزم‌های بنیادین برای بهینه‌سازی استراتژی‌های درمانی حیاتی است. با پیشرفت این حوزه، تحقیقات و آزمایش‌های بالینی جاری به روشن کردن مسیر پیش رو برای LFS در درمان صرع ادامه خواهند داد.

۸. محدودیت‌های پژوهش

در این مطالعه با محدودیت‌هایی از جمله تنوع در طراحی مطالعات، اندازه‌های نمونه کوچک در برخی از آزمایش‌های بالینی و عدم وجود داده‌های پیگیری طولانی‌مدت در بسیاری از مطالعات که ممکن است بر قابلیت تعمیم یافته‌ها تأثیر بگذارد، مواجه بودیم.

مشارکت نویسندگان:

طرح اولیه و طراحی مطالعه: ف. ک. و ن. الف؛ نگارش پیش‌نویس مقاله: ف. ج.، ب. ک. و م. ب.؛ بازنگری انتقادی مقاله برای بررسی محتوای فکری مهم: ف. ک.، ن. الف. و ف. ج.

تضاد منافع:

نویسندگان هیچ تضاد منفعی را اعلام نکردند.

بازیابی داده‌ها:

مجموعه داده ارائه‌شده در مطالعه با درخواست از نویسندگان مربوطه در حین ارسال یا پس از انتشار در دسترس است.

حمایت مالی و معنوی:

هیچ بودجه‌ای برای این مطالعه دریافت نشده است.

با این حال، برای درمان حملاتی که شامل نواحی مختلف مغز هستند، احتمالاً نیاز به تحریک متنوع‌تری باشد تا بر چندین کانون صرع تأثیر بگذارد. به‌عنوان مثال، تحریک نواحی ماده سفید می‌تواند به توزیع اثرات تحریک از یک الکترود به چندین ناحیه صرعی یا به یک منطقه بزرگ از مغز کمک کند و بدین ترتیب از گسترش حمله به خارج از منطقه تأثیر الکترود جلوگیری کند. پیامدهای ترجمه‌ای LFS برای عمل بالینی به‌طور فزاینده‌ای مورد توجه قرار گرفته است (۵۷). بختیارزاده و همکاران استراتژی‌های تحریک عصبی را به‌عنوان درمان‌های بالقوه برای صرع مقاوم به دارو بررسی کردند و بر کارایی رویکردهای با فرکانس پایین در مدل‌های حیوانی و محیط‌های بالینی تأکید کردند (۵۸).

آزمایش‌های بالینی که به بررسی کارایی LFS پرداخته‌اند، نتایج امیدوارکننده‌ای به همراه داشته‌اند. به‌عنوان مثال، مطالعاتی که از تکنیک تحریک مغناطیسی ترانس کرانیال تکراری (rTMS) استفاده کرده‌اند، نشان داده‌اند که rTMS با فرکانس پایین به نواحی قشری مرتبط با تولید تشنج می‌تواند منجر به بهبود بالینی در بیماران مبتلا به صرع مقاوم به درمان شود (۵۹، ۶۰). موش‌های صحرایی نراسپراگ-داولی پس از القای وضعیت صرع با پیلوکارپین، تحت rTMS با فرکانس‌های مختلف (۰/۳، ۰/۵ و ۱ هرتز) قرار گرفتند. نتایج نشان داد که rTMS با فرکانس ۰/۳ هرتز به‌طور قابل توجهی تعداد و شدت حملات صرعی را کاهش می‌دهد و همچنین آسیب و آپوپتوز نورون‌های هرمی در ناحیه هیپوکامپ را کاهش می‌دهد. این تحریک همچنین باعث افزایش بیان پروتئین‌های AMPAR GluA1 و STIM در هیپوکامپ می‌شود و غلظت کلسیم و گونه‌های فعال اکسیژن را در مدل‌های نورونی صرع کاهش می‌دهد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که rTMS با فرکانس پایین ممکن است از طریق مسیر $AMPAR\ GluA1-STIM-Ca^{2+}$ اثرات حفاظت نورونی داشته باشد و به‌عنوان یک استراتژی درمانی جدید برای صرع مقاوم به درمان مطرح شود (۶۱).

با وجود نتایج امیدوارکننده از مطالعات حیوانی، انتقال به کاربردهای انسانی با چالش‌هایی روبه‌رو است. تنوع در پارامترهای تحریک، ویژگی‌های دموگرافیک بیماران و زمینه‌های روانی اجتماعی ممکن است منجر به نتایج بالینی متناقض شود (۶۲). آزمایش‌های بالینی دقیق برای ایجاد پروتکل‌های استاندارد و بهینه‌سازی استراتژی‌های درمانی برای دستیابی به نتایج ترجمه‌ای مؤثرتر مورد نیاز است.

۶. جهت‌گیری‌های آینده تحقیقات LFS

تحقیقات جاری روی بهبود تکنیک‌های LFS از طریق بررسی فرکانس تحریک، مدت زمان تحریک و نواحی هدف بهینه در مغز تمرکز دارد. ادغام فناوری‌های تصویربرداری و نشانگرهای زیستی ممکن است شناسایی جمعیت‌های بیمار پاسخ‌دهنده را تسهیل کند و

References

- Manole AM, Sirbu CA, Mititelu MR, Vasiliu O, Lorusso L, Sirbu OM, et al. State of the Art and Challenges in Epilepsy-A Narrative Review. *J Pers Med*. 2023;**13**(4). [PubMed ID:37109008]. [PubMed Central ID:PMC10140944]. <https://doi.org/10.3390/jpm13040623>.
- Abramovici S, Bagic A. Epidemiology of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2016;**138**:159-71. [PubMed ID:27637958]. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00010-0>.
- Jafarian M, Esmail Alipour M, Karimzadeh F. Experimental Models of Absence Epilepsy. *Basic Clin Neurosci*. 2020;**11**(6):715-26. [PubMed ID:33850609]. [PubMed Central ID:PMC8019851]. <https://doi.org/10.32598/bcn.11.6.731.1>.
- Fisher RS. The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;**17**(6):48. [PubMed ID:28425015]. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0758-6>.
- Meisler MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest*. 2005;**115**(8):2010-7. [PubMed ID:16075041]. [PubMed Central ID:PMC1180547]. <https://doi.org/10.1172/JCI25466>.
- Reynolds GP. Pharmacological Management of Neurological and Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;**158**(9):1539-40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.9.1539>.
- Halpern C, Hurtig H, Jaggi J, Grossman M, Won M, Bal-tuch G. Deep brain stimulation in neurologic disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;**13**(1):1-16. [PubMed ID:17141550]. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.03.001>.
- Yu H, Neimat JS. The treatment of movement disorders by deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*. 2008;**5**(1):26-36. [PubMed ID:18164481]. [PubMed Central ID:PMC5084124]. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.10.072>.
- Oluigbo CO, Salma A, Rezai AR. Deep brain stimulation for neurological disorders. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2012;**5**:88-99. [PubMed ID:23231991]. <https://doi.org/10.1109/RBME.2012.2197745>.
- Gubellini P, Salin P, Kerkerian-Le Goff L, Baunez C. Deep brain stimulation in neurological diseases and experimental models: from molecule to complex behavior. *Prog Neurobiol*. 2009;**89**(1):79-123. [PubMed ID:19559747]. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.06.003>.
- Bayat A, Skopin MD, Joshi S, Siddu M, Mukharesh L, Jahan S, et al. Effects of low-frequency electrical stimulation of the anterior piriform cortex on kainate-induced seizures in rats. *Epilepsy Behav*. 2017;**72**:1-7. [PubMed ID:28564587]. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.002>.
- Attilio DT, Domenico LT, Giusy G, Giorgio V, Angelo L. Innovative developments in deep brain stimulation devices. *Interdisciplinary Neurosurg*. 2025;**40**:102035. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.inat.2025.102035>.
- Paschen E, Elgueta C, Heining K, Vieira DM, Kleis P, Orcinha C, et al. Hippocampal low-frequency stimulation prevents seizure generation in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Elife*. 2020;**9**. [PubMed ID:33349333]. [PubMed Central ID:PMC7800381]. <https://doi.org/10.7554/eLife.54518>.
- Kleis P, Paschen E, Haussler U, Haas CA. Low frequency stimulation for seizure suppression: Identification of optimal targets in the entorhinal-hippocampal circuit. *Brain Stimul*. 2024;**17**(2):395-404. [PubMed ID:38531502]. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2024.03.017>.
- Chatzikonstantinou A. Epilepsy and the hippocampus. *Front Neurol Neurosci*. 2014;**34**:121-42. [PubMed ID:24777136]. <https://doi.org/10.1159/000356435>.
- Green JD, Shimamoto T. Hippocampal seizures and their propagation. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1953;**70**(6):687-702. [PubMed ID:13103856]. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1953.02320360002001>.
- Ghotbeddin Z, Janahmadi M, Yadollahpour A. Study of the anti-seizure effects of low-frequency stimulation following kindling (a review of the cellular mechanism related to the anti-seizure effects of low-frequency electrical stimulation). *Neurol Sci*. 2017;**38**(1):19-26. [PubMed ID:27566615]. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2694-7>.
- Becker AJ. Review: Animal models of acquired epilepsy: insights into mechanisms of human epileptogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018;**44**(1):112-29. [PubMed ID:29130506]. <https://doi.org/10.1111/nan.12451>.
- Hesselberg ML, Wegener G, Buchholtz PE. Antidepressant efficacy of high and low frequency transcranial magnetic stimulation in the FSL/FRL genetic rat model of depression. *Behav Brain Res*. 2016;**314**:45-51. [PubMed ID:27473004]. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.07.037>.
- Kile KB, Tian N, Durand DM. Low frequency stimulation decreases seizure activity in a mutation model of epilepsy. *Epilepsia*. 2010;**51**(9):1745-53. [PubMed ID:20659150]. [PubMed Central ID:PMC3569726]. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02679.x>.
- Albensi BC, Ata G, Schmidt E, Waterman JD, Janigro D. Activation of long-term synaptic plasticity causes suppression of epileptiform activity in rat hippocampal slices. *Brain Res*. 2004;**998**(1):56-64. [PubMed ID:14725968]. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.11.010>.
- Jerger K, Schiff SJ. Periodic pacing an in vitro epileptic focus. *J Neurophysiol*. 1995;**73**(2):876-9. [PubMed ID:7760143]. <https://doi.org/10.1152/jn.1995.73.2.876>.
- Ghasemi Z, Naderi N, Shojaei A, Ahmadi-rad N, Raoufy MR, Mirnajafi-Zadeh J. Low Frequency Electrical Stimulation Attenuated The Epileptiform Activity-Induced Changes in Action Potential Features in Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons. *Cell J*. 2018;**20**(3):355-60. [PubMed ID:29845789]. [PubMed Central ID:PMC6004994]. <https://doi.org/10.22074/cellj.2018.5443>.
- Ghasemi Z, Naderi N, Shojaei A, Raoufy MR, Ahmadi-rad N, Barkley V, et al. The inhibitory effect of different patterns of low frequency stimulation on neuronal firing following epileptiform activity in rat hippocampal slice

- es. *Brain Res.* 2019;**1706**:184-95. [PubMed ID:30419223]. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.11.012>.
25. Durand DM, Bikson M. Suppression and control of epileptiform activity by electrical stimulation: a review. *Proceedings of the IEEE.* 2001;**89**(7):1065-82. <https://doi.org/10.1109/5.939821>.
26. Goodman JH, Berger RE, Tcheng TK. Preemptive low-frequency stimulation decreases the incidence of amygdala-kindled seizures. *Epilepsia.* 2005;**46**(1):1-7. [PubMed ID:15660762]. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.03804.x>.
27. Velisek L, Veliskova J, Stanton PK. Low-frequency stimulation of the kindling focus delays basolateral amygdala kindling in immature rats. *Neurosci Lett.* 2002;**326**(1):61-3. [PubMed ID:12052538]. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)00294-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00294-x).
28. Gaito J, Nobrega JN, Gaito ST. Interference effect of 3 Hz brain stimulation on kindling behavior induced by 60 Hz stimulation. *Epilepsia.* 1980;**21**(1):73-84. [PubMed ID:7353566]. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1980.tb04046.x>.
29. Cain DP, Corcoran ME. Kindling with low-frequency stimulation: generality, transfer, and recruiting effects. *Exp Neurol.* 1981;**73**(1):219-32. [PubMed ID:7250277]. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(81\)90057-1](https://doi.org/10.1016/0014-4886(81)90057-1).
30. Minabe Y, Tanii Y, Kadono Y, Tsutsumi M, Nakamura I. Low-frequency kindling as a new experimental model of epilepsy. *Exp Neurol.* 1986;**94**(2):317-23. [PubMed ID:3770122]. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(86\)90105-6](https://doi.org/10.1016/0014-4886(86)90105-6).
31. Paschen E, Kleis P, Vieira DM, Heining K, Boehler C, Egert U, et al. On-demand low-frequency stimulation for seizure control: efficacy and behavioural implications. *Brain.* 2024;**147**(2):505-20. [PubMed ID:37675644]. <https://doi.org/10.1093/brain/awad299>.
32. Ozen LJ, Young NA, Koshimori Y, Teskey GC. Low-frequency stimulation reverses kindling-induced neocortical motor map expansion. *Neuroscience.* 2008;**153**(1):300-7. [PubMed ID:18358627]. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.051>.
33. Schiller Y, Bankirer Y. Cellular mechanisms underlying antiepileptic effects of low- and high-frequency electrical stimulation in acute epilepsy in neocortical brain slices in vitro. *J Neurophysiol.* 2007;**97**(3):1887-902. [PubMed ID:17151229]. <https://doi.org/10.1152/jn.00514.2006>.
34. Bernard C, Wheal HV. A role for synaptic and network plasticity in controlling epileptiform activity in CA1 in the kainic acid-lesioned rat hippocampus in vitro. *J Physiol.* 1996;**495** (Pt 1)(Pt 1):127-42. [PubMed ID:8866357]. [PubMed Central ID:PMC1160730]. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021579>.
35. Zavvari F, Modarres Mousavi SM, Ejlali M, Barfi S, Karimzadeh F. Glutamate Signaling Pathway in Absence Epilepsy: Possible Role of Ionotropic AMPA Glutamate Receptor Type 1 Subunit. *Iran J Pharm Res.* 2020;**19**(4):410-8. [PubMed ID:33841553]. [PubMed Central ID:PMC8019882]. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.112638.13869>.
36. Ghasemi Z, Naderi N, Shojaei A, Raoufy MR, Ahmadi-rad N, Barkley V, et al. Group I metabotropic glutamate receptors contribute to the antiepileptic effect of electrical stimulation in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Epilepsy Res.* 2021;**178**:106821. [PubMed ID:34839145]. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106821>.
37. Lopez-Meraz ML, Neri-Bazan L, Rocha L. Low frequency stimulation modifies receptor binding in rat brain. *Epilepsy Res.* 2004;**59**(2-3):95-105. [PubMed ID:15246114]. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2004.02.005>.
38. Ekonomou A, Sperk G, Kostopoulos G, Angelatou F. Reduction of A1 adenosine receptors in rat hippocampus after kainic acid-induced limbic seizures. *Neurosci Lett.* 2000;**284**(1-2):49-52. [PubMed ID:10771159]. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)00954-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)00954-x).
39. Mohammad-Zadeh M, Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y, Javan M, Jahanshahi A, Noorbakhsh SM, et al. 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**(4):1632-43. [PubMed ID:19041928]. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.11.008>.
40. Ghasemi Z, Naderi N, Shojaei A, Raoufy MR, Ahmadi-rad N, Mirnajafi-Zadeh J. Effect of Low-Frequency Electrical Stimulation on the High-K(+)-Induced Neuronal Hyperexcitability in Rat Hippocampal Slices. *Neuroscience.* 2018;**369**:87-96. [PubMed ID:29138107]. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.11.012>.
41. Ahmadi-rad N, Fathollahi Y, Janahmadi M, Ghasemi Z, Shojaei A, Rezaei M, et al. The role of alpha adrenergic receptors in mediating the inhibitory effect of electrical brain stimulation on epileptiform activity in rat hippocampal slices. *Brain Res.* 2021;**1765**:147492. [PubMed ID:33887250]. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147492>.
42. Ahmadi-rad N, Fathollahi Y, Janahmadi M, Shojaei A, Ghasemi Z, Barkley V, et al. Low-Frequency Electrical Stimulation Reduces the Impairment in Synaptic Plasticity Following Epileptiform Activity in Rat Hippocampal Slices through alpha(1), But Not alpha(2), Adrenergic Receptors. *Neuroscience.* 2019;**406**:176-85. [PubMed ID:30872164]. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.007>.
43. Rezaei M, Ahmadi-rad N, Ghasemi Z, Shojaei A, Raoufy MR, Barkley V, et al. Alpha adrenergic receptors have role in the inhibitory effect of electrical low frequency stimulation on epileptiform activity in rats. *Int J Neurosci.* 2023;**133**(5):496-504. [PubMed ID:33998961]. <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1929211>.
44. Ahmadi-rad N, Zare M, Janahmadi M, Fathollahi Y, Shojaei A, Mirnajafi-Zadeh SJ. [The Role of Adrenergic Receptors on Neural Excitability and Synaptic Plasticity: A Narrative Review]. *J Rafsanjan Univ Med Sci.* 2020;**18**(10):1049-64. Persian.
45. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Castro G, Arguelles C, Velasco

- AL, Kassian A, et al. Motor cortex electrical stimulation applied to patients with complex regional pain syndrome. *Pain*. 2009;**147**(1-3):91-8. [PubMed ID:19793621]. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.08.024>.
46. Oldani L, Porta M, Servello D, Zekaj E, Dell'Acqua-Osso B, Altamura AC. Deep Brain Stimulation of the Medial Forebrain Bundle in a Patient with Treatment-Resistant Bipolar Depression and Comorbid OCD: Acute and 12-Month Follow-Up Results. *Neuropsychiatry*. 2017;**07**(06). <https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000283>.
 47. Jimenez F, Velasco F, Salin-Pascual R, Hernandez JA, Velasco M, Criales JL, et al. A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery*. 2005;**57**(3):585-93;discussion-93. [PubMed ID:16145540]. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000170434.44335.19>.
 48. 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**(4):318-29. [PubMed ID:15297008]. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.01.009>.
 49. Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Brito F, Jimenez F, Marquez I, et al. Electroconvulsive and behavioral responses produced by acute electrical stimulation of the human centromedian thalamic nucleus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;**102**(6):461-71. [PubMed ID:9216479]. [https://doi.org/10.1016/s0013-4694\(96\)95203-0](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(96)95203-0).
 50. Velasco-Campos F, Velasco A, Rocha L, Velasco M, Carrillo Ruiz JD, Cuellar M, et al. Deep Brain Stimulation for Epilepsy. 2010. p. 345-60.
 51. 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**(4):781-8. [PubMed ID:16458067]. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.010>.
 52. Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, Galati S, Scarnati E, Peppe A, et al. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2005;**16**(17):1877-81. [PubMed ID:16272871]. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000187629.38010.12>.
 53. Zibetti M, Moro E, Krishna V, Sammartino F, Picillo M, Munhoz RP, et al. Low-frequency Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease: Long-term Outcome and Predictors. *Brain Stimul*. 2016;**9**(5):774-9. [PubMed ID:27198578]. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.017>.
 54. Xie T, Bloom L, Padmanaban M, Bertacchi B, Kang W, MacCracken E, et al. Long-term effect of low frequency stimulation of STN on dysphagia, freezing of gait and other motor symptoms in PD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;**89**(9):989-94. [PubMed ID:29654112]. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318060>.
 55. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima AM. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in a prospective cohort of patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2014;**23**(1):6-9. [PubMed ID:23992890]. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.08.005>.
 56. Rashid S, Pho G, Czigler M, Werz MA, Durand DM. Low frequency stimulation of ventral hippocampal commissures reduces seizures in a rat model of chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2012;**53**(1):147-56. [PubMed ID:22150779]. [PubMed Central ID:PMC3568386]. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03348.x>.
 57. Ashraf SS, Hosseinpour Sarmadi V, Larijani G, Naderi Garahgheshlagh S, Ramezani S, Moghadamifar S, et al. Regenerative medicine improve neurodegenerative diseases. *Cell Tissue Bank*. 2023;**24**(3):639-50. [PubMed ID:36527565]. <https://doi.org/10.1007/s10561-022-10062-0>.
 58. Bakhtiarzadeh F, Zare M, Ghasemi Z, Dehghan S, Sadeghin A, Joghataei MT, et al. Neurostimulation as a Putative Method for the Treatment of Drug-resistant Epilepsy in Patient and Animal Models of Epilepsy. *Basic Clin Neurosci*. 2023;**14**(1):1-18. [PubMed ID:37346878]. [PubMed Central ID:PMC10279981]. <https://doi.org/10.32598/bcn.2022.2360.4>.
 59. Yang Y, Shangguan Y, Wang X, Liu R, Shen Z, Tang M, et al. The efficacy and safety of third-generation antiseizure medications and non-invasive brain stimulation to treat refractory epilepsy: a systematic review and network meta-analysis study. *Front Neurol*. 2023;**14**:1307296. [PubMed ID:38264091]. [PubMed Central ID:PMC10804851]. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1307296>.
 60. Ellrich J. Cortical stimulation in pharmacoresistant focal epilepsies. *Bioelectron Med*. 2020;**6**:19. [PubMed ID:32984441]. [PubMed Central ID:PMC7517676]. <https://doi.org/10.1186/s42234-020-00054-4>.
 61. Che LQ, Qu ZZ, Mao ZF, Qiao Q, Zhou KP, Jia LJ, et al. Low-frequency rTMS Plays a Neuroprotective role in Pilocarpine-induced Status Epilepticus Rat Models Through the AMPAR GluA1-STIM-Ca(2+) Pathway. *Mol Neurobiol*. 2025;**62**(4):4042-54. [PubMed ID:39384697]. [PubMed Central ID:PMC11880165]. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04521-w>.
 62. Alcala-Zermeno JL, Starnes K, Gregg NM, Worrell G, Lundstrom BN. Responsive neurostimulation with low-frequency stimulation. *Epilepsia*. 2023;**64**(2):e16-e22. [PubMed ID:36385467]. [PubMed Central ID:PMC9970035]. <https://doi.org/10.1111/epi.17467>.

Review Article

A Low-Frequency Stimulation as an Effective Therapeutic Approach for Seizure Control in Epilepsy

Nooshin Ahmadi-rad¹, Fereshteh Golab¹, Bita Kouhnavardpour¹, Mona Bostan Manesh Nikjavan¹, Fariba Karimzadeh^{1*}

¹Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding author: Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: fariba_karimzade@yahoo.com

Received 09/09/2024; Accepted 18/05/2025

Abstract

Background: Low-frequency stimulation (LFS) is an emerging therapeutic strategy for managing epilepsy, particularly in patients resistant to conventional treatment methods.

Objectives: This approach aims to explore the efficacy of LFS on seizure modulation within specific neuronal circuits associated with epileptic activity.

Methods: A comprehensive review of preclinical and clinical studies was conducted to assess the effectiveness of LFS in preventing seizures. Multiple studies demonstrated LFS's ability to suppress seizure frequency and severity across various experimental models, including both animal models and human trials.

Results: Findings indicate that LFS significantly reduces the occurrence and intensity of seizures. Specifically, LFS applied to the hippocampus has been shown to maintain a suppressive effect over extended periods, with studies reporting reductions in seizure odds without notable adverse effects.

Conclusions: Low-frequency stimulation represents a promising alternative intervention for individuals with refractory epilepsy. It leverages unique mechanisms that decrease neuronal excitability and modulate seizure networks, potentially leading to improved clinical outcomes. Future research should continue to explore optimized LFS protocols and assess long-term efficacy across broader patient populations.

Keywords: Seizures, Low-Frequency Stimulation, Epilepsy, Drug Resistant Epilepsy