

癫痫诊疗新进展

赵雨薇¹, 薛齐兴², 秦奕琳², 黄玉珊^{3*}

¹赣南医科大学基础医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学临床医学院, 江西 赣州

³赣南医科大学第一附属医院循证医学研究中心, 江西 赣州

收稿日期: 2025年5月11日; 录用日期: 2025年6月4日; 发布日期: 2025年6月12日

摘要

癫痫是一种影响着各个年龄段的严重神经系统疾病, 全球有超过7000万的人受到影响。针对癫痫的治疗方法, 最主要的手段是药物治疗, 对于耐药性癫痫, 癫痫手术、神经调控技术和生酮饮食等治疗方法也得到应用。抗癫痫新靶点的研究发现和新型药物的开发、病灶定位精度的提升和手术治疗技术的进步、无创技术的应用、对生酮饮食治疗机制的研究和创新正在推动着癫痫治疗向着全面和精准的方向进步和发展。本文就癫痫的部分诊疗手段和机制及新进展进行综述。

关键词

癫痫, 癫痫发作, 抗癫痫药物, 癫痫手术, 神经调控, 生酮饮食

New Advances in the Diagnosis and Treatment of Epilepsy

Yuwei Zhao¹, Qixing Xue², Yilin Qin², Yushan Huang^{3*}

¹School of Basic Medicine of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²School of Clinical Medicine of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

³Center for Evidence Based Medical and Clinical Research of First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: May 11th, 2025; accepted: Jun. 4th, 2025; published: Jun. 12th, 2025

Abstract

Epilepsy is a serious neurological disorder that affects people of all ages and affects more than 70 million people worldwide. The mainstay of treatment for epilepsy is pharmacological therapy, and

*通讯作者。

文章引用: 赵雨薇, 薛齐兴, 秦奕琳, 黄玉珊. 癫痫诊疗新进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 815-822.
DOI: 10.12677/acm.2025.1561793

for drug-resistant epilepsy, treatments such as epilepsy surgery, neuromodulation techniques, and ketogenic diets have also been applied. The discovery of new antiepileptic targets and the development of novel drugs, the improvement of lesion localisation accuracy and the advancement of surgical treatment techniques, the application of non-invasive techniques, and the research and innovation on the therapeutic mechanism of the ketogenic diet are driving epilepsy treatment to progress and develop in the direction of comprehensiveness and precision. This article provides an overview of some of the diagnostic and therapeutic tools and mechanisms of epilepsy and new advances.

Keywords

Epilepsy, Seizuer, Anti-Epileptic Drug, Epilepsy Surgery, Neuromodulation, Ketogenic Diet

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癫痫是一种慢性脑部疾病，主要表现为反复的癫痫发作，其主要的病因则为大脑神经元的异常放电[1]，有研究表明，人在一生中有 10% 的可能性发生癫痫发作，除了与遗传因素相关外，外部疾患如遭受脑外伤、卒中、颅内感染、脑肿瘤及寄生虫感染也有一定相关性，流行病学资料显示癫痫的年发生率为 (50.4~81.7)/10 万[2]。作为反复发作的慢性疾病，每一次的癫痫发作都将给患者带来严重的身体及心理伤害，包括癫痫发作时由于突然失去意识及持续抽搐所带来的外伤及长期大脑反复异常放电带来的认知功能的损害，此外癫痫发作也给患者带来严重的心理负担，将增加患者焦虑抑郁等心理问题发生的可能，这给个人、家庭乃至社会都带来沉重的负担[3][4]。鉴于癫痫所带来的种种危害，对于癫痫患者的治疗也愈发重视，由于癫痫的主要伤害来源于癫痫发作的发生，因此癫痫的主要治疗目标是控制发作、减少药物副作用、提高患者的生活质量，并尽可能实现无发作[5]。而抗癫痫药物治疗可以让大约 70% 患者实现癫痫发作的控制，尽管抗癫痫药物是主要治疗手段，由于癫痫患者耐药性的发生，仍有约三分之一的患者对药物治疗无效[5][6]。近年来，随着医学技术的不断进步，为了应对抗癫痫药物耐药性的出现，癫痫治疗领域逐渐多样化，涵盖了神经调控技术、微创手术以及精准医学等多个方面[7]。

2. 癫痫的手术治疗

尽管大部分的癫痫患者通过一般抗癫痫药物可以得到良好的控制，但仍有超过 30% 的患者无法从中受益，一项前瞻性研究表明：治疗前多次癫痫发作或对抗癫痫药物初始治疗反应不足的患者可能患有难治性(通常也称为药物耐药性/医学难治性)癫痫[8]，此外，国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)在 2010 年提出了对药物难治性癫痫(drug-resistant epilepsy, DRE)的共识定义：即经过足量、足疗程、合理选用的两种抗癫痫药物(无论是单药治疗还是联合用药)治疗后，仍未能有效控制发作的癫痫[9]。针对这些耐药性癫痫，通常考虑癫痫手术为最有效的治疗方法[10]。

2.1. 病灶切除手术

成人难治性癫痫中，最常见的类型是颞叶内侧癫痫(MTLE)[11]。标准前颞叶切除术是目前大多数外科中心治疗 MTLE 的经典手术方式，除此之外，选择性杏仁核海马切除术(saHE)也是一种治疗颞叶癫痫的有效方法，且通常具有良好的神经心理学结果。随机临床试验显示针对颞叶癫痫行切除手术的患者更

多地获得无发作状态[12],对术后癫痫发作的主要结局和癫痫发作频率、严重程度、生活质量等的次要结局的评估显示手术治疗优于长期药物治疗,并且似乎可以精确估计对癫痫的治疗效果[13]。同时,随着手术技术与能力的提升,手术切除病灶的成功率和安全性提高,术后并发症的发生率降低,切除手术具有使病人得到持续缓解的长远治疗效益;随着诊断方法进步,如术前评估手段的脑成像技术包括高分辨率磁共振成像(MRI)、正电子发射断层扫描(PET)和发作期单光子发射计算机断层扫描(SPECT)等方法的使用可以为癫痫区域的定位提供信息帮助[14],以及越来越广泛应用的通过来自近中颞叶边缘结构和新皮层的临床深度和硬膜下网格电极记录以病理性高频振荡(pHFO)——一种致痫脑组织的新型电磁生物标志物的技术,极大地提高了对致痫病的区域定位的精准度[15]。癫痫手术这一治疗手段还没有得到完全的使用但正在向着更清晰的患者纳入标准和更精准病灶定位的方向发展中。

2.2. 半侵入性消融手术

激光间歇热消融治疗(LITT)和射频热凝治疗(RFA)等一些半侵入性消融手术也是传统手术的代替疗法。研究表明,LITT与传统手术相比,具有创伤小、恢复快的优点。此外,LITT在治疗海马硬化相关的癫痫中也显示出良好的疗效[16]。这些技术通过精准定位和微创操作,减少了手术对患者大脑结构的损伤。RFA通过立体脑电图(SEEG)即使用定制立体定向植入多导联脑内电极来记录电活动的引导下,识别难治性局灶性癫痫患者致痫区并进行射频热凝治疗,利用射频电流产生的电场引起组织加热对癫痫病灶形成射频热损伤[17],临床应用显示RFA可有效降低癫痫的发作频率,此技术可用于常规切除手术有风险或有感染术前评估禁忌证的耐药性癫痫患者尤其是患有皮质发育畸形症状的癫痫患者[18]。

3. 神经调控技术

神经调控技术一般是指通过侵入性或非侵入性技术,利用电、化学及物理等多种手段调节中枢、周围和自主神经系统活动,以改善症状并提高生活质量的生物医学工程技术。神经调控技术是不耐受手术切除的耐药性癫痫患者或手术切除无效的患者的一种治疗选择,目前,神经调节技术已经不局限于传统的电刺激和化学手段,而发展为融合磁场、超声、光等多种物理刺激方式的多元化技术体系[19]。但对神经调控技术疗效的评估仍需要进一步的随机对照研究,以更好地优化刺激设置和方案,探究其具体作用机制,评估长期影响,同时,需要明确定义治疗成功的生物标志物并用于为临床确定疗效提供信息。

3.1. 深部脑刺激(DBS)

DBS技术在癫痫治疗中受到越来越多的关注。DBS是一种通过植入电极向大脑特定区域提供电刺激的神经调控技术,近年来在难治性癫痫的治疗中取得了显著进展,无论是在成人或者儿童的癫痫治疗中[20]。DBS技术的优势在于其非破坏性,与传统的手术、烧灼或放疗等方法相比,DBS不损伤大脑结构,同时能够有效减少癫痫发作频率,而目前研究最多和最希望的DBS靶点包括丘脑的前核(ANT)和中央核(CM)[21]。对于难治性癫痫的治疗,ANT-DBS已被证明有非常优越的治疗效果[22],而CM-DBS在治疗全身性癫痫和Lennox-Gastaut综合征(LGS)患者方面特别有效,并用于治疗原发性全身性DRE[23]。最近,陈忠教授团队的研究发现,低频电刺激(LFS)丘脑黑质网状部(SNR)的不同亚区在癫痫治疗中具有异质性作用。研究表明,1 Hz的LFS通过增加外源性GABA递质的释放,调控GABA能神经“去抑制环路”,从而发挥抗癫痫作用[23]。

3.2. 其他神经调控技术

经颅磁刺激(TMS)和迷走神经刺激(VNS)等技术也在临床中显示出良好的应用前景。经颅磁刺激(TMS)是一种非侵入性脑刺激技术,在神经系统疾病的诊断和治疗方面显示出前景。其原理是在局部皮质

区域诱导非侵入性电流,从而调节其兴奋性水平和持续活动模式,具体取决于刺激设置:频率、脉冲数、训练持续时间和训练间歇[24]。刺激配置存在多种,包括单脉冲 TMS (spTMS),即每隔几秒钟发出一次单脉冲(<0.5 Hz);配对脉冲 TMS (ppTMS),即在短时间内传递两个连续脉冲并每隔几秒钟重复一次(<0.5 Hz);以及重复 TMS (rTMS),即快速串联(“序列”)脉冲传递(≥ 1 Hz) [25]。尽管 TMS 疗法对无法耐受手术以及切除失败的癫痫患者存在有益作用,但仍未被推荐常规使用。迷走神经刺激(VNS)在 1997 年被 FDA 批准作为成人局灶性癫痫的辅助治疗,同时被批准用于儿童癫痫的治疗[21]。VSN 通过植入电极反复刺激左侧迷走神经[26],其确切机制仍在研究中,可能的机制是刺激后产生的动作电位向上穿过迷走神经并到达孤立束核(STN)并投射到其他细胞核和皮质区域会导致与癫痫相关的通路发生神经生理学改变,最终导致癫痫发作频率[27] [28]。尽管许多实验发现强调了 VNS 的有效性,以及这种疗法在控制成人和儿童癫痫发作方面的潜力,仍有 50% 的患者对 VNS 治疗没有令人满意的效果。此外,脑机接口技术的发展为癫痫治疗带来了新的视角。例如,闭环声学脑机接口(aBCI)系统可通过实时解码癫痫发作事件,并触发超声刺激激活迷走神经,有效控制癫痫发作。

4. 抗癫痫药物治疗

4.1. 常见抗癫痫药物

使用抗癫痫药物(AEDs)治疗仍然是目前控制癫痫的基础也是最常用的手段,针对癫痫疾病的防治,目前大多数 AEDs 是经过经典啮齿动物癫痫发作模型和临床试验等方式开发和使用。AED 缓解癫痫发作大多是通过与细胞靶标相互作用,最终改变神经元的内在兴奋性特性或改变快速抑制或兴奋性神经传递实现的,例如 GABAA 受体、GABA 转运蛋白 1、GABA 转氨酶、谷氨酸脱羧酶、谷氨酸受体、五羟色胺受体、突触囊泡蛋白(SV1) A2、电压门控离子通道(包括钠、钙、钾通道)等许多抗癫痫药物的潜在靶点,并基于这些靶点,研发了苯二氮卓类药物、Vigagatrin、吡仑帕奈、左乙拉西坦、加巴喷丁、普瑞巴林、苯妥英钠、卡马西平、乙琥胺、ezogabine 等多种抗癫痫药物[29]。由于癫痫病因的复杂性,尽管存在多种 AEDs、癫痫手术等治疗手段,并非所有的癫痫病人都能从中获益,因此,针对癫痫病因治疗而非癫痫发作的控制以及一些特异性综合征等难治性癫痫的治疗靶点寻找和药物的开发仍是非常重要的研究方向。

4.2. 组胺 H3 受体拮抗剂作为新型抗癫痫药物的研究现状

癫痫发生与多种神经递质系统变化有关。近年来组胺/组胺受体系统等非经典调节物质在中枢神经功能及脑疾病中的作用日益受到学界关注。神经性组胺作为一种重要的神经递质,发挥参与调节睡眠-觉醒活动、局部脑血流、自发运动、摄食饮水活动及调节痛觉的阈值等多种调节作用[30]。多项研究结果发现激活脑内组胺能神经可抑制癫痫,相反则促进癫痫的发生和发作,脑内组胺参与调节癫痫的发生和发作过程,是一种内源性的抗惊厥剂。Pitolisant (BF2.649,1-{3-[3-(4-氯苯基)丙氧基]丙基}哌啶,盐酸盐)是第一个在临床上引入的 H3 受体拮抗剂/反向激动剂。最早作为一种滥用风险最小的治疗成人发作性睡眠病的白天过度嗜睡(EDS)的药物[31],之后,其在治疗帕金森病、阻塞性睡眠呼吸暂停/低通气患者的过度昼夜嗜睡等疾病中显示出的治疗潜力得到临床证明[32]。同时,Pitolisant 在治疗癫痫的能力方面也引起了很多的重视,一项评估杏仁核内注射 Pitolisant 对大鼠电点燃的癫痫模型的影响的实验结果证实了 Pitolisant 在癫痫电点燃模型中具有强大的抗惊厥作用且其抗惊厥活性呈剂量依赖性变化[33]。此外,一项纳入了 14 名成人癫痫患者的临床 II 期试验,探索了单次口服 Pitolisant 对 EEG 光敏性癫痫的影响,结果表明 Pitolisant 与安慰剂相比,显著降低了光敏性受试者的光敏范围、消除了部分受试者的间歇性光刺激(IPS)的反应且效果呈现浓度依赖性[34]。但是,也有临床试验的结果给出了其他的结论,即 Pitolisant 没有明显的抗癫

痫疗效,一项纳入 23 人的耐药性癫痫患者,疗程为三个月的 3 种不同剂量的 Pitolisant (20、30 和 40 mg, 每天一次)的临床试验结果显示, 1/3 的患者在接受 Pitolisant 治疗 3 个月后癫痫发作至少减少了 50%, 但其他三分之二的患者在治疗结束时每周癫痫发作次数增加或维持[35]。对于这些临床试验的结果差异可能是由于该实验设计的局限性, 如样本量少、非盲和缺乏安慰剂对照。目前的研究来看, Pitolisant 在动物癫痫模型上得到的抗癫痫效果得到了证明但其具体的作用机制仍不甚明了, 不仅影响了相关活性分子的后续开发, 也阻碍了更佳抗癫痫活性分子的发现, 需要对其作用靶标及机制进行确证研究。临床试验存在的问题如受试者数量不足和试验设计的不全面使得该药物的作用不能得到具有说服力, 说明 Pitolisant 这种新型抗癫痫药物的临床效果仍然需要进行全面而深入的研究。

5. 饮食疗法

5.1. 生酮饮食

作为古老的治疗癫痫的手段可追溯到公元前 500 年, 禁食和其他饮食方案就被用于治疗癫痫, 现代医生通过模仿禁食的新陈代谢, 引入了生酮饮食(KD)作为癫痫的治疗方法[36]。标志性特征是肝脏产生酮体(β -羟基丁酸酯、乙酰乙酸酯和丙酮), 随着抗癫痫药物的出现, 这种治疗方式曾一度没落过, 只是主要用于治疗儿童癫痫发作, 但是随着人们对这种饮食的实用性和广泛性作用讨论, 同时它也被证明可用于治疗成人耐药性癫痫发作, 并可能用于治疗其他非癫痫性疾病, 如脑肿瘤、阿尔茨海默病和糖尿病[37], 生酮饮食控制癫痫发作的机制和相关疗法的研究又得到了重视和发展。关于生酮饮食控制癫痫的研究仍有许多问题悬而未决, 关于其作用机制的猜测有多种可能: (1) 产生酮体而直接产生的广谱抗癫痫活性; (2) 生酮饮食影响代谢变化引起谷氨酸代谢改变, 从而增加 GABA 的合成从而起到抑制细胞过度兴奋, 达到抗癫痫的效果; (3) 生酮饮食可提高 ATP 的水平, 引起的合成和释放也可能得到增加, 作为一种抑制性调节剂, 腺苷通过激活兴奋性神经元上的抑制性腺苷 A1 受体产生抗癫痫作用; (4) 生酮饮食通过增加海马体中的线粒体生物发生, 并通过多种细胞机制减少氧化应激。涉及线粒体机制如增加还原性谷胱甘肽(GSH), GSH 的增加和相关变化可引起 NFE2 相关因子 2 (Nrf2)水平的升高, 有研究证明, 在颞叶癫痫大鼠模型中增加 Nrf2 表达会减少自发性癫痫发作[38]; (5) 糖酵解限制被认为是生酮饮食抗癫痫特性的重要机制[39], 生酮饮食的一个关键特征是通过脂肪酸和酮体的氧化相对减少糖酵解和增加非葡萄糖燃料来源, 这一过程通常被认为可以纠正神经递质(谷氨酸和 GABA)缺陷并增强神经元 ATP 的产生, 最终导致癫痫发作易感性降低; (6) 生酮饮食会增加脂肪酸氧化的速度, 进而导致循环、肝脏和大脑中多不饱和脂肪酸(PUFA)的水平和类型发生变化而 PUFA 可通过影响相关离子通道介导生酮饮食的抗癫痫作用[40]。有关生酮饮食抗癫痫效果的机制现在仍未研究透彻, 其机制与被认为与抗癫痫药物的机制有着根本的不同。因此, 对生酮饮食的研究可能为创造全新的耐药性癫痫治疗策略开辟途径[41]。

5.2. 针对肠道菌群的新疗法

肠道菌群是近年来的研究热点之一, 肠道微生物可以通过肠脑轴调节大脑功能和行为[40]。肠脑轴是指肠道和大脑之间的双向通讯, 通过神经网络和神经内分泌、免疫和炎症通路调节肠道稳态和中枢神经系统[42]。许多研究探索了肠道菌群与癫痫之间的复杂联系, 肠道微生物组通过改变血液代谢组与增强中枢抑制 - 兴奋性平衡有关。动物研究表明在不同的结肠炎动物模型中证实了肠道炎症与癫痫之间的联系, 同时证明能够恢复肠道炎症的药物确实对癫痫发作阈值有影响, 而肠道炎症可能会降低以前有效药物的疗效[43]。肠道炎症在降低癫痫发作阈值或加重癫痫发作中的作用也已有报道[44]。针对癫痫患者肠道微生物的研究表明癫痫患者和健康对照者之间的肠道微生物组成存在显著差异, 癫痫患者肠道菌群和代谢途径的特征性变化提示其可能是治疗癫痫的新靶点[45]。

随着饮食治疗越来越多地被证明可以引起广泛的代谢、生理和激素影响,未来的研究无疑将揭示一个更复杂的 KD 作用机制框架,但该框架应该能够开发改进的饮食配方,或基于特定生化底物和酶的生物学的简化治疗。不仅适用于癫痫,而且可能适用于更广泛的神经系统疾病。

6. 未来展望

癫痫诊断与治疗正在不断发展和深入的路途上,癫痫治疗的未来发展方向将更加注重个体化和精准化。随着基因治疗、脑机接口技术、微创癫痫手术和新型抗癫痫药物的不断涌现,癫痫患者的治疗选择将更加多样同时针对不同癫痫类型的患者所选择的治疗手段也将更加精准和定向。除此以外,早期诊断和预防策略的完善也将为癫痫的管理提供新的思路。

7. 结论

近年来,癫痫的缓解和治疗领域取得了显著进展,包括了新型靶点发现和药物研发、神经调控技术、癫痫手术治疗、等多个方面。这些研究和发现为癫痫患者提供了更多治疗选择同时也让常规治疗手段无法获益的癫痫患者得到缓解,为未来的医学研究和临床实践带来了新的希望。

参考文献

- [1] Qin, B., Wu, X. and Xu, J. (2014) Discussion on the Practical Clinical Definition of Epilepsy in 2014. *Chinese Medical Journal*, **94**, 2161-2164.
- [2] Falco-Walter, J. (2020) Epilepsy—Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Seminars in Neurology*, **40**, 617-623. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718719>
- [3] 王群, 翁诗雯, 杨华俊, 单伟. 回眸 2023——癫痫诊疗研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(10): 1037-1044.
- [4] Waris, A., Siraj, M., Khan, A., Lin, J., Asim, M. and Alhumaydh, F.A. (2024) A Comprehensive Overview of the Current Status and Advancements in Various Treatment Strategies against Epilepsy. *ACS Pharmacology & Translational Science*, **7**, 3729-3757. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.4c00494>
- [5] 朱翠, 刘廷涛, 刘学伍. 抗癫痫发作药物联合治疗的研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(12): 1442-1446.
- [6] Pong, A.W., Xu, K.J. and Klein, P. (2023) Recent Advances in Pharmacotherapy for Epilepsy. *Current Opinion in Neurology*, **36**, 77-85. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000001144>
- [7] Guerreiro, C.A.M. (2016) Epilepsy. *Indian Journal of Medical Research*, **144**, 657-660. https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_1051_16
- [8] Kwan, P. and Brodie, M.J. (2000) Early Identification of Refractory Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, **342**, 314-319. <https://doi.org/10.1056/nejm200002033420503>
- [9] Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., Brodie, M.J., Allen Hauser, W., Mathern, G., et al. (2010) Definition of Drug Resistant Epilepsy: Consensus Proposal by the Ad Hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, **51**, 1069-1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- [10] Thijs, R.D., Surges, R., O'Brien, T.J. and Sander, J.W. (2019) Epilepsy in Adults. *The Lancet*, **393**, 689-701. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32596-0)
- [11] Semah, F., Picot, M.-C., Adam, C., Broglin, D., Arzimanoglou, A., Bazin, B., et al. (1998) Is the Underlying Cause of Epilepsy a Major Prognostic Factor for Recurrence? *Neurology*, **51**, 1256-1262. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.5.1256>
- [12] Jobst, B.C. and Cascino, G.D. (2015) Resective Epilepsy Surgery for Drug-Resistant Focal Epilepsy. *JAMA*, **313**, 285-293. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17426>
- [13] Wiebe, S., Blume, W.T., Girvin, J.P. and Eliasziw, M. (2001) A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, **345**, 311-318. <https://doi.org/10.1056/nejm200108023450501>
- [14] Duncan, J.S., Winston, G.P., Koepp, M.J. and Ourselin, S. (2016) Brain Imaging in the Assessment for Epilepsy Surgery. *The Lancet Neurology*, **15**, 420-433. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00383-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00383-x)
- [15] Zijlmans, M., Worrell, G.A., Dümpelmann, M., Stieglitz, T., Barborica, A., Heers, M., et al. (2017) How to Record High-frequency Oscillations in Epilepsy: A Practical Guideline. *Epilepsia*, **58**, 1305-1315. <https://doi.org/10.1111/epi.13814>
- [16] Wicks, R.T., Jermakowicz, W.J., Jagid, J.R., Couture, D.E., Willie, J.T., Laxton, A.W., et al. (2016) Laser Interstitial Thermal Therapy for Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Neurosurgery*, **79**, S83-S91.

- <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000001439>
- [17] Cossu, M., Cardinale, F., Casaceli, G., Castana, L., Consales, A., D'Orio, P., *et al.* (2017) Stereo-EEG-Guided Radiofrequency Thermocoagulations. *Epilepsia*, **58**, 66-72. <https://doi.org/10.1111/epi.13687>
 - [18] Guénou, M., Isnard, J., Catenoux, H., Mauguière, F. and Sindou, M. (2011) SEEG-Guided Rf-Thermocoagulation of Epileptic Foci: A Therapeutic Alternative for Drug-Resistant Non-Operable Partial Epilepsies. In: Pickard, J.D., *et al.*, Eds., *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, Springer Vienna, 61-78. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0179-7_4
 - [19] Zhang, J., Xie, H. and Yang, A. (2025) Neuromodulation: Clinical Advances and Future Perspectives. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*, **25**, 1-10.
 - [20] Yan, H., Toyota, E., Anderson, M., Abel, T.J., Donner, E., Kalia, S.K., *et al.* (2019) A Systematic Review of Deep Brain Stimulation for the Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Childhood. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, **23**, 274-284. <https://doi.org/10.3171/2018.9.peds18417>
 - [21] Gouveia, F.V., Warsi, N.M., Suresh, H., Matin, R. and Ibrahim, G.M. (2024) Neurostimulation Treatments for Epilepsy: Deep Brain Stimulation, Responsive Neurostimulation and Vagus Nerve Stimulation. *Neurotherapeutics*, **21**, e00308. <https://doi.org/10.1016/j.neurot.2023.e00308>
 - [22] Bouwens van der Vlis, T.A.M., Schijns, O.E.M.G., Schaper, F.L.W.V.J., Hoogland, G., Kubben, P., Wagner, L., *et al.* (2019) Deep Brain Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Drug-Resistant Epilepsy. *Neurosurgical Review*, **42**, 287-296. <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0941-x>
 - [23] Warsi, N.M., Yan, H., Suresh, H., Wong, S.M., Arski, O.N., Gorodetsky, C., *et al.* (2022) The Anterior and Centromedian Thalamus: Anatomy, Function, and Dysfunction in Epilepsy. *Epilepsy Research*, **182**, Article 106913. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.106913>
 - [24] Valero-Cabré, A., Amengual, J.L., Stengel, C., Pascual-Leone, A. and Coubard, O.A. (2017) Transcranial Magnetic Stimulation in Basic and Clinical Neuroscience: A Comprehensive Review of Fundamental Principles and Novel Insights. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **83**, 381-404. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.006>
 - [25] Pang, S., D'Ambrosio, S., Battaglia, G., Jiménez-Jiménez, D., Perulli, M., Silvennoinen, K., *et al.* (2022) The Impact of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) on Seizure Course in People with and without Epilepsy. *Clinical Neurophysiology Practice*, **7**, 174-182. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2022.05.005>
 - [26] Binnie, C.D. (2000) Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy: A Review. *Seizure*, **9**, 161-169. <https://doi.org/10.1053/seiz.1999.0354>
 - [27] Ellrich, J. (2019) Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, **36**, 437-442. <https://doi.org/10.1097/wnp.0000000000000576>
 - [28] Yang, J. and Phi, J.H. (2019) The Present and Future of Vagus Nerve Stimulation. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, **62**, 344-352. <https://doi.org/10.3340/jkns.2019.0037>
 - [29] Sills, G.J. and Rogawski, M.A. (2020) Mechanisms of Action of Currently Used Antiseizure Drugs. *Neuropharmacology*, **168**, Article 107966. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107966>
 - [30] Haas, H. and Panula, P. (2003) The Role of Histamine and the Tuberomammillary Nucleus in the Nervous System. *Nature Reviews Neuroscience*, **4**, 121-130. <https://doi.org/10.1038/nrn1034>
 - [31] Lamb, Y.N. (2020) Pitolisant: A Review in Narcolepsy with or without Cataplexy. *CNS Drugs*, **34**, 207-218. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00703-x>
 - [32] Schwartz, J. (2011) The Histamine H3 Receptor: From Discovery to Clinical Trials with Pitolisant. *British Journal of Pharmacology*, **163**, 713-721. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01286.x>
 - [33] Beheshti, S. and Wesal, M.W. (2022) Anticonvulsant Activity of the Histamine H3 Receptor Inverse Agonist Pitolisant in an Electrical Kindling Model of Epilepsy. *Neuroscience Letters*, **782**, Article 136685. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136685>
 - [34] Kasteleijn-Nolst Trenité, D., Parain, D., Genton, P., Masnou, P., Schwartz, J. and Hirsch, E. (2013) Efficacy of the Histamine 3 Receptor (H3R) Antagonist Pitolisant (Formerly Known as Tiprolisant; BF2.649) in Epilepsy: Dose-Dependent Effects in the Human Photosensitivity Model. *Epilepsy & Behavior*, **28**, 66-70. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.03.018>
 - [35] Collart Dutilleul, P., Ryvlin, P., Kahane, P., Vercueil, L., Semah, F., Biraben, A., *et al.* (2016) Exploratory Phase II Trial to Evaluate the Safety and the Antiepileptic Effect of Pitolisant (BF2.649) in Refractory Partial Seizures, Given as Adjunctive Treatment During 3 Months. *Clinical Neuropharmacology*, **39**, 188-193. <https://doi.org/10.1097/wnf.0000000000000159>
 - [36] Wheless, J.W. (2008) History of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*, **49**, 3-5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x>

-
- [37] Freeman, J.M. and Kossoff, E.H. (2010) Ketosis and the Ketogenic Diet, 2010: Advances in Treating Epilepsy and Other Disorders. *Advances in Pediatrics*, **57**, 315-329. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2010.08.003>
- [38] Mazzuferi, M., Kumar, G., van Eyll, J., Danis, B., Foerch, P. and Kaminski, R.M. (2013) Nrf2 Defense Pathway: Experimental Evidence for Its Protective Role in Epilepsy. *Annals of Neurology*, **74**, 560-568. <https://doi.org/10.1002/ana.23940>
- [39] Williams, R.S.B., Boison, D., Masino, S.A. and Rho, J.M. (2024) Mechanisms of Ketogenic Diet Action. In: Noebels, J.L., Avoli, M., Rogawski, M.A., Vezzani, A. and Delgado-Escueta, A.V., Eds., *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*, Oxford University Press, 1635-1666. <https://doi.org/10.1093/med/9780197549469.003.0079>
- [40] Michael-Titus, A.T. and Priestley, J.V. (2014) Omega-3 Fatty Acids and Traumatic Neurological Injury: From Neuroprotection to Neuroplasticity? *Trends in Neurosciences*, **37**, 30-38. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.10.005>
- [41] Rogawski, M.A., Löscher, W. and Rho, J.M. (2016) Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **6**, a022780. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022780>
- [42] Johnson, K.V.-A. and Foster, K.R. (2018) Why Does the Microbiome Affect Behaviour? *Nature Reviews Microbiology*, **16**, 647-655. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0014-3>
- [43] Ding, M., Lang, Y., Shu, H., Shao, J. and Cui, L. (2021) Microbiota-Gut-Brain Axis and Epilepsy: A Review on Mechanisms and Potential Therapeutics. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 742449. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.742449>
- [44] De Caro, C., Leo, A., Nesci, V., Ghelardini, C., di Cesare Mannelli, L., Striano, P., *et al.* (2019) Intestinal Inflammation Increases Convulsant Activity and Reduces Antiepileptic Drug Efficacy in a Mouse Model of Epilepsy. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 13983. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50542-0>
- [45] Dong, L., Zheng, Q., Cheng, Y., Zhou, M., Wang, M., Xu, J., *et al.* (2022) Gut Microbial Characteristics of Adult Patients with Epilepsy. *Frontiers in Neuroscience*, **16**, Article 803538. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.803538>