文章编号:1000-5404(2012)22-2235-05

专家述评

神经电刺激技术在癫痫治疗中的应用



杨 辉 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院神经外科,全军癫痫病诊治中心)

[关键词] 大脑;电刺激;癫痫
[中图法分类号] R454.1;R742.1 [文献标志码] A

Brain electric stimulation in treatment of epilepsy

Yang Hui (Department of Neurosurgery, Center of Epilepsy Diagnosis and Treatment, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] The treatment of patients with refractory epilepsy has always been challenging. Despite the availability of multiple antiepileptic drugs, approximately 20% -30% of patients continue to have seizures, and many are not candidates for epilepsy surgery. Currently available treatment options for these unfortunate patients are limited. Brain electric stimulation provides a nondestructive treatment for these patients. Studies of electrical stimulation of the brain in epilepsy treatment begin with the research on cerebellar stimulation. Until now, the potential targets have increased over the years, including cortex, cranial nerve and multiple brain nuclei. With the development of therapeutic brain devices for epilepsy, it is convinced that the brain electric stimulation will become more widely applied in treatment of epilepsy. This overview, combining with literatures and our experiences, briefly summarizes the application of brain electric stimulation in the treatment of epilepsy.

[**Key words**] brain; electric stimulation; epilepsy

Supported by the National Natural Sciences Foundation of China (81071043) and the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2011BA5014).
Corresponding author: Yang Hui, Tel: 86-23-68755610, E-mail: huiyang64@yahoo.com

我国现有癫痫患者约 900 万,同时还以每年 40 万的数量递增,是危害我国人口整体素质的重要疾病之一。有 20% ~ 30% 的癫痫患者对现有的抗癫痫药物治疗不敏感,最终发展成为药物难治性癫痫,其中部分患者经过手术治疗可取得较为满意的疗效,然而,仍有相当数量的患者缺乏手术适应证或术后疗效不佳,因此,不断拓展癫痫的治疗手段,对提高癫痫患者的生存质量具有重要意义。

神经电刺激技术在癫痫诊断及治疗领域的应用已有一定历史,所涉及的脑结构包括皮层、小脑、深部核团、颅神经等。近年来,随着电生理技术、脑立体定向技术、影像学技术、电脑信息技术的发展,神经电刺激术在癫痫治疗中的作用不断受到关注,本研究就此领域的进展做一述评。

1 皮层电刺激技术(electrical cortical stimulation)

1.1 皮层电刺激术在癫痫评估中的应用

1870 年,德国科学家 Fritsch 和 Hitzig 通过电刺激狗大脑皮层证实脑功能运动区的概念,开创了皮质电刺激术(cortical stimulation)的先河。1886 年,Horsley 通过电刺激癫痫患者大脑皮层成功诱发癫痫发作,将被刺激的皮层称为致痫区,并以此为基础完成了人类历史上第 1 例癫痫外科手术。此后,以 Foerster、Sherrington、Penfield、Jasper 等为代表的学者不断完善

[基金项目] 国家自然科学基金(81071043);重庆市自然科学基金重点项目(CSTC2011BA5014)
[通信作者] 杨 辉,男,博士,主任医师,教授,博士生导师。担任中华医学会神经外科学分会委员会委员,中国医师协会神经外科医师分会委员会委员,中国抗癫痫协会理事会理事,中华医学会重庆市神经外科专业委员会副主任委员,重庆市医学会神经外科学专业委员会副主任委员,全军第九届科学技术委员会神经外科学专业委员会常务委员。先后主持国家自然科学基金重点项目 1 项、面上项目 4 项,卫生部、军队及重庆市科研项目 8 项。获军队医疗成果二等奖和重庆市科技进步二等奖各 1 项,重庆市科技进步三等奖 1 项。获国家"求是奖"、"国家新世纪百千万工程人才"、"军队院校育才银奖"、"总后科技新星"、"重庆市学科学术技术带头人"等称号。先后任 10 余种国家级统计源期刊编委,以第一作者及通信作者在 SCI 收录国际期刊发表论文 26 篇,单篇影响因子最高 10.789。全军优秀硕士论文指导教师,重庆市优秀博士生导师。电话:(023)68755610,E-mail:huiyang64@yahoo.com

皮层电刺激术,其中 Penfield 将动物皮层电刺激术中的理论和经验应用于人类皮层,创立了清醒麻醉手术,即"Montreal procedure",通过术中刺激了解功能区分布情况,对皮层电刺激术的临床应用起到巨大推动作用。目前,颅内电极被认为是定位致痫灶的金标准,而皮层电刺激被公认为定位大脑皮层功能区的金标准[1]。成功的癫痫外科手术依赖于准确定位致痫区,同时术中充分保护脑功能区,提高脑功能区病灶切除程度。我国北京、上海、重庆、西安、广州等地已相继开展皮层电刺激的脑功能区及致痫区定位研究。

大脑皮层电刺激具体操作是:通过手术向大脑皮层表面植入电极,皮层电极的形状和大小可依具体情况而变。实施电刺激时,可连接皮层电刺激器向患者大脑皮层的相应触点输出特定电刺激,电刺激参数的设置随着皮层电刺激技术的成熟而不断修正,早期多应用恒压或恒流刺激,目前临床上一般使用双相方波脉冲串,脉冲波宽为 0.2 ~ 0.5 ms,刺激频率为 50 Hz,刺激脉冲串的时长为 2 ~ 5 s,刺激的电流强度从 1 mA 起始,每次增加 0.5 ~ 2 mA,最大不超过 8 mA,或刺激过程中出现后发放[2]。大脑皮层功能定位的目的是确定参与运动、感觉、语言及认知功能的皮层脑区及皮层下传导通路,其定位方法可简单归纳为两类:第一,嘱患者进行某项操作或活动,此时给予电刺激,观察刺激能否影响该任务;第二,预先对相关皮层给予电刺激,观察患者在刺激发放期间能否完成特定操作任务。术前须向患者详细解释刺激术流程及术中可能出现的不适,以期获得良好的配合,其中涉及语言、感觉、认知功能者需处于清醒状态,仅涉及运动功能者可在麻醉状态下进行评估[3]。在致痫区定位方面,一般联合皮层电刺激术与皮层视频脑电图(VECoG)监测技术进行明确定位,电刺激局部皮质后出现先兆和惯常发作,提示该部位为致痫区。

癫痫外科常用的皮层电刺激方法包括术中电刺激法及颅内电极埋藏法。术中皮层电刺激可在麻醉状态、清醒麻醉、唤醒麻醉下进行,可提供实时动态即时的脑电信息,相较于埋置术后能刺激更大范围的脑皮层,提高语言区的阳性发现率。颅内埋藏电极的广泛应用使手术室外的皮层电刺激迅猛发展,其最大优势在于评估致痫病灶时能够清晰描记几乎无干扰的脑电信号,排除了麻醉药物对脑电的抑制效应,同时可长时、重复、安全地进行电刺激及脑电记录,患者依从性好。颅内电极埋藏法不足之处在于置入电极后的感染、形成颅内血肿等风险,电极易被黏液及炎性物质包裹使采集到的信息失真或减弱[4]。

自 2007 年以来,我们开展 80 余例癫痫术中皮层电刺激术,根据病灶、致痫皮层和皮层功能区关系选择相应手术方式,在剪裁式切除病灶时最大限度保护功能皮层以及皮质下功能传导束,取得了良好的临床效果。值得注意的是,皮层电刺激术的脑功能区定位结果可因刺激参数设置、皮层反应性、患者耐受度等因素变化。因此,皮层电刺激的结果需结合患者临床表现、影像学结果、头皮脑电记录、神经精神功能测定等结果进行综合分析,相互补充定位信息,从而更精确地进行癫痫灶及功能区定位。

1.2 皮层电刺激术在癫痫治疗中的应用

癫痫的电生理基础是大脑皮层神经元异常放电及播散。既往研究发现皮层电刺激可直接调控皮层电生理活性,既可通过产生后发放导致癫痫发作,又可抑制癫痫的发作和播散。1954 年 Penfield 和 Jasper 首次报道皮层电刺激可减轻患者癫痫发作。2011 年,由全美 32 个癫痫中心参与完成的 1 项双盲随机对照研究表明感应性皮层电刺激(responsive cortical stimulation,RCS)可显著降低药物难治性癫痫发作频率,具有良好的耐受性,无精神及认知方面的不良反应并显著提高患者生活质量[5]。

癫痫的皮层电刺激疗法应用初期,多是利用在致痫灶及功能区评估时安置的颅内电极,将提前设置好的刺激信号输入皮层,由于癫痫是发作性疾病,发作期与发作间期皮层活动状态迥异,因此相对恒定的刺激模式与时、空变化的脑生理状态之间的矛盾限制了皮层电刺激术在癫痫治疗领域的开展。近年来,感应性神经刺激器(responsive neurostimulator,RNS)的问世,极大拓展了皮层电刺激术在药物难治性癫痫领域的应用前景。RNS 能够实时监控并分析大脑皮层电活动变化,当探测到痫样放电后,可立即发放电脉冲刺激抑制癫痫发作。RNS 由体内植入组件和体外控制组件两部分构成,其中体内植入组件包括微处理器控制的神经刺激器,通过手术植入头皮下颅骨内,并连接埋植于癫痫灶附近的刺激电极;体外控制组件由医生编程器、数据传送器和遥控仪组成。医生可根据患者情况调节 RNS 刺激信号,电刺激工作区间为频率 1 ~ 333 Hz、电流 1 ~ 12 mA,刺激时程 40 ~ 1 000 μs[6]。

感应性皮层电刺激的最大优势是当检测癫痫样波出现时即释放电刺激治疗,阻断或减轻癫痫的发作,而不是通过长时程皮层刺激降低整体皮质兴奋性来减少发作频率。由于电刺激器植入术系有创性操作,因此短期不良反应主要有颅内出血(4.7%)及感染(5.2%)[5]。

2 颅神经刺激术(cranial nerve stimulation)

2.1 迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation,VNS)

VNS 是利用植入神经控制辅助系统对左侧迷走神经干进行间断的电刺激,使迷走神经向颅内发出冲动,从而使整个神经系统产生广泛的电生理活性改变,从而达到治疗难治性癫痫的目的。1988 年 Penry 等[7]报道了人体首例 VNS 植入,随后许多学者开展了相关临床研究。1994 年欧共体正式批准了 VNS 的临床应用,1997 年美国食品药品管理局(FDA)批准 VNS 用于大于 12 岁的青少年和成人的部分性发作癫痫的辅助治疗,并可用于治疗药物难治性癫痫,同年开始试用于临床。我国于 2000 年 7 月 3 日由国家药品监督管理局正式批准进口 VNS,目前国内已有多家医院开展癫痫的 VNS 疗法,主要集中于北京、上海、广州、重庆等地区。由于 VNS 技术安全性高,副作用少,目前已成为应用最为广泛的药物难治性癫痫的神经电刺激治疗方法。据统计,全球有超过 60 000 例患者接受了 VNS

治疗[8]。

值得注意的是,并不能完全依赖VNS消除癫痫或完全替代抗癫痫药物,VNS只能作为药物难治性癫痫患者的一种辅助治疗手段。目前,VNS治疗癫痫的适应证尚无统一标准,结合我们的经验和文献[9]报道,总结适应证如下:①难治性癫痫:每月平均发作6次以上,癫痫发作间歇期少于14 d,持续2年;②经过2种或2种以上抗癫痫药物规范治疗2年无效。③无心、肺慢性疾病史和胃、十二指肠溃疡史,无胰岛素依赖性糖尿病史。④无迷走神经切除史。⑤不适合手术切除,或外科治疗失败的难治性癫痫患者。2006年,在60个国家通过对50 000例VNS患者进行统计,结果表明获得理想效果的患者一般具备以下标准:①病史少于5年;②年龄小于18岁;③Lennox-Gastaut综合征患者(以跌倒和失神发作为主);④未行脑部手术治疗。

临床上通常在植入刺激设备后2周左右开机刺激,以利于植入过程中迷走神经损伤的恢复。目前尚无明确的刺激参数标准,治疗过程中根据个体化原则进行调节。推荐的起始刺激参数为:电流强度0.25 mA,频率30 Hz,刺激时间30 s,间歇时间5 min,刺激脉宽500 s,刺激的电流强度可从0.25 mA逐渐递增至1.0~1.5 mA的有效刺激强度。决定VNS疗效的真正因素可能是刺激时间的长短和刺激频率的高低,与刺激电流的大小无关。有研究[10]显示,VNS的疗效随患者使用的时间递增,即使用的时间越久,癫痫的发作次数越少;同时,高频刺激组(30 Hz,130 s,时间30 s,间隔5 min)对癫痫的治疗作用优于低频刺激组(1 Hz,500 s,时间30 s,间隔90~180 min),提示高频刺激更为明显地控制癫痫发作。然而,刺激电流的增加和发作减少之间没有明确的联系,很多患者在电流低于1.0 mA即可获得良好的疗效,只有少数患者可在电流增大后出现效果改善,同时随着电流的增加,并发症发生率随之增加。因此,术后VNS参数的调节对于治疗效果具有决定性作用。

目前我们已开展9例VNS癫痫治疗,均为外科治疗失败患者,我们发现患者对VNS的耐受良好,术后半年发作缓解(控制率)达到78%,目前尚未出现副作用及并发症。文献报道VNS副作用主要包括:声音嘶哑、声音变化、咳嗽以及喉咙或胸部的刺痛和麻木等。这些症状大多为暂时性,随着时间的推移和参数调整,患者的症状可逐渐消失和适应。罕见的副作用包括左侧声带麻痹和轻度面部无力,这可能与颈部切口过高有关。随着外科手术技术的进步,手术并发症(包括伤口感染、瞬时声带麻痹)已较为少见,发生率仅0.1%[11]。

目前VNS抗癫痫机制尚未完全阐明。研究发现经VNS的电刺激信号通过蓝斑、孤束核及其他相关结构,如背侧丘脑杏仁核、海马、背侧丘脑、岛叶皮质等,直接和间接作用于皮层神经元的兴奋性,使癫痫发作阈值升高。EEG记录发现,VNS可迅速减少发作间期痫样放电,提示VNS可直接作用于皮层神经元的活动[12]。此外,VNS可通过保护皮层GABA能神经、上调患者GABA受体密度、增加脑脊液GABA含量等途径上调脑内GABA能系统活性,进而抑制癫痫发作[13]。

2.2 三叉神经刺激术(trigeminal nerve stimulation)

三叉神经刺激术是近年来应用于癫痫治疗的新技术。2000年,Fanselow等[14]发现三叉神经刺激术可缓解戊四氮点燃大鼠的癫痫发作,为三叉神经刺激术的临床应用奠定理论基础。2003年DeGiorgio等[15]首次报道临床上利用三叉神经刺激术治疗药物难治性癫痫,取得确切疗效。2006年,DeGiorgio[15]报道7例患者接受眶上三叉神经刺激术,平均癫痫发作频率减少44%,其中4例患者癫痫发作频率减少超过50%。他们的另1项长期临床研究表明,接受三叉神经刺激术后3、6、12个月,癫痫发作频率分别下降66%、56%、59%。与这些结果相似,在1项随机对照研究[16]中,40%的癫痫患者发作频率减少超过50%。此外,研究[14]证实双侧三叉神经刺激较单侧刺激更有效,且高频刺激较低频刺激更有效。上述结果有力证实TNS具有确切的抗癫痫作用,为临床推广TNS提供了充分的依据。目前国内尚无关于三叉神经刺激术治疗癫痫的报道。

与迷走神经刺激术相比,三叉神经刺激术具有多种优势。例如:其损伤小,且可在双侧运用,同时由于三叉神经面部表浅支的存在,三叉神经刺激术可通过表皮电极刺激测试其是否有效,进而排除不必要的手术种植。总体上癫痫患者对三叉神经刺激术耐受性良好,最常见的副作用表现为面部皮肤刺激,可通过减少刺激时间(例如每天使用12 h),改变电极位置和涂抹1%肾上腺皮质激素霜,来缓解皮肤不适[16]。

目前认为蓝斑和孤束核可能在三叉神经刺激术的抗癫痫机制中发挥重要作用。三叉神经与蓝斑和孤束核具有广泛的联系,既往研究证实,刺激蓝斑可抑制由钴和青霉素诱导的癫痫样放电;同样刺激孤束核可推迟由杏仁核刺激产生的部分性癫痫发作,因此三叉神经刺激术可能通过激活上述神经通路发挥抗癫痫作用[14,16]。

3 脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)

DBS是通过立体定位的方法将刺激电极精确性植入脑内特定的靶点进行电刺激 ,从而达到治疗癫痫的一种新方法。1952年,Heath[17]就发现DBS对1例复杂部分性发作的患者具有作用,他将当时患者的反应描述为:几乎在他接受刺激的同时,他立刻从一个烦躁、震怒的人变成了一个快乐、愉悦的人。20世纪80年代,DBS已开始广泛地应用于帕金森病、神经性疼痛的治疗,但是作为癫痫治疗的常规手段只是近10年才被临床医生所应用。DBS癫痫治疗的刺激靶点通常选择在致痫灶或癫痫放电神经网络中扮演重要角色的结构如丘脑核团、尾状核、黑质、海马等。其中丘脑前核是最有希望的DBS治疗靶核团,特别是对部分性发作效果非常明确,其余有争议的刺激核团,其治疗效果可能更多地取决于致痫灶位置[18]。

以丘脑前核(anterior nuclei of thalamus, ANT)为例,电刺激ANT在部分性发作、全身强直性发作、复杂部分性发作等各种不同癫痫发作形式中均有很好的抗癫痫作用。动物实验研究[19]发现,单侧或者双侧电刺激大鼠ANT可显著降低匹罗卡品诱发的癫痫发作潜伏时间,具有良好的抗癫痫作用。更令人

瞩目的1项称为SANTS(stimulation of the anterior nuclei of thalamus for epilepsy)的大样本多中心随机双盲临床实验发现,双侧植入电极按照刺激频率145脉冲/s,刺激时间90 μs,刺激强度5 V的参数,ANT DBS对部分性发作的癫痫平均有效控制率高达54%[20],为DBS临床治疗部分性发作提供了有力的证据支持。同时,最近的1项研究发现,ANT DBS不但能控制癫痫患者临床痫性发作,对患者的语言功能等认知能力也有相当好的改善作用[21]。然而,ANT DBS抗癫痫的具体机制仍不明确,学者们推测可能是由于电流作用导致"皮层-丘脑回路"的逆向活化造成的抑制效应[22],另外动物实验[19]也提示因电极植入造成的局部损伤也可能是其机制之一。

尽管DBS在抗癫痫治疗中的探索已经持续了将近30年,但是不同临床试验却发现不一样的结果。通过对Lennox-Gastaut综合征的患者丘脑正中核(centromedian nucleus of the thalamus, CMT)电刺激治疗后,13例患者整体上发作次数降低了80%,同时明显提高患者的生活质量[23-24]。但是,在另1个类似的长达5年随访中发现CMT电刺激的抗癫痫效果并不明确[25]。上述差异的可能由于不同试验中选择的刺激参数模式不一致、癫痫患者临床表现差异等造成。因此,DBS治疗癫痫还有很多的问题亟待解决。至于不同患者之间是否应接受的不同手术方式,哪些刺激核团是最有效的,最适宜的刺激参数及模式都是我们进一步研究的重点。

4 小脑电刺激(cerebellar stimulation)

小脑通过与大脑、脑干和脊髓之间丰富的传入和传出联系,参与躯体平衡和肌肉张力(肌紧张)的调节,以及随意运动的协调。1955年首次报道在猫电点燃癫痫模型中观察到电刺激小脑皮层表面可显著减轻癫痫发作。此后,大量研究围绕不同的癫痫动物模型、小脑电刺激位点、刺激参数等因素,较为系统地探究小脑电刺激术在癫痫中的治疗效应,研究发现就癫痫动物模型而言,小脑电刺激术是一种疗效确切、易于操作、安全且并发症少的治疗手段。进一步研究发现,当电刺激位点置于小脑蚓部、邻近中线皮层时疗效更为确切;此外,小脑电刺激术对起源于边缘系统的癫痫更为有效[26-27]。

鉴于动物实验的良好疗效,1973年Cooper等首次在临床上开展小脑电刺激术治疗药物难治性癫痫,在接受治疗的32例发作形式不同的癫痫患者中,18例患者发作明显得到控制,在为时18个月的随访期内,疗效无反弹。这项研究大大地鼓舞了临床医生,小脑电刺激也受到了广泛的青睐。1976年Sramka报道3例接受小脑齿状核电刺激治疗的患者,其癫痫发作均得到短期好转。1977年Gilman等报道6例接受的小脑皮层电刺激治疗的病例,其中83.3%的患者癫痫发作频率降低。1979年Levy等利用小脑皮层电刺激治疗药物难治性癫痫,33.3%的患者癫痫发作明显好转或消失,33.3%的患者轻度好转。2005年,Velasco对5例发作类型不同的药物难治性癫痫患者给予小脑皮层电刺激治疗后进行双盲研究,发现41%的患者癫痫发作频率降低。然而,亦有学者对小脑电刺激术治疗癫痫持反对态度。1978年Van Buren等对5例接受小脑皮层电刺激术的癫痫患者作双盲研究,认为CCS对治疗癫痫无效。1984年Wright等对12例接受小脑皮层电刺激术治疗的患者进行双盲研究,发现所有患者癫痫发作频率无明显好转,但11例患者主观认为癫痫症状好转[28-30]。

回顾研究发现,南京军区总医院祝正祥等[31]于20世纪80年代中期开始在国内开展药物难治性癫痫的小脑电刺激治疗,术中将1对电极放入小脑表面的前、后叶近中线部,利用国产J-63型慢性小脑刺激器提供脉冲。1999年该研究组发表的1项回顾性临床研究报道15例手术中,术后随访观察认为有3例癫痫发作消失,6例发作明显减少,5例发作减少,1例无效,总体疗效满意。该研究组提出凡是顽固性癫病,有确切的异常EEG,智商达70以上,并已排除颅内占位病变的各种类型的癫痫性精神障碍,均可采用CCS治疗。

早期开展小脑电刺激术治疗药物难治性癫痫的理论依据在于电刺激活化小脑浦肯野神经元,经由小脑上脚的纤维投射,抑制丘脑-皮层的兴奋性投射,进而抑制大脑皮层的活动。然而,来自动物模型及临床病例的证据似乎并不支持该理论。病理学研究发现癫痫患者小脑中浦肯野神经元的数量显著降低,小脑电刺激可进一步引起浦肯野神经元数量的降低。此外,电生理证据表明电极周围的浦肯野神经元放电频率显著降低,且重复性外源性电刺激可完全抑制浦肯野神经元自发电活动[32-33]。

尽管在临床上利用小脑电刺激治疗癫痫的历史已逾40年的历史,但总体而言该疗法仍处于试验阶段,患者的入选标准、癫痫发作类型、刺激参数设置、电极置入位点、术后随访标准等均可影响治疗效果。随着高清影响技术、微小电极技术、交互式电刺激技术的进展,有望实现小脑电刺激在药物难治性癫痫中的个体化治疗。

5 展望

作为药物难治性癫痫的综合治疗手段之一,神经电刺激术的临床应用已有一定的历史,随着新兴医疗装备技术的不断涌现以及癫痫发病机制的研究深入,可以预见神经电刺激术在癫痫治疗中的应用将更加广泛。目前关于神经电刺激术治疗癫痫的作用机制、最佳电刺激模式、频率、强度、靶位等问题仍不清楚,进一步的研究工作应重点关注:①神经电刺激对大脑神经网络的短期及远期效应,外源性电活动是否引起神经网络可塑性的改变;②在参考国外治疗经验的基础上,国内应积极开展关于神经电刺激术的多中心临床研究,以探索适应我国癫痫人群的最佳治疗方案;③研发和普及适合我国经济发展水平的新型植入式神经电刺激器设备。我们相信,这些问题的解决,将有力推动神经电刺激术在癫痫治疗领域的规范化应用。

参考文献:

[1] Liu S, An N, Yang H, *et al*. Pediatric intractable epilepsy syndromes: reason for early surgical intervention[J]. Brain Dev, 2007, 29(2): 69-78.

[2] Ni D Y, Zhang G J, Qiao L, *et al*. Surgery for perirolandic epilepsy: Epileptogenic cortex resection guided by chronic intracranial electroencephalography and electric cortical stimulation mapping[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2010, 112(2): 110-117.

[3] Szelenyi A, Bello L, Duffau H, *et al*. Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice [J]. Neurosurg Focus, 2010, 28(2): E7.

[4] 候智, 刘仕勇, 杨梅华, 等. 颅内电极埋藏在枕叶癫痫中的作用[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2010, 9(5): 407-409.

[5] Morrell M J. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy[J]. Neurology, 2011, 77(13): 1295-1304.

[6] Sun F T, Morrell M J, Wharen R E Jr. Responsive cortical stimulation for the treatment of epilepsy[J]. Neurotherapeutics, 2008, 5(1): 68-74.

[7] Penry J K, Dean J C. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results[J]. Epilepsia, 1990, 31 Suppl 2: S40-S43.

[8] Englot D J, Chang E F, Auguste K I. Efficacy of vagus nerve stimulation for epilepsy by patient age, epilepsy duration, and seizure type [J]. Neurosurg Clin N Am, 2011, 22(4): 443-448, v.

[9] 刘菲, 栾国明, 鲍民, 等. 迷走神经刺激治疗难治性癫痫: 附12例分析[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2008, 3(11): 486-488.

[10] Handforth A, DeGiorgio C M, Schachter S C, *et al*. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial[J]. Neurology, 1998, 51(1): 48-55.

[11] Schachter S C. Vagus nerve stimulation therapy summary: five years after FDA approval[J]. Neurology, 2002, 59(6 Suppl 4): S15-S20.

[12] Santiago-Rodriguez E, Alonso-Vanegas M, Cardenas-Morales L, *et al*. Effects of two different cycles of vagus nerve stimulation on interictal epileptiform discharges[J]. Seizure, 2006, 15(8): 615-620.

[13] Neese S L, Sherill L K, Tan A A, *et al*. Vagus nerve stimulation may protect GABAergic neurons following traumatic brain injury in rats: An immunocytochemical study[J]. Brain Res, 2007, 1128(1): 157-163.

[14] Fanselow E E, Reid A P, Nicolelis M A. Reduction of pentylenetetrazole-induced seizure activity in awake rats by seizure-triggered trigeminal nerve stimulation[J]. J Neurosci, 2000, 20(21): 8160-8168.

[15] DeGiorgio C M, Murray D, Markovic D, *et al*. Trigeminal nerve stimulation for epilepsy: long-term feasibility and efficacy[J]. Neurology, 2009, 72(10): 936-938.

[16] Pop J, Murray D, Markovic D, *et al*. Acute and long-term safety of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2011, 22(3): 574-576.

[17] Heath R G. Electrical self-stimulation of the brain in man[J]. Am J Psychiatry, 1963, 120: 571-577.

[18] Pereira E A, Green A L, Stacey R J, *et al*. Refractory epilepsy and deep brain stimulation[J]. J Clin Neurosci, 2012, 19(1): 27-33.

[19] Hamani C, Ewerton F I, Bonilha S M, *et al*. Bilateral anterior thalamic nucleus lesions and high-frequency stimulation are protective against pilocarpine-induced seizures and status epilepticus[J]. Neurosurgery, 2004, 54(1): 191-197.

[20] Fisher R, Salanova V, Witt T, *et al*. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy[J]. Epilepsia, 2010, 51(5): 899-908.

[21] Oh Y S, Kim H J, Lee K J, *et al*. Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients[J]. Seizure, 2012, 21(3): 183-187.

[22] Zhong X L, Yu J T, Zhang Q, *et al*. Deep brain stimulation for epilepsy in clinical practice and in animal models[J]. Brain Res Bull, 2011, 85(3/4): 81-88.

[23] Velasco A L, Velasco F, Jimenez F, *et al*. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome[J]. Epilepsia, 2006, 47(7): 1203-1212.

[24] Fisher R S. Therapeutic devices for epilepsy[J]. Ann Neurol, 2012, 71(2): 157-168.

[25] Andrade D M, Zumsteg D, Hamani C, *et al*. Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy[J]. Neurology, 2006, 66(10): 1571-1573.

[26] Laxer K D, Robertson L T, Julien R M, *et al*. Phenytoin: relationship between cerebellar function and epileptic discharges[J]. Adv Neurol, 1980, 27: 415-427.

[27] Fridley J, Thomas J G, Navarro J C, *et al*. Brain stimulation for the treatment of epilepsy[J]. Neurosurg Focus, 2012, 32(3): E13.

[28] Velasco F, Carrillo-Ruiz J D, Brito F, *et al*. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures[J]. Epilepsia, 2005, 46(7): 1071-1081.

[29] Krauss G L, Koubeissi M Z. Cerebellar and thalamic stimulation treatment for epilepsy[J]. Acta Neurochir Suppl, 2007, 97(Pt 2): 347-356.

[30] Kellinghaus C, Loddenkemper T. Double-blind, randomized controlled study of bilateral cerebellar stimulation[J]. Epilepsia, 2006, 47(7): 1247.

[31] 祝正祥, 谭启富, 孙克华, 等. 慢性小脑刺激在治疗癫痫中的应用[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 1999,2(1): 32-34.

[32] Baker K B, Schuster D, Cooperrider J, *et al*. Deep brain stimulation of the lateral cerebellar nucleus produces frequency-specific alterations in motor evoked potentials in the rat *in vivo*[J]. Exp Neurol, 2010, 226(2): 259-264.

[33] Fountas K N, Kapsalaki E, Hadjigeorgiou G. Cerebellar stimulation in the management of medically intractable epilepsy: a systematic and critical review[J]. Neurosurg Focus, 2010, 29(2): E8.

(**收稿**:2012-07-24;**修回**:2012-09-06)

(编辑 王 红)