

· 综述 ·

神经工程技术在癫痫治疗中的应用

常鹏飞¹ 李勇杰¹

神经工程学研究主要应用计算机技术和神经科学技术,首先是对神经生理信号数据的测量和提取,从而解码神经功能信号、预测神经系统的行为。根据解码的神经数据特征,通过应用模拟神经功能的数学模型重建神经功能。根据神经功能的数学模型可以设计研发发挥神经功能的仪器设备。由于有神经功能的数学模型,所以,在仪器植入患者体内之前就可以粗略的检测它的诊断和治疗的有效性和安全性。这种计算机化的数学模型有强大的功能,它能同时模拟不同等级的神经系统功能,范围包括从单个的离子通道、单一神经元、局部神经网络到一个完整的系统功能^[1-3]。

癫痫是严重影响人类健康生存的常见神经系统疾病,发病率约为 0.7%,儿童和青壮年占患者总数的绝大多数。我国约有癫痫患者 900—1000 万^[4]。癫痫的主要治疗方法是预防性应用抗癫痫药物,防止癫痫的临床发作,而抗癫痫药物的作用机制多种多样,通常是抑制神经元的离子通道。近十年来,虽然不断有新的抗癫痫药物问世,但是,这些新的抗癫痫药物的主要特点是改善了药物的副作用,而并不是比旧的抗癫痫药物更有效。总的来讲,世界范围内的药物难治性癫痫的比例仍然占癫痫患者的 1/3。因此,人们仍在不断尝试诸如基因治疗、纳米颗粒(nano particles)细胞内导向治疗以及新的抗癫痫设备。

近三十年来,神经病学、神经外科学和神经科学家专注于研究利用调节神经元输入和输出功能的方法,来控制神经系统的功能和行为。早期的尝试主要是破坏性的疗法,如局部脑组织的切除或损毁,治疗肌张力障碍、震颤和精神性疾病。之后,人们对震颤和帕金森病的局部神经环路的认识不断深入,并且发现局部刺激大脑某一部位可以产生长久可靠的治疗作用而并不损毁神经组织^[4-5]。过去几年已经有超过十万运动障碍性疾病的患者接受了植入式电刺激治疗,而且这一技术也被用于治疗其他各种中枢神经系统疾病,如抑郁症、进食异常、药物成瘾和癫痫。准确记录和分析局部脑组织的神经网络功能和植入式电刺激器的问世,为癫痫的治疗开辟了一条新的途径,近年来更加智能化的抗癫痫神经工程系统正在研制中,现介绍两种用于临床的癫痫治疗设备。

1 开放式刺激系统治疗癫痫

电场能够影响神经元的兴奋性,所以电刺激在过去的 20 年时间里被不断地应用来尝试治疗癫痫发作。在 1970 年代小脑电刺激就被用于癫痫的治疗,之后人们也尝试电刺激丘脑中间核和丘脑前核治疗癫痫。这些探索性研究缺乏对照,是经验性的,证明电刺激控制癫痫发作对某些患者是有效和安全的,但是许多研究结果缺乏统计学分析,是有争议的^[6-7]。随后国家监管部门如美国的 FDA 制定了有关这些设备治疗癫痫的安全性和有效性标准^[8],近来有关电刺激设备的临床研究已经进入了对照研究阶段。

2 迷走神经电刺激治疗癫痫

迷走神经电刺激器(vagus nerve stimulation,VNS, Cyberonic, INC Houston TX)是美国 FDA1997 年批准通过对部分性癫痫发作的辅助性治疗。VNS 可以使癫痫发作次数平均减少 30%—40%,约 10%的患者可以达到完全控制癫痫发作的目的^[9]。VNS 是通过间断性刺激左侧颈部迷走神经而起作用的,刺激电极是一个袖套样的电极,包绕在左侧迷走神经上。右侧迷走神经由于其支配心脏房室节的活动,所以不作为刺激用,以免引起严重心率失常。目前我们尚不清楚迷走神经电刺激控制癫痫发作的确切机制,但是这一技术可以预防癫痫的发作。

VNS 是开放式抗癫痫装置,没有直接的反馈调节作用,它是通过程序性重复性刺激(刺激 30s,间歇 5min)迷走神经,间接刺激中枢神经系统而起到治疗作用的。刺激参数可以通过程序修改,包括电压、刺激时间、波宽,开关循环时间等。这种设备类似于早先的心脏起搏器,设计简单而且证明对一些癫痫患者是有效的。VNS 治疗癫痫的疗效不是很高,约 50%多的患者对 VNS 治疗有反应,这一疗效类似于一种新的抗癫痫药用于已经对两种抗癫痫药物产生耐药性的患者,因此,人们对它在癫痫治疗中的作用价值仍存在不同意见。VNS 费用昂贵,且有侵袭性,但是副作用较少,所以,现在它仍没有被广泛接受为代替一线或二线抗癫痫药物的治疗手段。要得到广泛应用,必须提高有效率,降低侵袭性并控制价格。

DOI10.3969/j.issn.1001-1242.2010.08.028

1 首都医科大学宣武医院,北京功能神经外科研究所,北京宣武区长椿街 45 号,100053

作者简介:常鹏飞,男,博士,主任医师;收稿日期:2009-07-31

3 脑深部电刺激治疗癫痫

另一种新的开放式的刺激设备目前也正在临床试验中。这种设备被称为 Kinetra 神经刺激器(Medtronic),它是通过刺激丘脑前核来控制癫痫的发作。这与用来治疗帕金森病的深部脑刺激仪器(deep brain stimulator, DBS)非常相似。神经刺激器通过脑立体定向方法植入到丘脑前核,但是刺激丘脑前核的方法与用于治疗帕金森病和震颤的方法有些不同,前者是采用间断性的刺激而不是持续性的刺激^[10-11]。脉冲发生器植入到锁骨下方的皮下,通过皮下连接线与脑深部电极连接,但现在有一拖二刺激器,一套刺激仪器中就包含了两个植入性的脉冲发生器,把它们植入到胸部的一侧即可。选择丘脑前核作为治疗的靶点主要是根据癫痫动物模型的研究结果,以及两项人体预实验结果,这两项预实验证明刺激患者丘脑前核可以控制急、慢性癫痫发作^[11]。这项研究目前正在有计划地进行中,有望在近期看到实验研究的结果。初步研究显示,将 Kinetra 仪器用于刺激海马核团也可控制癫痫发作,也有人将刺激电极植入到人丘脑底核和中央中间核尝试治疗癫痫^[13],总之,过去 20 年里还有很多核团都曾经被当作刺激的靶点,但是这些探索和尝试,仍处在早期的研究中。

4 其他刺激方法

研究人员也尝试研究更普遍的抗癫痫治疗方法,其中电刺激是方向之一,研究证明,在许多部位的电场刺激都可能控制癫痫的发作。局部脑组织的冷却刺激,也是一种新的探索,在癫痫动物模型实验中发现,快速冷却局部脑组织,可以控制神经细胞的兴奋性,降低其活性^[14]。经颅磁刺激也应用于治疗癫痫病,这一技术的优点是非侵袭性、局部治疗,是一种安全、直接的治疗方法^[15]。然而迄今为止,仅有最初的临床试验数据和病例说明了该技术的有效性。另一种有趣的方法是使植入的仪器在局部脑组织内注入抗癫痫药物,这种方法在实验阶段非常成功,但还没有进入临床试验阶段。进一步的研究,不仅要了解刺激的方式和部位,而且还要明确刺激的最佳时间。而正是最后这一问题的出现,促使一个新的癫痫治疗的技术,即反馈式闭路刺激器的诞生。

5 反馈式闭路刺激系统治疗癫痫

反馈式闭路刺激系统的设计和应用在癫痫治疗领域是令人鼓舞的新进展。反馈式闭路刺激系统可以实时记录、监测 EEG 信号,当发现有癫痫发作的先兆证据时就会启动开关进行刺激干预^[16]。目前有许多类似的仪器在研制中,但只有反馈式神经刺激器(RNS)系统(NeuroPace, Inc., Mountain View, CA)进入了临床试验阶段。RNS 是第一代反馈式闭路刺激装置,它有颅内电极,能记录颅内脑电的变化,并将这些脑电信号进行计算分析,当出现癫痫发作或者癫痫发作即将开始时,闭路刺激系统会做出判断,并启动开关对大脑局部

进行电刺激以预防或阻止癫痫的发作。这一技术的一个重要特点是它应用了一个人格化的“培训时期”,也就是说仪器在植入患者体内开始记录癫痫发作后就变得更符合该患者的特征。在 2007 年底,这一研究仍在补充阶段,但初步的研究结果让人对未来这一技术的应用充满期待。

数字化 EEG 是监测癫痫患者脑电变化的有效方法。信号数字化和先进的计算机处理器使复杂的数学分析处理成为可能,目前,应用计算机可以快速处理分析大量的颅内记录的 EEG 信号。多年来监测棘波和癫痫发作的方法在不断改进,但探测发作的数学方法(算法)进步不大,这在一定程度上阻碍了反馈式控制癫痫装置的研发和应用。如果反馈式闭路仪器的检测变得更精确,它对癫痫发作的监测将成为一个有效的反馈机制,既可以减轻也可以中止癫痫的发作。但是反馈式闭路仪器的监测的成功,需要一个较早的警告信号,而目前第一代产品在发现癫痫发作开始后干预的时间可能有些晚。解决的办法无疑是更早一点发现癫痫发作的预警信号^[17-18]。

随着预测癫痫发作技术的进步,我们有可能提供更高效率的反馈式闭路干预措施^[19-20]。闭路干预的设备有几个优点:①在介入的能量不够时,反馈机制会及时给予准确的调整;②有可能减少整体治疗剂量,从而减少治疗时产生的副作用和系统的损耗;③它是唯一可在早期防止癫痫临床发作的方法,而不是在癫痫发作后才进行阻止。闭路仪器的优势是发出比开放仪器更低频率的刺激,但能得到更高的效应。目前在研的治疗策略包括电刺激、冷却、迷走神经刺激以及局部输注药物。

预测和治疗癫痫发作的方法得益于现代科技的飞速发展,但是在这一领域仍有几个重要问题需要很好地解决:①如何改进癫痫发作的预测方法;②建立颅内电极记录的脑电数据库;③理解癫痫发作的机制;④如何才能防止癫痫发作;⑤个体化的控制。

目前植入性抗癫痫仪器的刺激方式主要包括电刺激、磁场刺激、局部药物释放,以及局部冷却刺激。电刺激仪器的刺激形式包括持续性、反馈性以及控制性的。目前已有三种电刺激器应用于临床。VNS 和 Kinetra 两种仪器都是持续刺激型的开放式系统,而 RNS 则是反馈式的闭路刺激仪器,它可以根据自动解码颅内 EEG 的活动,发出多达 5 个脉冲系列的刺激,这在用于治疗帕金森病的 DBS 仪器中已经有了成功实例,但这并不意味着它是最好的刺激方法。目前正在研究持续性、可控性的刺激的方法,这种刺激方案耦合了对癫痫发作前和发作时 EEG 的监测数据反馈性刺激控制癫痫。而且这一方案可以根据对错误信号的拒绝和接受进行持续性调整。这类似于飞机上的自动导航和其他自动化系统,理论上是可行的,但是这种持续性控制性的方法在临床上预防癫痫发作的作用仍需进一步验证。另一方面,这些新技术的发展

也有赖于我们对中枢神经网络的兴奋和抑制的复杂相互作用机制。了解这些相互作用的机制有助于我们确定新的抗癫痫治疗的重点。

在研制反馈式闭路癫痫控制器时最大的一个困难就是癫痫的病理和临床表现都呈现出不均一性。难治性癫痫在病理上就有很大的不同,包括遗传因素、创伤、感染、脑畸形(如皮质发育不良)及药物因素。因此,我们无法像对心律失常一样,制定一个识别癫痫病变的标准。癫痫的发作伴有广泛的EEG表现形式,目前应用高频记录还发现很多不同的癫痫发病前EEG模式。因此,一个患者的癫痫发作的检测和预测结果很难适用于更多的患者。解决的办法是针对特别的患者“调试”或“训练”抗癫痫装置使其适用不同的患者。另外,基于机械学习(machine learning)或人工智能技术原理的具有对个体病例“学习”模式的仪器也值得期待,但是,迄今还没有可以将机械学习和个体训练结合在一起的自动化模式的设备用于临床,NeuroPace RNS是由医生来根据每个患者的情况调整仪器的抗癫痫响应模式。目前在临床应用的植入性仪器的一个严重的缺陷是它们相对弱的内存和处理速度。随着技术的进步,现在这些仪器的存储设备和处理器有了更高的处理EEG记录信号数据的能力,而无线技术的出现也使得我们可以将植入性仪器的信息下载并传到网络上进行计算处理。那么有一种可能,就是无线的可植入仪器可以传输更大的数据以便脱机处理及储存。

6 小结

本文简要地介绍了神经工程学原理和技术在癫痫治疗领域的应用,了解了第一代抗癫痫设备目前正在临床的试验性应用情况,也讨论了它们的优缺点和我们所面临的问题及可能的解决办法。据此我们期待性能更好的第二代仪器,它可以跟踪癫痫发作时神经网络的生理活动,最终制止或预防癫痫的临床发作。通过多学科、多层级的协作研究,可植入式的设备将在癫痫的诊断、探测癫痫网络和有效控制癫痫发作方面有望发挥更大的作用。同时,伴随着这一过程新的发现将帮助我们更好地认识癫痫的发病机制。

参考文献

[1] Dyhrfeld-Johnsen J, Santhakumar V, Morgan RJ, et al. Topological determinants of epileptogenesis in large-scale structural and functional models of the dentate gyrus derived from experimental data [J]. *J Neurophysiol*, 2007, 97: 1566—1587.

[2] Netoff TL, Banks MI, Dorval AD, et al. Synchronization in hybrid neuronal networks of the hippocampal formation [J]. *J Neurophysiol*, 2005, 93: 1197—1208.

[3] 李世伟.中国癫痫预防与控制绿皮书[M].北京:北京大学出版社, 2009.

[4] Benabid AL, Krack PP, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: methodologic aspects and clinical criteria [J]. *Neurology*, 2000, 55 (Suppl 6): S40—S44.

[5] Wichmann T, DeLong MR. Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders [J]. *Neuron*, 2006, 52: 197—204.

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

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

[8] Litt B. Evaluating devices for treating epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2003, 44 (Suppl 7): S30—S37.

[9] Cyberonics. Physician's Manual, VNS Therapy Pulse Model 102 Generator (June vol)[M]. Houston, TX: Cyberonics, Inc. 2002.

[10] Graves NM, Fisher RS. Neurostimulation for epilepsy, including a pilot study of anterior nucleus stimulation [J]. *Clin Neurosurg*, 2005, 52: 127—134.

[11] Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2004, 45: 346—354.

[12] Tellez-Zenteno JF, McLachlan RS, Parrent A, et al. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Neurology*, 2006, 66: 1490—1494.

[13] Dinner DS, Neme S, Nair D, et al. EEG and evoked potential recording from the subthalamic nucleus for deep brain stimulation of intractable epilepsy [J]. *Clin Neurophysiol*, 2002, 113: 1391—1402.

[14] Imoto H, Fujii M, Uchiyama J, et al. Use of a peltier chip with a newly devised local brain-cooling system for neocortical seizures in the rat: technical note [J]. *J Neurosurg*, 2006, 104: 150—156.

[15] Joo EY, Han SJ, Chung SH, et al. Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations [J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118: 702—708.

[16] Sun FT, Morrell MJ, Wharen Jr RE. Responsive cortical stimulation for the treatment of epilepsy [J]. *Neurotherapeutics*, 2008, 5(1): 68—74.

[17] Litt B, Echaz J. Prediction of epileptic seizures [J]. *Lancet Neurol*, 2002, 1: 22—30.

[18] 黄力宇,付晓研,王珏,等.用脑电双谱分析和人工神经网络预测癫痫发作的研究[J].*中国康复医学杂志*, 2004, 19(8): 603—605.

[19] Osorio I, Frei MG, Sunderam S, et al. Automated seizure abatement in humans using electrical stimulation [J]. *Ann Neuro*, 2005, 57: 258—268.

[20] 连芬,王珏,刘红忠,等.脑深部电极刺激机制的模拟研究[J].*中国康复医学杂志*, 2008, 23(11): 1037—1038.