

难治性癫痫反应性神经电刺激治疗进展

樊修良 白宇彤 杨岸超 张凯

【摘要】 癫痫是常见的慢性神经系统疾病,约 1/3 最终诊断为难治性癫痫,传统药物和手术治疗效果有限,反应性神经电刺激作为一种闭环神经调控技术,为难治性癫痫患者提供新的治疗选择。反应性神经电刺激通过植入式电极实时监测脑电活动,识别癫痫发作前兆并进行电刺激干预,有效减少癫痫发作频率和强度。本文综述反应性神经电刺激的组成、刺激参数选择与动态调整、长期数据记录与分析、与机器学习算法的融合、临床应用进展及其与迷走神经刺激术的比较,探讨其面临的技术挑战并展望未来发展方向,以为更多难治性癫痫患者提供精准的个性化治疗并扩展至其他神经系统疾病的治疗中。

【关键词】 耐药性癫痫; 电刺激疗法; 迷走神经刺激术; 综述

Progress on responsive neurostimulation in treatment of drug-resistant epilepsy

FAN Xiu-liang¹, BAI Yu-tong^{1,2,3}, YANG An-chao^{1,2,3}, ZHANG Kai¹

¹Center of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

²Beijing Neurosurgical Institute; Beijing Key Laboratory of Neurostimulation, Capital Medical University, Beijing 100070, China

³National Engineering Research Center for Neuromodulation, Beijing 100084, China

Corresponding author: ZHANG Kai (Email: zhangkai62035@sina.com)

【Abstract】 Epilepsy is a common chronic neurological disorder that severely impacts the quality of life and social functioning. Approximately 1/3 of patients are diagnosed with drug-resistant epilepsy (DRE), for which conventional antiepileptic seizure medicine (ASM) and traditional surgery have limited efficacy. In recent years, responsive neurostimulation (RNS), as a closed-loop neuromodulation technique, has provided a novel treatment option for DRE. The RNS utilizes invasively placed electrodes to monitor brain activity in real time, detect seizure precursors, and deliver electrical stimulation, effectively reducing the frequency and severity of DRE. This paper aims to review the composition of the RNS, optimization and dynamic adjustment of stimulation parameters, long-term data recording and analysis, fusion with machine learning, clinical efficacy, and comparison with vagus nerve stimulation (VNS). It also explores the technical challenges and discusses future development directions. RNS holds promise for providing personalized and precise treatment to more DRE and expanding its application to other neurological disorders.

【Key words】 Drug resistant epilepsy; Electric stimulation therapy; Vagus nerve stimulation; Review

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (No. 2021YFC2401201), and the National Natural Science Foundation of China (No. 82402252, 82371267).

Conflicts of interest: none declared

癫痫是常见的慢性神经系统疾病,约 1/3 患者

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2025.01.002

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2021YFC2401201);国家自然科学基金资助项目(项目编号:82402252);国家自然科学基金资助项目(项目编号:82371267)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科中心(樊修良,白宇彤,杨岸超,张凯);100070 首都医科大学北京市神经外科研究所 神经电刺激研究与治疗北京市重点实验室(白宇彤,杨岸超);100084 北京,神经调控国家工程研究中心(白宇彤,杨岸超)

通讯作者:张凯,Email: zhangkai62035@sina.com

最终诊断为难治性癫痫,严重影响患者生活质量和社会功能^[1]。常规抗癫痫发作药物(ASM)疗效欠佳,传统外科手术因致痫灶定位、手术风险及适应证范围等因素也存在局限性。近年来,神经调控技术的快速发展为难治性癫痫的治疗提供新的选择,如迷走神经刺激术(VNS)、脑深部电刺激术(DBS)及反应性神经电刺激(RNS),其中,迷走神经刺激术的研究相对成熟,针对青少年和(或)成人癫痫的迷走神经刺激术已在国家重点研发计划“支撑迷走神经刺激器临床应用的青少年/成人癫痫诊疗规范研

究”中开展多中心前瞻性队列研究,围绕术前评估、手术适应证及时机选择、手术方法及围手术期护理、术后个体化随访程控等各环节制定了初步诊疗规范;在此基础上,反应性神经电刺激作为一种新型闭环神经调控技术,虽仍处于发展阶段且临床报道较少,但其通过实时监测和个性化调节的特点,可实时识别异常脑电活动并提供电刺激干预,在治疗难治性癫痫方面显示出独特优势。反应性神经电刺激独特的反应性和适应性特点,在提高长期疗效和改善患者生活质量方面展现出巨大潜力,反应性指反应性神经电刺激对脑电活动的实时监测及对某种状态的快速响应能力;适应性指反应性神经电刺激在长期应用过程中可根据个体脑电图(EEG)模式的自我优化能力。本文拟从反应性神经电刺激的组成、刺激参数选择与动态调整、长期数据记录与分析、与机器学习(ML)算法的融合、临床应用进展及其与迷走神经刺激术的比较等方面进行阐述,探讨其面临的技术挑战并展望未来发展方向,以为难治性癫痫的精准治疗提供新的思路。

一、反应性神经电刺激的组成

反应性神经电刺激是一种闭环神经调控技术,通过植入式电极实时监测脑电活动、识别癫痫异常放电模式并及时提供电刺激干预,阻止癫痫发作。该系统主要由三部分组成即记录脑电活动并提供电刺激的植入式电极;负责实时分析脑电信号并识别异常脑电活动的信号处理单元;通过算法控制电刺激时间、强度和模式的反馈刺激模块^[2]。通过精确的电刺激对癫痫发作的前兆脑电活动做出快速响应,从而减少后续癫痫发作的发生;同时还对患者的个体化反应进行长期记录,从而调整刺激参数,优化疗效。反应性神经电刺激的组成为植入组件和外部组件,植入组件包括刺激器、内置电池和电极,用于实时监测和电刺激;外部组件包括程控仪和传感器,用于记录数据和调整参数。开启刺激前通过观察期记录的病灶特征设定初始刺激参数,开启刺激后通过长期反馈不断优化刺激方案^[3]。

二、刺激参数选择与动态调整

1. 刺激参数的选择 反应性神经电刺激的疗效与刺激频率、强度、脉宽和持续时间等刺激参数相关,优化上述参数既可提高疗效,又可避免潜在不良反应。(1)刺激频率:是最重要的参数之一^[4]。研究显示,高频刺激(HFS,通常 >100 Hz)可以有效减少难治性内侧颞叶癫痫(mTLE)患者的癫痫发作^[5]。

亦有学者认为,低频刺激(LFS,通常 <10 Hz)可能对部分患者更有效,尤其是在复杂癫痫网络中通过抑制脑电活动的过度同步化缓解癫痫发作,使发作频率减少76%^[6]。动物模型显示,低频刺激既不干扰癫痫模型小鼠空间记忆的形成,还对长期记忆的回忆缺陷具有改善作用^[7]。(2)刺激强度:应谨慎选择刺激强度。过高的刺激强度可能导致局部脑组织不适或损伤,过低的刺激强度则可能无法有效抑制癫痫异常脑电活动。刺激强度一般从较低值开始,根据患者临床反应逐步增加。因此,为确保治疗效果和患者耐受性,合理选择刺激强度是关键。(3)脉宽:通常为 $60\sim 200\ \mu\text{s}$,可决定刺激持续时间。脉宽过长可能导致能耗过大或不适感,脉宽过短则可能不足以有效干预癫痫异常脑电活动。研究显示,特定范围(5或20 Hz)内,适当的脉宽可以显著增强低频刺激对目标脑区的作用,优化癫痫发作的控制效果^[8]。(4)刺激持续时间:直接影响疗效。目前尚无单次刺激持续时间和每日总刺激时间对疗效影响的研究,已有的数据表明,常见设备设置的100 ms脉冲串和3.40 min/d总刺激时间与刺激负荷和癫痫发作控制相关^[9]。

2. 刺激参数的动态调整 对刺激参数进行动态调整是反应性神经电刺激的关键优势之一。刺激参数优化的灵活性使临床医师可以根据个体反应个性化调整治疗方案。刺激参数动态调整的实现依靠长期记录的脑电数据,并结合临床反馈持续改进刺激方案。反应性神经电刺激通过实时记录脑电活动评估癫痫发作之可能,一旦检测到异常脑电活动或发作前兆,自动调整刺激参数,从而减少癫痫发作的发生;此外,患者脑电活动和临床表现可能随时间推移而改变,反应性神经电刺激根据长期数据反馈,自动调整刺激频率和强度以适应大脑动态变化,这种适应性的调整既保证疗效的持续性,又可提高患者生活质量。然而,如何根据患者特定的、随时间变化的脑电活动个性化制定刺激方案以提高治疗应答率,尚待更多研究^[10]。尽管反应性神经电刺激在刺激参数优化方面展现出巨大潜力,但仍面临挑战,尤其对于多灶性癫痫患者,如何优化电极植入位置和刺激参数,探寻疗效与不良反应之间的平衡,依然是临床研究的重要方向^[11-12]。此外,个性化刺激方案的制定尚需更精细的分析和更优化的策略,并对个体特征(包括病灶、症状学、影像学及大脑皮质脑电数据)进行相应处理。

三、长期数据记录与分析

反应性神经电刺激的长期脑电数据记录为癫痫的动态监控和个性化治疗提供宝贵资源。脑电数据不仅可以实时监测癫痫异常脑电活动,还可揭示癫痫网络的长期变化及适应性重塑。首先,植入式电极具备高时间分辨率和高精确度,可以实时记录大脑细微变化,其高时间分辨率使反应性神经电刺激能捕捉到癫痫发作的前兆脑电活动,从而实现癫痫发作的早期预警。其次,长期治疗过程中可以持续记录脑电活动,使临床医师能追踪癫痫网络的动态变化,从而优化刺激方案。此外,由于不同癫痫患者的脑电活动模式不同,通过分析特定脑电活动模式,为个性化治疗提供有力支持。通过识别和提取异常脑电活动特征,反应性神经电刺激可以不断调整刺激参数和方案,提高疗效。长期记录的脑电数据中“running down”现象指痫样放电频率随时间推移而逐渐减少的过程,表明反应性神经电刺激通过长期神经调控促进癫痫网络的适应性重塑,从而减少癫痫异常脑电活动的发生。具体机制包括两方面:一方面,反应性神经电刺激通过反复刺激,促进致痫灶区域的神经网络功能重塑,减少异常同步化放电的发生;持续的神经调控可以导致致痫灶区域的癫痫网络发生适应性改变,降低癫痫异常脑电活动频率和强度。另一方面,随着治疗时间的延长,癫痫网络的自我调节能力逐步增强,使癫痫发作频率减少;持续的神经调控不仅可以直接抑制癫痫异常脑电活动,还可以帮助大脑逐渐恢复对异常脑电活动的控制能力,实现更持久的治疗效果。上述机制表明,“running down”现象不仅反映反应性神经电刺激的持续疗效,还揭示癫痫网络在长期神经调控下的适应性重塑过程,提示癫痫发作频率随时间的推移逐渐减少,最终达到稳定状态^[13-14]。此外,通过对长期脑电数据的深入分析,可获得棘波和频谱等关键特征,用于癫痫发作的预测和治疗效果的评估。棘波是癫痫发作的常见电生理学标志物,其出现通常与即将发生的癫痫发作相关^[15];频谱成分尤其是 γ 波和低频波段活动为预测癫痫发作提供重要信息^[16]。基于上述脑电数据特征,机器学习算法有助于构建更加精确的癫痫发作预测模型,为反应性神经电刺激提供自动调整刺激参数的依据^[17-18]。

四、与机器学习算法的融合

随着机器学习算法的迅猛发展,反应性神经电刺激功能不断升级,可实时分析大量脑电数据,并

根据分析结果动态优化刺激参数。基于强化学习和深度学习等算法,反应性神经电刺激不仅可以自动调整刺激参数,而且可以根据患者生理变化和脑电活动模式预测癫痫发作,并在发作前进行预调节。强化学习算法通过对既往脑电数据的学习和反馈,不断优化刺激策略,从而提高癫痫发作控制率和持续性。基于实时脑电数据反馈,反应性神经电刺激可以灵活调整刺激参数,提高疗效的精准性和持久性。Lee等^[19]通过强化学习算法展示出反应性神经电刺激经多次刺激后可逐步优化疗效,减少癫痫发作频率和程度,证实机器学习在个性化癫痫治疗中的潜力。深度神经网络(DNN)可以处理复杂脑电信号,提取高阶特征,识别癫痫发作潜在模式,调整刺激方案,以最佳方式精准干预癫痫发作。Constantino等^[20]利用卷积神经网络(CNN)对反应性神经电刺激记录的皮质脑电图(ECoG)数据进行训练,成功将癫痫发作的识别精度提高至临床专家水平,展示出深度学习算法在自动检测癫痫发作中的巨大潜力。机器学习算法为反应性神经电刺激带来个性化治疗的新机遇,通过长期学习脑电活动模式,根据患者特定反应动态调整刺激参数,实现个性化治疗。Sun等^[21]提出,通过机器学习算法分析发作间期脑电数据,预测癫痫发作频率,并据此调整刺激方案,表明反应性神经电刺激可在癫痫发作的潜在前兆阶段进行干预,从而进一步提高疗效。个性化治疗的关键在于明确患者的癫痫类型、致痫灶部位和癫痫网络,并据此制定最适宜刺激方案。机器学习使反应性神经电刺激具有高度的自适应能力,实时根据患者脑电信号变化进行调整,确保治疗过程更加精确,最大化减少癫痫发作频率;此外,机器学习在疗效的动态评估中也发挥重要作用,通过分析长期脑电数据中功能连接变化及其他电生理学特征,实时评估疗效,并为后续刺激方案的调整提供科学依据。他们通过比较不同机器学习算法在反应性神经电刺激记录的皮质脑电数据中的表现,发现发作间期高 γ 波是预测癫痫异常脑电活动频发的电生理学标志物,从而为刺激策略优化提供关键数据^[21]。数据驱动的评估方法可以快速发现治疗中的不足,并及时优化,确保疗效持续改进,不仅提高治疗的精准度,还促进刺激方案的个性化调整和长期优化。

五、临床应用进展

1. 长期疗效评估 反应性神经电刺激的临床疗

效已经多项随访研究证实,特别是难治性癫痫的治疗。一项随机对照试验结果显示,经反应性神经电刺激治疗后,难治性癫痫患者发作频率减少 75% (至第 6 年),约 17.83% (41/230) 患者实现至少 1 年无发作^[22],证实反应性神经电刺激在控制癫痫发作方面的长期有效性;治疗后 1 年癫痫患者生活质量问卷-89(QOLIE-89)评分显著增加(平均 13.26 分, $P < 0.001$),并在第 5 年仍维持在较高水平(平均增加 12.15 分, $P < 0.01$),表明反应性神经电刺激还可显著提高患者生活质量,主要体现在注意力、记忆力、情绪调节、健康观念及社会功能等方面。与传统药物治疗和手术治疗相比,反应性神经电刺激提供了一种非侵入性、动态调节的治疗方案,不影响患者认知功能,使其成为一种理想的治疗选择,特别适用于不宜手术治疗的难治性癫痫患者。临床实践中反应性神经电刺激的疗效评估不仅限于减少癫痫发作频率,还包括患者整体健康状态、认知和情绪改善等,因此认为,反应性神经电刺激为临床提供了一种可全面、量化评估疗效的工具。

2. 不同致痫灶和癫痫类型的适应性 反应性神经电刺激对多种癫痫类型和致痫灶均具有适应性,尤其对于多灶性癫痫或手术切除难度大的深部致痫灶和双侧颞叶癫痫。尽管传统手术对某些类型癫痫具有较高的治愈率,但反应性神经电刺激通过个性化电极植入和刺激模式在多灶性癫痫中展现出良好疗效^[23-24],使多灶性癫痫患者的癫痫发作频率减少 58% ~ 70%,约 13.93% (17/122) 患者实现至少 1 年无发作,且未出现言语、运动或认知损害^[24]。对于手术无法全切除的致痫灶,反应性神经电刺激提供一种更灵活、有效的治疗选择,更具优势。针对内侧颞叶癫痫的研究显示,脑深部电极和大脑皮质条状电极的精准植入可使癫痫发作频率减少 70%,并改善患者认知功能和生活质量^[25]。此外,反应性神经电刺激在颞叶新皮质癫痫的治疗中也表现出显著疗效。Elder 等^[26]报告 3 例右侧额叶新皮质癫痫患者,植入丘脑前核深部电极后,癫痫发作频率分别减少 50%、53% 和 56%,且未出现认知功能障碍或情绪障碍。Burdette 等^[27]发现,植入丘脑中央中核深部电极后,7 例左侧顶叶新皮质癫痫患者发作频率减少 > 73%,其中 3 例发作频率减少 > 90%。尽管反应性神经电刺激主要用于局灶性癫痫,但近年已有研究探究其在特发性全面性癫痫(IGE)中的应用。Kokkinos 等^[28]对眼睑肌阵挛伴失

神发作的难治性癫痫患者的丘脑中央中核和腹外侧核行反应性神经电刺激,癫痫发作频率自 60 次/d 减至 10 次/d 以下。随后他们又在 4 例特发性全面性癫痫患者中,通过反应性神经电刺激成功减轻癫痫发作频率和程度,进一步验证反应性神经电刺激在特发性全面性癫痫中的应用潜力^[29]。针对儿童难治性癫痫患者,Panov 等^[30]采用反应性神经电刺激治疗 22 例难治性癫痫患儿,至少随访 1 年,15 例癫痫发作频率减少 > 50%,11 例减少 > 75%,进一步验证反应性神经电刺激在儿童难治性癫痫中的应用潜力。反应性神经电刺激可用于多种类型癫痫的特性,使其成为治疗各种类型难治性癫痫的有效方法。随着研究的深入,反应性神经电刺激有望在更多类型癫痫患者中发挥作用,提供更精准、更个性化的治疗方案,特别是对于传统治疗方法无法有效控制发作的癫痫类型。

六、与迷走神经刺激术的比较

迷走神经刺激术自 20 世纪 90 年代经美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗难治性癫痫以来,目前已广泛应用于临床并取得一定疗效,积累了丰富的临床数据和经验。与之相比,反应性神经电刺激作为一种新型神经调控技术,仍具有强大竞争力。迷走神经刺激术是一种开环神经调控技术,适用于广泛性癫痫和无法手术切除的局灶性癫痫;反应性神经电刺激采用闭环反馈机制,通过实时监测脑电活动并自动调整刺激参数,使治疗更精准和个性化,特别适用于 1 或 2 个病灶的局灶性癫痫,可以根据即时脑电反馈进行调节,在精准控制癫痫发作方面具有独特优势。研究显示,迷走神经刺激术的 50% 应答率为 22% ~ 74%^[31],反应性神经电刺激治疗后 9 年癫痫发作减少率仍达 75%^[9]。安全性方面,迷走神经刺激术适应证更广泛,相对简单,风险较低,恢复时间较短,但因其开环系统的局限性,无法针对难治性癫痫患者及时调整刺激参数;反应性神经电刺激亦存在不足之处,操作较复杂,需在大脑中植入电极,手术风险较高如感染、出血、脑组织损伤等,术后需长期随访和设备调整,对患者的依从性要求较高。

七、挑战与展望

尽管反应性神经电刺激在癫痫治疗中展现出巨大潜力并取得显著成果,但在临床广泛应用和提高疗效过程中仍面临技术优化和患者管理两大挑战。技术优化方面,个性化刺激参数的优化是首要

难题。尽管反应性神经电刺激可以根据难治性癫痫患者的皮质脑电数据实时调整刺激参数,但因癫痫类型和个体差异,如何在不同难治性癫痫患者中制定最优刺激方案仍待进一步研究。目前,反应性神经电刺激的刺激参数调整主要依靠临床医师经验,虽有基于强化学习和深度学习算法的优化尝试,但疗效仍存在显著差异。Lee 等^[19]通过引入深度学习模型,提高反应性神经电刺激预测癫痫发作的准确性,从而优化刺激方案并实现更智能化治疗。其次,长期数据存储与处理是另一项技术瓶颈。由于需持续记录大量脑电数据,设备如何在长期随访中实现高效存储、实时处理并确保数据完整性,是未来技术发展的重点^[2]。现有设备的存储能力和计算资源限制了实时分析的深度,未来需更高效的存储解决方案和计算架构的支持。再次,在多灶性癫痫的治疗中,尽管反应性神经电刺激展现出良好适应性,但多个致痫灶定位和刺激靶点选择仍是技术难题。如何在复杂癫痫网络中精准定位多个致痫灶,并根据长期脑电数据反馈制定个性化刺激方案,尚待进一步技术创新。目前,神经影像学与脑电数据结合的多靶点刺激虽部分缓解这一难题,但显著提高靶向治疗精度和疗效仍有待深入探究。患者管理方面,治疗依从性和设备长期维护是临床推广面临的主要挑战之一。电池更换、设备维护及相关技术支持可能降低患者依从性,从而影响疗效,特别是对于治疗过程较长或需反复干预的患者,如何简化设备操作、延长电池寿命并减少维护频率,是需优先解决的问题。此外,微型化和便捷性也是影响反应性神经电刺激广泛应用的重要因素。设备将逐步向智能化方向发展,通过无线充电、远程监控和自动更新等技术,大幅提升患者的体验感,减轻其管理负担。

未来反应性神经电刺激有望通过人工智能(AI)实现自动调节、多模态数据融合和设备微型化等多方面创新,实现更精准的个性化治疗。人工智能的引入将使反应性神经电刺激能够自动分析脑电活动并实时调整刺激参数,从而减少临床医师干预并提高治疗效率。此外,整合 fMRI、基因组学和行为学数据的多模态分析,将进一步加深对癫痫网络的理解,为制定最优化刺激方案提供支持。除癫痫,反应性神经电刺激还可扩展至帕金森病、抑郁症和慢性疼痛等其他神经系统疾病的治疗,成为神经调控领域的重要工具。尽管面临诸多挑战,但

其未来发展仍前景广阔,有望为更多患者提供高效、安全的治疗选择,同时在神经科学研究和治疗中开辟新的方向。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] La Neve A, Falcicchio G. Governance of the clinical pathway and management of the patient suffering from epilepsy and drug-resistant epilepsy[J]. *Glob Reg Health Technol Assess*, 2022, 9 (Suppl 2):4-9.
- [2] Bodde U, McAfee D, Khan A, Bachani M, Ksendzovsky A. Responsive neurostimulation for seizure control: current status and future directions[J]. *Biomedicine*, 2022, 10:2677.
- [3] Rao VR, Rolston JD. Unearthing the mechanisms of responsive neurostimulation for epilepsy[J]. *Commun Med (Lond)*, 2023, 3:166.
- [4] Gilbert Z, Mason X, Sebastian R, Tang AM, Martin Del Campo-Vera R, Chen KH, Leonor A, Shao A, Tabarsi E, Chung R, Sundaram S, Kammen A, Cavaleri J, Gogia AS, Heck C, Nune G, Liu CY, Kellis SS, Lee B. A review of neurophysiological effects and efficiency of waveform parameters in deep brain stimulation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2023, 152:93-111.
- [5] Sobstyl M, Konopko M, Wierzbicka A, Pietras T, Prokopienko M, Sipowicz K. Deep brain stimulation of hippocampus in treatment of refractory temporal lobe epilepsy [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2024, 58:393-404.
- [6] Alcalá - Zermeno JL, Starnes K, Gregg NM, Worrell G, Lundstrom BN. Responsive neurostimulation with low-frequency stimulation[J]. *Epilepsia*, 2023, 64:e16-e22.
- [7] Paschen E, Kleis P, Vieira DM, Heining K, Boehler C, Egert U, Häussler U, Haas CA. On-demand low-frequency stimulation for seizure control: efficacy and behavioural implications[J]. *Brain*, 2024, 147:505-520.
- [8] Chou P, Kuo CC. Anticonvulsant vs. proconvulsant effect of *in situ* deep brain stimulation at the epileptogenic focus[J]. *Front Syst Neurosci*, 2021, 15:607450.
- [9] Nair DR, Laxer KD, Weber PB, Murro AM, Park YD, Barkley GL, Smith BJ, Gwinn RP, Doherty MJ, Noe KH, Zimmerman RS, Bergey GK, Anderson WS, Heck C, Liu CY, Lee RW, Sadler T, Duckrow RB, Hirsch LJ, Wharen RE Jr, Tatum W, Srinivasan S, McKhann GM, Agostini MA, Alexopoulos AV, Jobst BC, Roberts DW, Salanova V, Witt TC, Cash SS, Cole AJ, Worrell GA, Lundstrom BN, Edwards JC, Halford JJ, Spencer DC, Ernst L, Skidmore CT, Sperling MR, Miller I, Geller EB, Berg MJ, Fessler AJ, Rutecki P, Goldman AM, Mizrahi EM, Gross RE, Shields DC, Schwartz TH, Labar DR, Fountain NB, Elias WJ, Olejniczak PW, Villemarette - Pittman NR, Eisenschenk S, Roper SN, Boggs JG, Courtney TA, Sun FT, Seale CG, Miller KL, Skarpaas TL, Morrell MJ; RNS System LTT Study. Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy [J]. *Neurology*, 2020, 95:e1244-e1256.
- [10] Kerr WT, McFarlane KN, Figueiredo Pucci G. The present and future of seizure detection, prediction, and forecasting with machine learning, including the future impact on clinical trials [J]. *Front Neurol*, 2024, 15:1425490.
- [11] Ernst LD, Raslan AM, Wabulya A, Shin HW, Cash SS, Yang JC, Sagi V, King-Stephens D, Damisah EC, Ramos A, Hussain B, Toprani S, Brandman DM, Shahlaie K, Kanth K, Arain A, Peters A, Rolston JD, Berns M, Patel SI, Uysal U. Responsive neurostimulation as a treatment for super-refractory focal status epilepticus: a systematic review and case series [J]. *J*

- Neurosurg, 2023, 140:201-209.
- [12] Chiang S, Khambhati AN, Teheng TK, Loftman AP, Hasulak NR, Mirro EA, Morrell MJ, Rao VR. State-dependent effects of responsive neurostimulation depend on seizure localization [J]. *Brain*, 2024.[Epub ahead of print]
- [13] Kundu B, Charlebois CM, Anderson DN, Peters A, Rolston JD. Chronic intracranial recordings after resection for epilepsy reveal a "running down" of epileptiform activity [J]. *Epilepsia*, 2023, 64:e135-e142.
- [14] Anderson DN, Charlebois CM, Smith EH, Davis TS, Peters AY, Newman BJ, Arain AM, Wilcox KS, Butson CR, Rolston JD. Closed-loop stimulation in periods with less epileptiform activity drives improved epilepsy outcomes [J]. *Brain*, 2024, 147:521-531.
- [15] Falach R, Geva-Sagiv M, Eliashiv D, Goldstein L, Budin O, Gurevitch G, Morris G, Strauss I, Globerson A, Fahoum F, Fried I, Nir Y. Annotated interictal discharges in intracranial EEG sleep data and related machine learning detection scheme [J]. *Sci Data*, 2024, 11:1354.
- [16] Sato Y, Tsuji Y, Yamazaki M, Fujii Y, Shirasawa A, Harada K, Mizutani T. Interictal high gamma oscillation regularity as a marker for presurgical epileptogenic zone localization [J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2022, 23:164-173.
- [17] Maimaiti B, Meng H, Lv Y, Qiu J, Zhu Z, Xie Y, Li Y, Yu-Cheng, Zhao W, Liu J, Li M. An overview of EEG - based machine learning methods in seizure prediction and opportunities for neurologists in this field [J]. *Neuroscience*, 2022, 481:197-218.
- [18] Ren Z, Han X, Wang B. The performance evaluation of the state-of-the-art EEG-based seizure prediction models [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:1016224.
- [19] Lee J, Park J, Yang S, Kim H, Choi YS, Kim HJ, Lee HW, Lee BU. Early seizure detection by applying frequency - based algorithm derived from the principal component analysis [J]. *Front Neuroinform*, 2017, 11:52.
- [20] Constantino AC, Sisterson ND, Zaher N, Urban A, Richardson RM, Kokkinos V. Expert - level intracranial electroencephalogram ictal pattern detection by a deep learning neural network [J]. *Front Neurol*, 2021, 12:603868.
- [21] Sun Y, Friedman D, Dugan P, Holmes M, Wu X, Liu A. Machine learning to classify relative seizure frequency from chronic electrocorticography [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2023, 40: 151-159.
- [22] Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, Goldman A, King - Stephens D, Nair D, Srinivasan S, Jobst B, Gross RE, Shields DC, Barkley G, Salanova V, Olejniczak P, Cole A, Cash SS, Noe K, Wharen R, Worrell G, Murro AM, Edwards J, Duchowny M, Spencer D, Smith M, Geller E, Gwinn R, Skidmore C, Eisenschenk S, Berg M, Heck C, Van Ness P, Fountain N, Rutecki P, Massey A, O'Donovan C, Labar D, Duckrow RB, Hirsch LJ, Courtney T, Sun FT, Seale CG. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures [J]. *Neurology*, 2015, 84:810-817.
- [23] Geller EB. Responsive neurostimulation: review of clinical trials and insights into focal epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 88S: 11-20.
- [24] Jobst BC, Kapur R, Barkley GL, Bazil CW, Berg MJ, Bergey GK, Boggs JG, Cash SS, Cole AJ, Duchowny MS, Duckrow RB, Edwards JC, Eisenschenk S, Fessler AJ, Fountain NB, Geller EB, Goldman AM, Goodman RR, Gross RE, Gwinn RP, Heck C, Herekar AA, Hirsch LJ, King-Stephens D, Labar DR, Marsh WR, Meador KJ, Miller I, Mizrahi EM, Murro AM, Nair DR, Noe KH, Olejniczak PW, Park YD, Rutecki P, Salanova V, Sheth RD, Skidmore C, Smith MC, Spencer DC, Srinivasan S, Tatum W, Van Ness P, Vossler DG, Wharen RE Jr, Worrell GA, Yoshor D, Zimmerman RS, Skarpaas TL, Morrell MJ. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas [J]. *Epilepsia*, 2017, 58:1005-1014.
- [25] Geller EB, Skarpaas TL, Gross RE, Goodman RR, Barkley GL, Bazil CW, Berg MJ, Bergey GK, Cash SS, Cole AJ, Duckrow RB, Edwards JC, Eisenschenk S, Fessler J, Fountain NB, Goldman AM, Gwinn RP, Heck C, Herekar A, Hirsch LJ, Jobst BC, King - Stephens D, Labar DR, Leiphart JW, Marsh WR, Meador KJ, Mizrahi EM, Murro AM, Nair DR, Noe KH, Park YD, Rutecki PA, Salanova V, Sheth RD, Shields DC, Skidmore C, Smith MC, Spencer DC, Srinivasan S, Tatum W, Van Ness PC, Vossler DG, Wharen RE Jr, Worrell GA, Yoshor D, Zimmerman RS, Cicora K, Sun FT, Morrell MJ. Brain - responsive neurostimulation in patients with medically intractable mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2017, 58:994-1004.
- [26] Elder C, Friedman D, Devinsky O, Doyle W, Dugan P. Responsive neurostimulation targeting the anterior nucleus of the thalamus in 3 patients with treatment - resistant multifocal epilepsy [J]. *Epilepsia Open*, 2019, 4:187-192.
- [27] Burdette D, Mirro EA, Lawrence M, Patra SE. Brain-responsive corticothalamic stimulation in the pulvinar nucleus for the treatment of regional neocortical epilepsy: a case series [J]. *Epilepsia Open*, 2021, 6:611-617.
- [28] Kokkinos V, Urban A, Sisterson ND, Li N, Corson D, Richardson RM. Responsive neurostimulation of the thalamus improves seizure control in idiopathic generalized epilepsy: a case report [J]. *Neurosurgery*, 2020, 87:E578-E583.
- [29] Sisterson ND, Kokkinos V, Urban A, Li N, Richardson RM. Responsive neurostimulation of the thalamus improves seizure control in idiopathic generalised epilepsy: initial case series [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93:491-498.
- [30] Panov F, Ganaha S, Haskell J, Fields M, La Vega-Talbot M, Wolf S, McGoldrick P, Marcuse L, Ghatan S. Safety of responsive neurostimulation in pediatric patients with medically refractory epilepsy [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2020, 26:525-532.
- [31] Toffa DH, Touma L, El Mesquine T, Bouthillier A, Nguyen DK. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: a critical review [J]. *Seizure*, 2020, 83:104-123.

(收稿日期:2024-12-16)

(本文编辑:许畅)