

反应性神经刺激治疗难治性癫痫的新进展

苗育静¹ 朱权²

¹山西医科大学第一临床医学院,太原 030001;²山西医科大学第一医院神经外科,
太原 030001

通信作者:朱权,Email:zhuquan65@sina.com

【摘要】 迷走神经刺激(VNS)、深部脑刺激(DBS)等神经调控技术在既往难治性局灶性癫痫治疗中发挥了重要作用,而近些年来以闭环刺激为主的反应性神经刺激系统(RNS)也逐渐投入临床,并在 2013 年作为难治性癫痫的辅助疗法获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准使用。本文现围绕 RNS 的发展历程、临床应用、抗癫痫作用机制及今后的研究方向综述如下,以期加深临床工作者对这一技术的了解。

【关键词】 神经调控; 反应性神经刺激; 难治性癫痫

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20221130-00868

Recent advance in treatment of refractory epilepsy by reactive nerve stimulation

Miao Yujing¹, Zhu Quan²

¹First Clinical Medical School, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²Department of Neurosurgery, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Zhu Quan, Email: zhuquan65@sina.com

【Abstract】 Neuromodulation techniques as vagus nerve stimulation (VNS) and deep brain stimulation (DBS) play important roles in treating refractory focal epilepsy. In recent years, epileptogenic zone closed-loop responsive neurostimulator system (RNS) has been gradually put into clinical practice; in 2013, it was approved by U.S. Food and Drug Administration (FDA) as an adjuvant therapy for refractory epilepsy. This article reviews the development history, clinical application, anti-epileptic mechanism and future research directions of RNS to deepen the understanding of clinical workers.

【Key words】 Neuromodulation; Responsive neurostimulation; Refractory epilepsy

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20221130-00868

癫痫作为一种常见的慢性非传染性脑部疾病,影响着全世界约 6 500 万各年龄段的患者,其中约有超过 30% 的患者通过系统的药物治疗仍无法充分控制癫痫发作^[1-2]。我国的癫痫患病率为 0.4%~1.0%,其中多数患者能通过抗癫痫药物控制,但仍有 20%~30% 的患者发展为药物难治性癫痫^[3-4]。切除性手术是药物难治性癫痫患者的重要治疗方法,而神经调控治疗可作为一种有效补充,临床应用较多的为迷走神经刺激(VNS)和丘脑前核深部电刺激(ANT-DBS)^[5]。2013 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准反应性神经刺激系统(RNS)用于治疗局限于 2 个及以内致痫灶的耐药性、局灶性成年癫痫患者^[6-7]。但近年来有研究报道了 RNS 也适用于未成年耐药性癫痫患者,尤其是无法进行切除或消融手术、VNS 效果差的未成年患者。本文现就 RNS 的发展历程、临床应用、抗癫痫作用机制及今后的研究方向综述如下。

抑制癫痫电活动,至此形成了神经调控治疗癫痫的基本概念,随后研究人员进行了许多相关试验,以开发用于癫痫治疗的神经调控器械,并开发了针对癫痫的开环系统和闭环系统^[5,8-9]。1983 年,Inaji 等^[10]的试验提示了闭环系统将成为癫痫治疗的首选神经调控方法。2004 年,Kossoff 等^[11]对 50 例患者植入了反应性神经刺激器,并首次报道 RNS 可以用于治疗药物难治性癫痫,达到减少或终止癫痫发作的目的。2005 年,RNS 被正式开发成第一个具有闭环系统的可植入设备。

2011 年 Morrell^[12]报道了 RNS 治疗 191 例成人药物难治性癫痫的随机双盲对照临床试验结果,癫痫发作的中位百分比在植入后前 2 年分别减少 44%、53%,并随着时间的推移显著改善,证明 RNS 对癫痫发作是有效的^[13]。随后 Bergey 等^[14]对这些受试者进一步进行了长期随访,并观察到了植入 RNS 后 3~6 年的中位癫痫发作减少率达 48%~66%。基于此,美国 NeuroPace 公司出品的 RNS[®]系统在 2013 年被美国 FDA 批准用于药物难治性癫痫的辅助治疗,适用于 18 岁及以上、致

一、RNS 的发展历程

1954 年 Penfield 等发现直接电刺激人类大脑皮层可以



痫灶不超过 2 个、2 种或多种抗癫痫药物都难以控制的局灶性癫痫患者,以及有频繁(每月平均发作 3 次及以上)和致残性的癫痫发作^[6-7]。2021 年,我国首款反应性神经调控设备 Epilcure™在浙江大学附属第二医院完成了首例临床植入手术,自此我国正式进入临床试验阶段。同年 12 月,NeuroPace 关于评估 RNS 治疗特发性全面性癫痫的治疗效果的临床研究 (NAUTILUS) 获美国 FDA 审批。2022 年,NeuroPace 关于评估使用 RNS 进行丘脑刺激治疗青少年(12~17 岁)耐药性局灶性癫痫治疗效果的 3 期临床试验计划 (RESPONSE) 也获美国 FDA 审批。2022 年, Curtis 等^[15]对 2020~2022 年间 20 例植入 RNS 治疗的儿童(8~21 岁)耐药性癫痫进行了回顾性研究,提示 RNS 治疗儿童耐药性癫痫安全有效。

二、RNS 的结构和刺激参数

RNS 包含可植入装置和外部设备。可植入装置包括神经刺激器、条状皮层电极和脑深部电极,其原理与心脏自动除颤器类似。外部设备包括程控仪和脑电数据记录与监测设备。首先通过手术将条状皮层电极或脑深部电极植入癫痫灶或其周围,条状皮层电极通过发送脑电图(EEG)信号到固定于颅骨的神经刺激器,该刺激器实时监测患者脑电数据,当 EEG 信号达到事先定义的癫痫发作标准时,该刺激器可通过深部电极发送电刺激到致痫灶来抑制癫痫发作。

医生需对每个患者的刺激参数进行个性化定制,可以编程的参数包括:刺激路径、刺激频率(1~333 Hz)、刺激电流(0.5~12 mA)、脉冲宽度(40~1 000 μ s)和脉冲持续时间(10~5 000 ms)。虽然目前美国 FDA 并未对神经调控刺激器的参数进行统一,但在已发表的临床试验中使用的最常见的刺激设置为:刺激频率 100~200 Hz,电流 1.5~3.0 mA,脉冲宽度 160 μ s 和脉冲持续时间 100~200 ms^[6,16]。NeuroPace 在 1 d 内通常记录 600~2 000 次检测并进行刺激,但电刺激的持续时间每天总计不超过 6 min;植入设备的电池寿命平均约 8.4 年,若需更换电池,患者必须通过先前的头皮切口更换^[17]。

三、RNS 治疗癫痫的机制

目前的研究证明了 RNS 可以降低患者致残性局灶性癫痫发作的频率,改善生活质量,且对患者的情绪或认知无明显影响,但具体机制尚不明确。多数学者认为 RNS 首先识别癫痫致痫灶,然后在该部位进行中和或破坏性活动以抑制癫痫活动,以恢复正常功能^[18];RNS 可即时中断癫痫发作,其慢性调节作用可能为存在长期的神经环路重塑作用,也可能与脑网络效应有关^[10]。

以前将癫痫理解为癫痫灶性疾病,认为 RNS 通过破坏致痫灶来起作用。然而,最近的研究表明,癫痫是一种分布式致痫网络疾病,如内侧颞叶癫痫(MTLE)涉及杏仁核、海马、内嗅皮层、扣带回皮层、丘脑和下丘脑等结构^[19-20],而 RNS 的治疗机制可能是通过破坏和调节网络活动的手段来调控癫痫活动,而不是刺激致痫位点^[21-22]。此外,RNS 起作用并不是直接抑制癫痫活动,而是由于它的间接作用(常表现为自发性发作抑制、自发频率调制、发作期自发性减少等)。最

近研究进一步表明,RNS 的这种间接治疗作用是癫痫网络活动破坏的结果^[18]。最近有研究提出对连接内侧前额叶皮质、扣带回皮质和楔前叶的海马区的调节可能是 RNS 治疗机制的基础,并可能成为未来研究的目标^[21]。

四、RNS 在难治性癫痫治疗中的临床应用

RNS 主要用于治疗药物难治性癫痫,如双侧 MTLE、新皮质药物难治性癫痫、儿童药物难治性癫痫、多灶性或全面性药物难治性癫痫,以及切除手术治疗无效、VNS 治疗效果不显著的难治性癫痫患者。

RNS 治疗双侧 MTLE 时,电极不需精确地放置到海马体内,因为无论电极植入到海马体内还是海马体外,都能减少癫痫发作,还可将电极植入到海马旁或颞干白质,避免损伤海马、影响记忆,也降低了侵犯颞角和海马血管的风险^[23-24]。对于多灶性、全面性以及双侧颞叶癫痫患者,可以通过切除部分致痫灶协同 RNS 植入术治疗。尤其是双侧颞叶癫痫患者,可以在致痫灶活跃的一侧行切除手术,在其对侧放置 RNS 设备,术后并发症发生率^[25]。据报道,1 例累及双侧额颞的多灶性、难治性癫痫患者经 VNS 和双侧丘脑腹中核(CM)RNS 同时治疗后,癫痫发作次数明显减少,癫痫发作强度降低^[26]。

局灶性新皮质癫痫患者一般行局灶性皮质切除术治疗,但接受额外区域切除术后会有较大的神经功能缺损风险。这些患者可以用 RNS 进行治疗,常规参数刺激不会导致新皮质任何脑叶的神经功能缺损。已经接受过手术切除或 VNS 治疗的患者与未接受过手术切除的患者相比,对 RNS 治疗的反应没有差异。Jobst 等^[27]报道了 126 例采用 RNS 治疗的新皮质癫痫患者,该研究中的患者无论是否通过植入硬膜下电极进行颅内 EEG 监测以定位癫痫病灶,在癫痫发作减少方面都没有差异。

临床研究证实了 RNS 治疗儿童药物难治性癫痫的安全性和有效性,但美国 FDA 尚未批准 RNS 用于儿童药物难治性癫痫的治疗。Curtis 等^[15]、Panov 等^[39]分别对 27、20 例 RNS 治疗儿童药物难治性癫痫的病例进行了回顾性分析,均发现研究中至少有一半的患儿癫痫发作减少,并发症发生率与成人相似,说明 RNS 治疗儿童耐药性癫痫是安全且有效的。Falls 等^[32]统计了 2018~2021 年 4 年间接受 RNS 植入的 22 例患者的数据,患者平均植入年龄为 16.4 岁(范围为 6~22 岁),发现大多数患者(86%)的癫痫发作频率降低>50%。但需要进一步对儿童耐药性癫痫患者进行更大规模的多中心 RNS 病例系列研究,以确定 RNS 的长期安全性和有效性。

RNS 还可以用于治疗多灶性或全面性药物难治性癫痫,以及切除手术治疗无效、VNS 治疗效果不显著以及其他类型的难治性癫痫。Fields 等^[28]报道了 19 例植入 RNS 治疗的自闭症谱系障碍(ASD)合并难治性癫痫患者,63%的患者癫痫发作减少>50%,其中 21%的患者癫痫发作减少>90%。Welch 等^[29]报道了 1 例患有耐药性原发性全面性癫痫伴失神发作的 16 岁男性患者,他在双侧 CM 行 RNS 治疗后癫痫发作频率降低了 75%;植入 6 个月后,失神发作活动完全消退,并从每月 3~4 次全面性惊厥性癫痫发作减少到每月 1 次。

Kokkinos 等^[30]报道了 1 例 RNS 首次治疗伴 Jeavons 综合征(眼睑肌阵挛伴失神)的难治性癫痫患者,通过丘脑腹中核和腹外侧核(CM/VL)行 RNS 治疗后,患者失神发作次数从每天平均 60 次降到 10 次以下。Nune 等^[31]报道了 RNS 治疗脑室周围异位结节(PVNH)的难治性癫痫患者,患者的癫痫发作频率显著降低,表明 RNS 对于这类患者来说安全有效。Brown 等^[33]报道了 10 个癫痫中心 64 例耐药性局灶性癫痫患者,这些患者在 VNS 后又进行了 RNS 治疗,进一步降低了癫痫发作频率。

RNS 系统相比于长期头皮视频脑电图监测或颅内电极实时分析皮层电图(EECoG)数据监测,在正常条件下能提供数月甚至数年的 ECoG 数据,而且患者不需卧床。使用 RNS 慢性记录 ECoG 数据,可为后续手术治疗提供信息,也可能有助于评估抗癫痫药物的有效性^[34-35]。Shao 等^[36]报道了 1 例患有耐药性颞叶癫痫的 15 岁女性患者,立体脑电图(sEEG)检查发现患有双侧颞叶癫痫,而后在双侧海马植入了 RNS 的电极。几个月的 RNS 记录显示,该患者典型的慢性癫痫发作仅发生在右侧,随后行右侧选择性海马-杏仁核切除术,术后癫痫无发作。Roa 等^[37]对 23 例行丘脑前核(ANT)和 CM RNS 治疗的难治性癫痫患者进行了研究,这些病例中 1/3 为未接受过手术的耐药性癫痫患者,其余为手术切除失败或 VNS 治疗失败的患者。研究结果显示所有患者的癫痫发作持续时间和严重程度均显著改善,并且患者无需增加抗癫痫药物的种类和剂量。

五、安全性和并发症

目前有 3 项临床研究已证实 RNS 用于成人药物难治性、局灶性癫痫的辅助治疗具有安全性和有效性:一项为期 2 年的临床试验安全性研究($n=65$),一项为期 2 年的多中心随机对照临床试验研究($n=191$),一项对完成上述研究的患者进行为期 7 年的开放标签、长期临床疗效和安全性的研究($n=230$)^[12-14]。3 项研究试验期间总共对 256 例患者植入了 RNS,发现随着时间的推移,癫痫发作频率逐渐降低。2022 年 8 月发布了一项关于在 Mayo 医疗国际接受 RNS 治疗的难治性自身免疫相关性癫痫(AAE)患者的研究结果,纳入研究的 9 例患者癫痫发作频率和强度均有所改善,1 例患者出现植入部位感染,该研究证明了 RNS 系统辅助治疗难治性 AAE 患者的安全性和有效性^[38]。Panov 等^[39]对 2015~2019 年间 27 例行 RNS 治疗的儿科患者进行了回顾性研究,发现超过一半的患者癫痫发作频率降低 75% 及以上,无患者癫痫发作恶化。Curtis 等^[15]对 2020~2022 年间 20 例行 RNS 治疗的儿童耐药性癫痫进行了回顾性研究,研究中未发现长期并发症,近 3/4 的患者报告癫痫发作减少,均证明了 RNS 在儿科患者中的安全性和有效性。

Kusyk 等^[40]对 17 项研究中接受 RNS 治疗的 541 例患者的数据进行了统计分析,发现 RNS 植入后平均并发症发生率为 18.9%,最常见的并发症为植入部位的感染(感染率为 7.4%);其次是颅内出血,如硬膜下血肿、硬膜外血肿、脑室内出血等发生率为 3.1%。其他研究报道的并发症还包括癫痫猝死(SUDEP)、导线断裂、肺栓塞、动眼神经麻痹、轻偏瘫、需

要分流的假性脑膜膨出、脑脊液漏等^[41-42]。RNS 治疗双侧 MTLE 患者时,还可能出现闪光幻觉、轻度记忆损伤等;还有的会出现抑郁并发症,严重者自杀,这种患者一般有抑郁病史^[23]。植入 RNS 的患者没有出现死亡病例以及永久性的神经功能缺损,这说明 RNS 相对其他神经刺激疗法治疗癫痫的安全性更好。

六、小结

RNS 是一种新颖的可植入式闭环神经调控装置,可作为药物难治性癫痫的一种辅助治疗手段。临床试验证明了 RNS 是药物难治性癫痫(包括双侧 MTLE、新皮质癫痫、儿童难治性癫痫、多灶性和全面性癫痫等)患者安全有效的治疗选择,而且 RNS 对切除术或 VNS 效果差的患者仍然有用。RNS 可提供慢性连续 ECoG 监测以协助诊断,更好地实时了解癫痫发作活动,同时有助于评估抗癫痫药物的有效性。

目前癫痫的作用机制尚不明确,而癫痫是分布式致病网络疾病,我们仍需进一步了解癫痫网络活动,以及神经刺激如何影响癫痫并起效,以更好地选择装置、设置电极和调整刺激参数。RNS 能够治疗多种难治性癫痫亚型,但相关研究的样本量过少,仍需要进行更大样本量、更具代表性的癫痫类型的相关研究,以证明 RNS 治疗的长期有效性和安全性。此外,大部分回顾性研究中的 RNS 结果基于患者报告的癫痫发作频率,而癫痫发作频率容易出现回忆偏倚和其他错误来源,所以未来需要开展更大规模的多中心前瞻性研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kanner AM, Bicchi MM. Antiepileptic medications for adults with epilepsy: a review[J]. JAMA, 2022, 327(13): 1269-1281. DOI: 10.1001/jama.2022.3880.
- [2] 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. DOI: 10.33393/grhta.2022.2418.
- [3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(12): 1341-1352. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220411-00289. Neurology Branch of Chinese Medical Association, Electroencephalogram and Epilepsy Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for standardized diagnosis and treatment of focal epilepsies in adults[J]. Chin J Neurol, 2022, 55(12): 1341-1352. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220411-00289.
- [4] Song P, Liu Y, Yu X, et al. Prevalence of epilepsy in China between 1990 and 2015: a systematic review and meta-analysis [J]. J Glob Health, 2017, 7(2): 020706. DOI: 10.7189/jogh.07.020706.
- [5] Morrell M. Brain stimulation for epilepsy: can scheduled or responsive neurostimulation stop seizures[J]. Curr Opin Neurol, 2006, 19(2): 164-168. DOI: 10.1097/01. wco. 0000218233. 60217.84.

- [6] Skarpaas TL, Jarosiewicz B, Morrell MJ. Brain-responsive neurostimulation for epilepsy (RNS® system) [J]. *Epilepsy Res*, 2019, 153: 68-70. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2019.02.003.
- [7] Sun FT, Morrell MJ. The RNS system: responsive cortical stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2014, 11(6): 563-572. DOI: 10.1586/17434440.2014.947274.
- [8] Oommen J, Morrell M, Fisher RS. Experimental electrical stimulation therapy for epilepsy[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2005, 7(4): 261-271. DOI: 10.1007/s11940-005-0036-9.
- [9] Li Y, Mogul DJ. Electrical control of epileptic seizures[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2007, 24(2): 197-204. DOI: 10.1097/WNP.0b013e31803991c3.
- [10] Inaji M, Yamamoto T, Kawai K, et al. Responsive neurostimulation as a novel palliative option in epilepsy surgery [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2021, 61(1): 1-11. DOI: 10.2176/nmc.st.2020-0172.
- [11] Kossoff EH, Ritzl EK, Politsky JM, et al. Effect of an external responsive neurostimulator on seizures and electrographic discharges during subdural electrode monitoring[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(12): 1560-1567. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.26104.x.
- [12] Morrell MJ, RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy[J]. *Neurology*, 2011, 77(13): 1295-1304. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182302056.
- [13] Heck CN, King-Stephens D, Massey AD, et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(3): 432-441. DOI: 10.1111/epi.12534.
- [14] Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures[J]. *Neurology*, 2015, 84(8): 810-817. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001280.
- [15] Curtis K, Hect JL, Harford E, et al. Responsive neurostimulation for pediatric patients with drug-resistant epilepsy: a case series and review of the literature[J]. *Neurosurg Focus*, 2022, 53(4): E10. DOI: 10.3171/2022.7.FOCUS22331.
- [16] Geller EB. Responsive neurostimulation: Review of clinical trials and insights into focal epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 88S: 11-20. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.06.042.
- [17] Gunduz A, Foote KD, Okun MS. Reengineering deep brain stimulation for movement disorders: emerging technologies[J]. *Curr Opin Biomed Eng*, 2017, 4: 97-105. DOI: 10.1016/j.cobme.2017.09.001.
- [18] Kokkinos V, Sisterson ND, Wozny TA, et al. Association of closed-loop brain stimulation neurophysiological features with seizure control among patients with focal epilepsy[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(7): 800-808. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0658.
- [19] Andrews JP, Gummadavelli A, Farooque P, et al. Association of seizure spread with surgical failure in epilepsy[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(4): 462-469. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.4316.
- [20] Zaveri HP, Schelter B, Schevon CA, et al. Controversies on the network theory of epilepsy: debates held during the ICTALS 2019 conference[J]. *Seizure*, 2020, 78: 78-85. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.03.010.
- [21] Charlebois CM, Anderson DN, Johnson KA, et al. Patient-specific structural connectivity informs outcomes of responsive neurostimulation for temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(8): 2037-2055. DOI: 10.1111/epi.17298.
- [22] Boddeti U, McAfee D, Khan A, et al. Responsive neurostimulation for seizure control: current status and future directions[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(11): 2677. DOI: 10.3390/biomedicine10112677.
- [23] Geller EB, Skarpaas TL, Gross RE, et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable mesial temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 994-1004. DOI: 10.1111/epi.13740.
- [24] Nunna RS, Borghei A, Brahimaj BC, et al. Responsive neurostimulation of the mesial temporal white matter in bilateral temporal lobe epilepsy[J]. *Neurosurgery*, 2021, 88(2): 261-267. DOI: 10.1093/neuros/nyaa381.
- [25] Tran DK, Tran DC, Mnatsakayan L, et al. Treatment of multifocal epilepsy with resective surgery plus responsive neurostimulation (RNS): one institution's experience[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 545074. DOI: 10.3389/fneur.2020.545074.
- [26] Phillips RK, Aghagholi G, Blum AS, et al. Bilateral thalamic responsive neurostimulation for multifocal, bilateral frontotemporal epilepsy: illustrative case[J]. *J Neurosurg Case Lessons*, 2022, 3(12): CASE21672. DOI: 10.3171/CASE21672.
- [27] Jobst BC, Kapur R, Barkley GL, et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 1005-1014. DOI: 10.1111/epi.13739.
- [28] Fields MC, Marsh C, Eka O, et al. Responsive neurostimulation for people with drug-resistant epilepsy and autism spectrum disorder[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2022. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000939.
- [29] Welch WP, Hect JL, Abel TJ. Case report: responsive neurostimulation of the centromedian thalamic nucleus for the detection and treatment of seizures in pediatric primary generalized epilepsy[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 656585. DOI: 10.3389/fneur.2021.656585.
- [30] Kokkinos V, Urban A, Sisterson ND, et al. Responsive neurostimulation of the thalamus improves seizure control in idiopathic generalized epilepsy: a case report[J]. *Neurosurgery*, 2020, 87(5): E578-E583. DOI: 10.1093/neuros/nyaa001.
- [31] Nune G, Arcot Desai S, Razavi B, et al. Treatment of drug-resistant epilepsy in patients with periventricular nodular heterotopia using RNS® system: efficacy and description of chronic electrophysiological recordings[J]. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(8): 1196-1207. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.04.706.
- [32] Falls N, Arango JI, Adelson PD. Responsive neurostimulation in pediatric patients with drug-resistant epilepsy[J]. *Neurosurg Focus*, 2022, 53(4): E9. DOI: 10.3171/2022.7.FOCUS22339.
- [33] Brown MG, Sillau S, McDermott D, et al. Concurrent brain-



- responsive and vagus nerve stimulation for treatment of drug-resistant focal epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2022, 129: 108653. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108653.
- [34] Quraishi IH, Mercier MR, Skarpaas TL, et al. Early detection rate changes from a brain-responsive neurostimulation system predict efficacy of newly added antiseizure drugs[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(1): 138-148. DOI: 10.1111/epi.16412.
- [35] Skarpaas TL, Tchong TK, Morrell MJ. Clinical and electrocorticographic response to antiepileptic drugs in patients treated with responsive stimulation[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 83: 192-200. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.04.003.
- [36] Shao B, Zheng B, Liu DD, et al. Seizure freedom after laser amygdalohippocampotomy guided by bilateral responsive neurostimulation in pediatric epilepsy: illustrative case[J]. *J Neurosurg Case Lessons*, 2022, 4(9): CASE22235. DOI: 10.3171/CASE22235.
- [37] Roa JA, Abramova M, Fields M, et al. Responsive neurostimulation of the thalamus for the treatment of refractory epilepsy[J]. *Front Hum Neurosci*, 2022, 16: 926337. DOI: 10.3389/fnhum.2022.926337.
- [38] Chen B, Lundstrom BN, Crepeau AZ, et al. Brain responsive neurostimulation device safety and effectiveness in patients with drug-resistant autoimmune-associated epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2022, 184: 106974. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2022.106974.
- [39] Panov F, Ganaha S, Haskell J, et al. Safety of responsive neurostimulation in pediatric patients with medically refractory epilepsy[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2020, 26(5): 525-532. DOI: 10.3171/2020.5.PEDS20118.
- [40] Kusyk DM, Meinert J, Stabingas KC, et al. Systematic review and meta-analysis of responsive neurostimulation in epilepsy[J]. *World Neurosurg*, 2022, 167: e70-e78. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.07.147.
- [41] Razavi B, Rao VR, Lin C, et al. Real-world experience with direct brain-responsive neurostimulation for focal onset seizures[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(8): 1749-1757. DOI: 10.1111/epi.16593.
- [42] Giles TX, Bennett J, Stone CE, et al. Characterizing complications of intracranial responsive neurostimulation devices for epilepsy through a retrospective analysis of the federal MAUDE database[J]. *Neuromodulation*, 2022, 25(2): 263-270. DOI: 10.1111/ner.13259.
- (收稿日期:2022-11-30)
(本文编辑:张玲)

· 读者·作者·编者 ·

关于中华医学会系列杂志投稿网址的声明

为维护广大读者和作者的权益以及中华医学会系列杂志的声誉,防止非法网站假冒我方网站诱导作者投稿、并通过骗取相关费用非法获利,现将中华医学系列杂志稿件管理系统网址公布如下,请广大作者加以甄别。

1.“稿件远程管理系统”网址

中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)首页的“业务中心”栏目、中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn>)首页的“稿件远程管理系统”以及各中华医学会系列杂志官方网站接受投稿。作者可随时查阅到稿件处理情况。

2.编辑部信息获取

登录中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn>)首页,在《中华医学会系列杂志一览表》中可查阅系列杂志名称、编辑部地址、联系电话等信息。

3.费用支付

中华医学会系列杂志视杂志具体情况,按照有关规定,酌情收取稿件处理费和版面费。稿件处理费作者在投稿时支付;版面费为该稿件通过专家审稿并决定刊用后才收取。

欢迎投稿,并与编辑部联系。

特此声明。

中华医学会杂志社

