

Review on the Control Methods of Epilepsy Therapeutic Apparatus

Bowen Duan¹, Haiyi Sun^{1*}, Ning Li²

¹College of Science, Shenyang Jianzhu University, Shenyang Liaoning

²College of Sciences, Northeastern University, Shenyang Liaoning

Email: shy_xx@163.com

Received: Jan. 31st, 2019; accepted: Feb. 12th, 2019; published: Feb. 19th, 2019

Abstract

The treatment of epilepsy includes drug therapy and non-drug therapy. Up to now, the pathogenesis and treatment mechanism of epilepsy have not been fully understood. If the patient is on long-term medication, on the one hand, it will cause a certain degree of waste of resources; on the other hand, it will bring some drug resistance and side effects. At present, surgical treatment and treatment with epilepsy instrument are two main effective methods of non-drug treatment. However, surgical treatment can cause so much harm that people don't usually consider surgery unless they have to. Assisted treatment with epilepsy therapy instrument has become one of the best choices for some patients. The main treatment methods include vagus nerve stimulation, transcranial magnetic stimulation and electrical stimulation. Some epilepsy patients choose these new treatment methods, and these new treatment methods can also be used to treat refractory epilepsy, or as an adjuvant treatment. In the end, the previous research results are summarized, and some future research directions are proposed.

Keywords

Epilepsy Therapeutic Instrument, Control Method, Electrical Stimulation, Vagus Nerve Stimulation, Transcranial Magnetic Stimulation

癫痫治疗仪控制方法研究综述

段博文¹, 孙海义^{1*}, 李 宁²

¹沈阳建筑大学理学院, 辽宁 沈阳

²东北大学理学院, 辽宁 沈阳

Email: shy_xx@163.com

收稿日期: 2019年1月31日; 录用日期: 2019年2月12日; 发布日期: 2019年2月19日

*通讯作者。

文章引用: 段博文, 孙海义, 李宁. 癫痫治疗仪控制方法研究综述[J]. 临床医学进展, 2019, 9(2): 133-138.

DOI: 10.12677/acm.2019.92022

摘要

癫痫的治疗包括药物以及非药物治疗。由于癫痫的致病和治病机制到目前为止, 尚未完全清楚, 如果采取长期的药物治疗方式, 一方面会造成一定程度的资源浪费, 另一方面长期的药物治疗会存在一定抗药性和带来某些副作用。就目前而言, 手术治疗和借助癫痫治疗仪治疗是非药物治疗的两种主要有效方法。但是, 外科手术治疗会对人体造成非常大的伤害, 所以不到迫不得已人们通常不会考虑手术治疗。借助癫痫治疗仪辅助治疗就成为了一部分患者的最佳选择之一, 其主要治疗方法包括迷走神经刺激术、经颅磁刺激技术和电刺激。一部分癫痫患者选择这些新的治疗方法, 并且这些新的治疗方法也可以用于治疗难治的癫痫, 或是作为辅助治疗手段。最后对之前的相关研究结果进行了总结, 并提出了一些今后的研究方向。

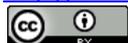
关键词

癫痫治疗仪, 控制方法, 电刺激, 迷走神经刺激, 经颅磁刺激

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

癫痫疾病是一种严重威胁着人们健康的神经疾病, 癫痫成因是由于大脑内神经元细胞异常放电, 引起的表现为不自觉抽搐的一种临床症状[1]。癫痫持续状态[8]是临床上常见的急症, 癫痫病史、抗癫痫药物水平降低、低龄是其最重要的危险因素; 高热、肺水肿、心律失常是其急性并发症。到目前为止, 人们还没有完全清楚它的致病原理和治病机理。当今治疗的主要手段是通过长期且规律性服用药物去抑制癫痫的发作。国外推荐劳拉西泮作为首选治疗药物[2]。而在我国, 2016年5月至2017年6月中国医药学院, 选取神经内科治疗癫痫病的患者80例作为研究对象, 根据随机抽签法分为两组, 即: 研究组、参照组, 每组各40例[3]。给参照组患者提供常规治疗方式, 为研究组患者在常规治疗的基础上应用氟桂利嗪[4]进行治疗, 观察两组患者治疗后的临床症状恢复情况、治疗的效果, 并对其进行对比分析。结果研究组患者治疗后总有效率与临床症状发作情况均高于参照组($P < 0.05$), 差异具有统计学意义。在神经内科癫痫病患者的治疗中使用药物治疗[5]的临床疗效显著, 能够有效的缓解不良症状, 使得患者精神快速的恢复正常, 可在临床治疗中进行一定的推广。

但是, 据统计大约有30%的癫痫病人会对抗癫痫药物产生一定耐受性, 药物治疗的治疗效果不是十分理想, 这使得部分易治癫痫转化为难治性癫痫[6]。并且长期使用抗癫痫药物, 会对身体机能产生很大影响, 还会导致人认知障碍, 手术治疗却又会为脑功能造成巨大伤害, 并且多数患者在手术后, 仍无法完全脱离药物治疗[7][8]。另外, 药物治疗要么疗效差、副作用大, 要么费用高, 这些缺点使一部分癫痫患者很难接受, 这又限制了它们在临床上的使用。非药物治疗现在成了一部分患者的最佳选择, 非药物治疗对人体几乎没有什么损伤, 它是替代药物和手术的行之有效方法。其主要治疗方法有: 电刺激[9]、迷走神经刺激[10]、经颅磁刺激[11]。一部分癫痫患者, 开始使用这些新的治疗方法。并且这些新的治疗方法, 也可以用于治疗难治的癫痫, 又或是作为一种新型辅助性质的治疗方法。癫痫治疗仪的控制设计是医学和自动控制相交叉的一个新的科学领域。本文从控制科学领域新的视角综述了癫痫治疗仪的控制

设计的各种方法，特别是随着智能控制领域的发展，将对电刺激治疗技术的抗痫机制、有效性、安全性的深入研究，未来必将在癫痫治疗领域取得新的突破，同时这也为研究癫痫的病理、治疗癫痫病，重新指明了发展方向。

2. 癫痫治疗仪控制方法研究

2.1. 迷走神经刺激术

该项技术是结合了神经电原理一级智能计算机云系统，从而诞生的一种新的治疗方法。该项技术在上个世纪八十年代末曾首次被报道，之后又被神经学科研人员应用于癫痫治疗上[12]。其原理是直接或通过孤束核和上行网状系统的控制，然后将控制信号传送到大脑皮层中的中枢神经系统中。中枢神经系统发出电信号通过递质传送到神经细胞中调控基因的表达、还对大脑中的血液流速产生影响，从而达到抑制癫痫的目的。大约 80%的癫痫患者病症获得某种程度的改善，一项临床试验表明约 24.5%~46.6%的难治性癫痫患者在植入迷走神经刺激装置一年后发作次数减少 50% [13]。另外，在改善癫痫患者的记忆力，让其保持清醒方面，迷走神经刺激术也起到一定作用。有些癫痫患者心情状况也变得越来越乐观，简洁地减少了抗癫痫药物的使用量，从而改善癫痫患者的生活质量。迷走神经刺激术被作为一种辅助性治疗方法[14]，在上世纪九十年代末，被美国批准用于 12 岁以上的人群治疗一些顽固性癫痫疾病。继美国之后欧洲、亚洲的许多国家，也先后批准使用迷走神经刺激术作为治疗癫痫的辅助治疗方法之一。因为那时候很多科研人员认为迷走神经刺激术是一种不仅有效、安全，而且耐受良好的癫痫治疗方法。但是随着迷走神经刺激术在癫痫治疗领域的应用，随之而来的也会暴露它的不足之处。比如在刚开始植入迷走神经刺激器时，对机器进行调节的时候由于迷走神经对所支配和控制的身体构造刺激，这使得癫痫患者会暂时出现音调改变、喉咙沙哑，喉咙痒、咳嗽和呼吸短促等问题。长期使用也会出现短暂性心律不齐。近年来，迷走神经刺激术治疗癫痫的刺激参数、适应症和禁忌症还没有得到统一标准，而且迷走神经刺激器的价格非常昂贵，手术费用比普通外科手术贵了近十倍，这使得其在临床治疗发展困难。

2.2. 经颅磁刺激术

该项技术在上世纪八十年代中期被 Barker 首次提出，Barker 率先将该项技术运用于神经系统中，从此经颅磁刺激得到快速发展。它的运作方式是物理原理在病人的大脑中由变化的磁场在产生感应电流，感应电流会刺激大脑皮层中的可兴奋组织，进而影响大脑电信号的传递。并被广泛应用于治疗神经系统疾病和精神疾病[15]，欧美许多国家已经把经颅磁刺激作为抑郁症的常规治疗方法之一。无痛性，无接触性和不衰减性是磁刺激三大优势，其中刺激发生器可以不与皮肤接触，二个是刺激发生器的刺激信号强度在穿过颅骨的过程中时刻保持不变，并且它不存在安全隐患，操作简单。这使得它在神经精神领域得到快速发展。根据外界对刺激脉冲划分，可以将经颅磁刺激分为三种：第一是单脉冲，第二种是重复经颅磁刺激，第三种是双脉冲经颅磁刺激。如果想要短期对患者的同一部位加两种强度刺激的话，需要重复性地手动脉冲输出。可以给出步调频率选择高频或者低频刺激，因为针对人体不同神经反应输出不同的磁刺激，低频抑制，高频兴奋。据科研现状表明该技术从上世纪 90 年代末到现在一直都是神经学重点关注的前沿研究课题之一。神经学和临床医学研究方面已经开始小范围应用重复经颅磁刺激治疗相关疾病，近年实验及临床研究结果显示经颅磁刺激有潜在抗癫痫作用。在临床中想要对患者起到治疗的作用，还需要准确的定位病灶。但是在目前的科研成果中还没有有效方法能定位癫痫病灶，同时有研究表明经颅磁刺激会对心率、血压、和认知功能产生影响[16]。所以还需大量的研究和实验，才能确定经颅磁刺激能否成为治疗癫痫的新方法。

2.3. 电刺激

电刺激[17] (即通过癫痫治疗仪发射电信号)运用同步和去同步的方法, 在建立基本模型的基础上, 通过研究神经网络而得出一种以闭环电刺激为治疗原理的新型治疗方法。电刺激同时是替代药物和手术治疗的有效方法, 对人体几乎没有什么损伤。

人们发现, 癫痫患者的脑功能网络和正常人相比发生了相应的改变, 癫痫发作也并不是单个局灶区域引起, 它的发生可能存在着更复杂的网络机制[18]。在国际抗癫痫联盟(ILAE)最新版(2010版)的癫痫分类标准中着重强调了癫痫脑网络的概念, 并提到癫痫可以认为是一种脑网络连接失调的疾病。癫痫脑网络分析显得越来越重要, 基于图论的脑网络分析具有重要意义, 并取得一定成果[19][20]。

虽然闭环控制电刺激能够提高治疗的效果, 但鲜见采用神经元及神经网络模型实现闭环控制。神经科学的模型分析是替代动物和人体实验的有效途径, 文献[21]将计算神经元模型与控制理论中的同步理论相结合, 提出了一种基于神经元模型的闭环电刺激的思路, 实现癫痫的闭环控制。设计了神经网络的精确去同步控制。该方法可作为由病态同步引起的神经疾病的一种潜在电刺激治疗控制方案。文献[22]采用非线性时滞反馈的控制手段实现离散神经网络的去同步化控制。在神经元的快变量中施加非线性时滞反馈信号可以实现复杂神经网络的完全去同步化, 而且不改变神经元本身的放电特性。与以往一般意义下的线性时滞反馈相比, 非线性时滞反馈在实现强连接神经网络的去同步化的同时, 对于参数的变化还具有一定的鲁棒性。在此基础上, 文献[23][24]建立具有混杂时延的复杂神经网络控制系统模型, 根据实际人脑神经元的特点, 结合已有的复杂网络控制系统建模方法, 得到能充分描述正常人和癫痫病患的神经元细胞行为特点的复杂神经网络控制系统模型; 再进一步探索具有混杂时延的神经元复杂神经网络控制系统模型。然后, 为便于同步和去同步性能的分析 and 控制器设计, 根据矩阵论、控制论, 利用当前先进的鲁棒控制[25]和时滞系统研究成果, 特别是广义 Lyapunov 稳定性[26]、随机控制、牵制控制、周期间歇等相关理论, 结合自适应、自由权矩阵、线性矩阵不等式和凸优化方法[27], 研究网络控制系统的鲁棒同步性、去同步性和性能优化等问题。其次, 采用相适应的鲁棒牵制控制器、间歇周期反馈控制器、脉冲反馈控制器来解决同步性、去同步性和性能指标优化和控制器设计问题, 以此取得最佳的同步或去同步效果。通过建立节点时延和耦合时延并存的混杂时延神经网络控制系统模型, 以此应对癫痫治疗中存在的问题, 并研究时延对系统同步性能的影响, 以及有效消除同步的方法, 得到充分描述复杂网络动态行为的系统模型, 再根据癫痫治疗仪与神经网络结合的实际情况, 给出典型的系统性能指标的描述, 以及相应的性能指标优化控制器设计方案。从理论上推导出能够使神经网络系统保持同步或去同步的简单、有效、易实现的有效控制器, 然后应用复杂网络动力学方法分析多通道脑电信号, 通过将发病前后网络特性变化和分析结果进行比较, 从而让我们从根本上抓住发病原理并掌握病人在发病状态下的大脑协作规律。探索阐明癫痫发病时大脑的运行规律和方式, 并由此建立吻合的电刺激抑制癫痫系统。多角度、深层次的研究复杂网络的间歇牵制同步控制研究, 为研究癫痫提供理论基础和前进方向。通过运用自适应间歇牵制控制的思想方式, 建立闭环电刺激抑制系统。系统时刻监视记录大脑的电信号, 在脑电波异常的时候智能启动电刺激开关, 并给予病灶一个电信号打乱神经元细胞的异常放电, 从而达到维持神经元电压平衡抑制癫痫的目的。

3. 总结与展望

综上所述, 虽然目前癫痫治疗还是以药物治疗为主, 但是非药物治疗给部分患者提供了新的治疗途径, 可作为癫痫治疗的辅助治疗手段。将神经元系统模型和控制理论中的同步和去同步理论相结合, 通过运用同步动力学对神经网络进行更深层次的研究, 能让我们对大脑神经元突触有更加全面的理解, 而且这有可能让我们成功破译神经信息编码的规则。同时它对预防和治愈癫痫等神经系统疾病有巨大的研

究价值；对复杂网络的间歇牵制同步控制研究及在癫痫治疗中的应用具有重要的科学意义和广泛的应用背景。癫痫治疗仪的控制设计是医学和自动控制相交叉的一个新的科学领域。本文从控制科学领域新的视角综述了癫痫治疗仪的控制设计的各种方法，特别是随着智能控制领域的发展，将对电刺激治疗技术的抗痫机制、有效性、安全性的深入研究，未来必将在癫痫治疗领域取得新的突破，从而提高癫痫患者的生活质量，还癫痫患者一个美好的明天。

基金项目

辽宁省自然科学基金(20170540769)；辽宁“百千万人才工程”培养经费资助(辽百千万立项[2017]76号)；辽宁省博士启动基金(20170520283)。辽宁省2018年度大学生创新创业训练计划项目(201810153095)。

参考文献

- [1] 王晓明, 陈俊杰, 周树舜. 癫痫的分子病理机理[J]. 中华医学遗传学杂志, 1996(13): 299-301.
- [2] 周霖, 韦晓燕, 陈子怡, 等. 基于机器学习的癫痫脑电数据分析方法研究[J]. 医学信息学杂志, 2018, 39(2): 55-59.
- [3] 丁美萍, Wang S, Chen C, 等. 精神社会因素与颞叶癫痫患者服用抗癫痫药物依从性之间的关系[J]. 癫痫杂志, 2018, 4(1): 84.
- [4] Rui Qin, Shuai Cao, Tianjie Lyu, 等. CDYL 功能缺失干扰神经元迁移增加小鼠癫痫易感性[J]. 科学新闻, 2018, 546(4): 131.
- [5] Robert S, Fisher J, Helen Cross, 等. 2016 年国际抗癫痫联盟癫痫发作分类的更新及介绍[J]. 癫痫杂志, 2017(1): 66-75.
- [6] Bialer, M. and White, H.S. (2010) Key Factors in the Discovery and Development of New Antiepileptic Drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 68-82.
- [7] Jobst, B. (2010) Brain Stimulation for Surgical Epilepsy. *Epilepsy Research*, 89, 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.08.017>
- [8] Berg, A.T. (2011) Epilepsy: Efficacy of Epilepsy Surgery: What Are the Questions Today? *Nature Reviews Neurology*, 7, 311-312. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.73>
- [9] 尚伟, 迟兆富. 癫痫持续状态的临床研究新进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2001, 28(6):431-433.
- [10] 王瑶. 探讨神经内科癫痫病患者的临床治疗效果研究[J]. 中国医药指南, 2018(3): 148-149.
- [11] 张玉凤, 张利华, 李亚军, 等. 精准医学在癫痫中的应用[J]. 脑与神经疾病杂志, 2018(1): 61-64.
- [12] 龙学平, 杨帆. 针刺治疗癫痫研究概况[J]. 中医药临床杂志, 2018(3): 387-389.
- [13] Ben-Menachem, E., Revesz, D., Simon, B.J., et al. (2015) Surgically Implanted and Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation: A Review of Efficacy, Safety and Tolerability. *European Journal of Neurology*, 22, 1260-1268.
- [14] Houseton, T.X. (2002) Physician's Manual for the VNS Therapy Pulse Model 102 Generator. Cyberonics Inc., Houston, 9-15.
- [15] 关晨霞, 郭钢花, 李哲. 不同频率低频重复经颅磁刺激对有癫痫发作史的颅脑损伤患者认知功能的影响[J]. 华物理医学与康复杂志, 2016, 38(5): 349-352.
- [16] 杨林萍. 经颅磁刺激脑性瘫痪中枢运动重构的机制研究[J]. 中国临床康复, 2003(7): 1938-1939.
- [17] Epstein, C.M. (1998) Transcranial Magnetic Stimulation: Language Function. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 15, 325-332.
- [18] 丁平, 梁树立. 复杂网络分析方法及其在癫痫诊疗中的应用[J]. 感染、炎症、修复, 2016, 17(3): 186-188.
- [19] 贾兴, 孙海义. 复杂网络同步控制方法研究综述[J]. 动力系统与控制, 2018, 7(4): 318-327.
- [20] Bernhardt, B.C., Bonilha, L. and Gross, D.W. (2015) Network Analysis for a Network Disorder: The Emerging Role of Graph Theory in the Study of Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 50, 162-170. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.06.005>
- [21] 王江, 伊国胜, 边洪瑞, 韩春晓. 深度脑刺激的精确闭环去同步控制[J]. 天津大学学报(自然科学与工程技术版), 2013, 46(11): 969-976.
- [22] 于海涛, 王江, 车艳秋, 邓斌, 魏熙乐. 非线性时滞反馈实现离散神经网络的去同步化[J]. 动力学与控制学报,

2010, 18(4): 375-379.

- [23] Li, N., Sun, H.Y. and Zhang, Q.L. (2017) The Controller Design of the eEpilepsy Therapy Apparatus. *Mathematical Problems in Engineering*, 1-8.
- [24] Sun, H.Y., Li, N. and Chen, Z.T. (2017) Impulsive Synchronization Control of Coupled Neural Networks and Its Application on the Epilepsy Therapy. *ICIC Express Letters, Part B: Applications*, **8**, 615-622.
- [25] Alwan, M.S., Liu, X. and Liu, X. (2018) Deal with the Problem of Designing a Robust Reliable Decentralized Control for Impulsive Large-Scale Systems. *Robust Reliable Control for Impulsive Scaled Systems*, **7**, 145-163.
- [26] Wang, D., Huang, L., Tang, L., *et al.* (2018) Generalized Pinning Synchronization of Delayed Cohen-Grossberg Neural Networks with Discontinuous Activations. *Neural Networks*, **104**, 80-92.
<https://doi.org/10.1016/j.neunet.2018.04.006>
- [27] Xie, W.B., Lim, C.C., Zhang, J. and Huang, L. (2017) New Approaches to Observer Design and Stability Analysis for T-S Fuzzy System with Multiplicative Noise. *Journal of the Franklin Institute*, **354**, 887-901.
<https://doi.org/10.1016/j.jfranklin.2016.11.001>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: acm@hanspub.org