

· 临床研究 ·

托吡酯对癫痫儿童事件相关电位 P300 影响的研究

杨文, 李梅

(常州市第一人民医院儿科, 江苏 常州 213003)

[摘要] 目的 探讨不同剂量托吡酯对伴中央颞区棘波的良性局灶性癫痫(benign epilepsy of childhood with centrottemporal spikes, BECTS)患儿事件相关电位 P300 的影响。方法 对 30 例 BECTS 患儿在服用托吡酯不同剂量的阶段分为 A, B 两组, A 组是在托吡酯加量至每日 2 mg/kg 后服药 6 个月测其 P300 的潜伏期和波幅, 然后此 30 例病人继续增加托吡酯的量至每日 5 mg/kg 后服药 6 个月作为 B 组再测其 P300 的潜伏期, 波幅, 比较不同剂量对 P300 的变化来反映其对认知功能的影响。结果 A 组服药前后 P300 电位潜伏期波幅比较, 差异无显著性 ($P > 0.05$), B 组服药前后 P300 电位潜伏期波幅比较, 差异有显著性 ($P < 0.01$)。结论 托吡酯对癫痫患儿认知功能的影响与用药剂量大小相关联。 [中国当代儿科杂志, 2008, 10(5):583-585]

[关键词] 癫痫; 托吡酯; 认知功能; 事件相关电位 P300; 儿童

[中图分类号] R742.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)05-0583-03

Changes of the event related potential P300 following topiramate treatment in children with epilepsy

YANG Wen, LI Mei. Department of Pediatrics, First People's Hospital of Changzhou, Changzhou, Jiangsu 213003, China (Email: yangwen811@163.com)

Abstract: Objective The event related potential (ERP-P300) is useful to determine cognitive disturbances. This study examined the changes of ERP-P300 following different dosages of topiramate (TPM) treatment in children with epilepsy in order to investigate the effect of different dosages of TPM on cognitive function. **Methods** Thirty cases of benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes (BECTS) were first administered with TPM at a dosage of 2 mg/kg · d for 6 months. Afterwards they received another 6 months of TPM treatment at a dosage of 5 mg/kg · d. ERP-P300 was tested before and after different dosages of TPM treatment. **Results** There were no significant differences in the latency and amplitude of ERP-P300 before and after 6 months low dosages of TPM treatment. However, the latency was more prolonged and the amplitude was reduced in the ERP-P300 testing after 6 months high dosage of TPM treatment ($P < 0.01$). **Conclusions** The effect of TPM on cognitive function is related to its dosage in children with epilepsy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10(5):583-585]

Key words: Epilepsy; Topiramate; Cognitive function; Event related potential P300; Child

近年来新型抗癫痫药对癫痫儿童认知功能的影响越来越受到人们的关注,托吡酯作为一种新型的抗癫痫药,随着其在临床应用的广泛和时间的增加,其对认知功能的影响不断显现。而事件相关电位 P300 是一种较为成熟的认知电位,从一个角度可以反映儿童的认知功能。本文通过对 30 例伴中央颞区棘波的良性局灶性癫痫经不同目标剂量托吡酯治疗前后事件相关电位 P300 的监测,来探讨不同剂量托吡酯对癫痫儿童认知功能的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2003 年 1 月至 2006 年 12 月本院小儿神经科门诊或病房新诊断 BECTS 癫痫患儿 30 例,其中女 11 例,男 19 例,年龄 6~13.2 岁(9.1 ± 2.2)。病程 2 d 至 3 年,符合以下条件:①发病年龄 2~14 岁,以 5~10 岁多见;②发作与睡眠关系密切,均在入睡不久和清晨将醒时发作,表现为限局性运动发作或泛化为全身运动发作;③睡眠脑电图示:背景波及睡眠

[收稿日期] 2008-02-18; [修回日期] 2008-04-14

[作者简介] 杨文,女,大学,副主任医师。主攻方向:小儿神经系统疾病。

生理波正常,中央区或中央颞区可见局限性棘波或尖波放电灶;④神经系统检查无异常,智力正常,颅脑影像学检查无器质性改变。新确诊为儿童伴中央颞区棘波的良好局灶性癫痫,从未经过抗癫痫药物治疗;⑤首次发作确诊后征得患者家长同意开始用托吡酯进行单药治疗。

1.2 研究方法

1.2.1 给药方案 将病例分为两组,均用托吡酯进行单药治疗,起使剂量每日 0.5 ~ 1 mg/kg,每周增加每日 0.5 ~ 1 mg/kg。A 组目标剂量每日 2 mg/kg,服药 6 个月;继续增加托吡酯剂量,达目标剂量每日 5 mg/kg 为 B 组,服药 6 个月,两组患儿在服药期间发作总次数,发作停止年限上均无明显差异。

1.2.2 P300 测试 脑电记录采用加拿大 32 道 Stellate 数字化无纸脑电图仪,记录电极按照国际脑电图学会标准 10/20 系统放置,参考电极 A1、A2 分别放在两侧乳突,眼动(EOG)记录电极分别位于左眼外侧上 2 cm 和右眼下 2 cm 处,头皮电阻小于 5 K Ω ;放大器带通 0.1 ~ 35 Hz,采样率为 500 Hz。检测开始首先常规描记脑电图 3 ~ 5 min,然后播放指导语并进行练习操作,待受试者能完全熟悉实验任务后,开始正式测试。刺激方式采用 oddball 模式视觉刺激实验,刺激内容为 X 与 O,共 250 个刺激,X 为靶,O 为非靶,两者出现比例为 1:4,50 个 X,200 个 O,要求受试者对 X 按右键,对 O 不要按键。刺激呈现 150 ms,间隔 1 000 ~ 1 500 ms。分析时间为 1 200 ms。

对 A、B 两组癫痫儿童在服药前和服药达目标剂量 6 个月后进行 P300 测定,并对 Pz 导联 P300 的潜伏期和波幅进行分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 10 软件对 A、B 两组服药前后 P300 潜伏期、波幅数据进行处理,所有数据均采用均数 \pm 标准差表示。均数比较采用 *t* 检验。

2 结果

两组治疗前后 P300 电位的潜伏期结果比较:A 组治疗前后 P300 电位在 Pz 处的潜伏期、波幅比较,差异均无显著性($P > 0.05$),B 组治疗前后 P300 电位在 Pz 处的潜伏期、波幅比较,差异有显著性($P < 0.05$),见表 1;A、B 两组治疗前后 P300 电位在 Pz 处的潜伏期比较,差异有显著性($P < 0.01$),波幅比较差异无显著性(表 2)。

表 1 服药前与服药后 A 组、B 组 P300 潜伏期、波幅检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	A 组		B 组	
	潜伏期(ms)	波幅(μV)	潜伏期(ms)	波幅(μV)
服药前	463.00 \pm 90.33	18.38 \pm 5.75	463.00 \pm 90.33	18.38 \pm 5.75
服药后	434.07 \pm 89.48	16.61 \pm 7.47	544.97 \pm 66.99	14.71 \pm 3.14
<i>t</i>	1.246	1.028	-3.992	3.066
<i>P</i>	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01

表 2 A、B 两组用药后 P300 潜伏期、波幅检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	潜伏期(ms)	波幅(μV)
A 组	434.07 \pm 89.48	16.61 \pm 7.47
B 组	544.97 \pm 66.99	14.71 \pm 3.14
<i>t</i>	-5.434	1.283
<i>P</i>	<0.01	>0.05

3 讨论

癫痫是一种慢性的神经系统疾病,需长期服用抗癫痫药控制,在控制癫痫发作的同时,抗癫痫药物特别是新型抗癫痫药物对认知功能的影响越来越受到关注。

托吡酯作为一种新型抗癫痫药物,1999 年在我国上市以来,用于控制部分性发作、全身性发作、部分性发作继发全身发作,且对于难治性癫痫都有明显的疗效^[1,2]。随着托吡酯在临床应用的广泛和时间的增加,其中枢神经系统的不良反应,尤其对患者认知功能损害引起了广泛的关注。孙伟等^[3]就有“妥泰引起严重认知功能损害”的报道。

伴中央颞区棘波的良好局灶性癫痫(BECTS)是临床学龄儿童起病的较为常见的一种癫痫综合征,患儿精神运动发育正常,是发作次数较少,疾病本身对认知功能损伤较小、预后较好的一种癫痫综合征。而事件相关电位 P300 是一种较为成熟的认知性电位,其潜伏期代表大脑对外部刺激进行分类、编码、识别的速度,表示从接受刺激到作出反应的过程。波幅反映大脑在对信息加工时有效资源动员的程度。其在判定儿童认知功能方面已得到肯定^[4-6]。P300 属于事件相关电位中的内源性成分,大量研究证实与认知功能损害有关的疾病中,P300 电位潜伏期和波幅有相应的改变。P300 的潜伏期与临床记忆检测的记忆商存在负相关。记忆商越高,受试者对刺激评价的时间就越短,表现为 P300

的潜伏期缩短,而P300的波幅与记忆商无显著相关性。这表明P300潜伏期的改变与认知受损程度密切相关,记忆功能受损严重者,P300波潜伏期显著延长^[7]。本文30例BECTS患儿在服用托吡酯每日2 mg/kg时,潜伏期波幅和服药前相比差异无显著性,加至每日5 mg/kg时,服用6个月潜伏期波幅差异有显著性,说明托吡酯对认知的影响与其剂量有关,剂量大则影响较大。Kockelmann等^[8]曾在血浓度和给药方法的相关性的研究中报道妥泰对认知功能的影响与的血清药物浓度和给药方法有关。

认知是大脑皮质感觉和信息输入及依靠各种精神活动获得知识的全过程,认知还包括观察力、注意力、思维力、记忆力、创造力、学习力等心理活动及速度^[9]。Huppertz等^[10]报道托吡酯对认知功能的影响主要表现在注意力不集中,记忆力下降及语言的流畅性受损,并且这种损害可逆的,随着药物剂量的减少,损害也相应减小。注意力不集中,记忆力下降及语言的流畅性受损与临床中诊治病人的主诉是一致的。而对认知功能中受损的具体方面的细分,还有待于在今后的临床研究中进一步深化。

认知功能的受损会影响患儿的学习成绩和生活质量,因此,选用合理的药物和适宜的剂量是我们在治疗过程中考虑的重要因素,对于长期服用托吡酯的癫痫患儿定期检测其认知功能也是十分必要的。

[参 考 文 献]

- [1] 郭渠莲,刘文君,王成才,朱红枫,唐章华,朱正芳. 托吡酯治疗小儿癫痫的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志,2002,4(6):511-512.
- [2] 刘秋庭,崔萍,王文安. 托吡酯添加治疗小儿难治性癫痫[J]. 中国当代儿科杂志,2000,2(5):359-360.
- [3] 孙伟,王薇薇,吴逊. 妥泰引起严重认知障碍[J]. 中国康复理论与实践,2005,11(5):402-403.
- [4] 关宏岩,笱书亮,康玉振. 事件相关电位P300在儿童注意缺陷多动障碍诊断中的应用[J]. 实用儿科临床杂志,2002,17(1):16-18.
- [5] 黄亚玲,余善纯,姚莉. 注意缺陷障碍患儿体感诱发电位与事件相关诱发电位研究[J]. 实用儿科临床杂志,2003,18(9):722-723.
- [6] 李萍,肖岚,羊毅. 抽动-秽语综合征患儿听觉及事件相关电位P300研究[J]. 中国当代儿科杂志,2004,6(4):321-322.
- [7] 李增友. 癫痫患者认知功能与事件相关电位临床研究进展[J]. 临床神经电生理学杂志,2005,14(3):173-175.
- [8] Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication[J]. *Epilepsy Behav*, 2004, 5(5):716-721.
- [9] 王丽,肖侠明,吴家骅. 癫痫诊断与治疗[M]. 北京:人民军医出版社,2005,435.
- [10] Huppertz HJ, Quiske A, Schulze-Bonhage A. Cognitive impairments due to add-on therapy with topiramate[J]. *Nervenarzt*, 2001, 72(4):275-280.

(本文编辑:吉耕中)