

Effect of Sodium Channel Blocker on Cortical Excitability in Patients with Focal Epilepsy

Lan Wang^{1*}, Xiqin Liu², Shu Peng¹, Yanping Sun^{3#}

¹Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department 2 of Rehabilitation Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Neurology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: [#]www.tolinsy@163.com

Received: May 19th, 2020; accepted: Jun. 3rd, 2020; published: Jun. 10th, 2020

Abstract

Objective: To investigate the difference of excitability of cerebral cortex between patients with focal epilepsy and those with antiepileptic drugs (AEDs). **Methods:** The subjects were divided into five groups: focal epilepsy without medication ($n = 14$), focal epilepsy with medication ($n = 17$) and normal group ($n = 15$). The subjects who met the standard were selected to measure the resting motor threshold, the amplitude and latency of motor evoked potential by transcranial magnetic stimulation, and the measured values were compared statistically. **Results:** In the comparison of resting motor thresholds among groups, there were statistically significant differences between the focal epilepsy without medication and the group of focal epilepsy with medication ($P = 0.017$). The significant differences in the amplitude of motor evoked potential among groups were found in the comparison of the focal epilepsy without medication and the normal control group respectively ($P_1 = 0.033$). The same difference lies in the group of focal epilepsy with medication and the normal control group respectively ($P_2 = 0.038$). **Conclusion:** The cortical excitability of patients with focal epilepsy is significantly higher than that of normal people, and sodium channel blocker can significantly inhibit the cortical excitability level of patients with focal epilepsy.

Keywords

Epilepsy, Sodium Channel Blocker, Resting Motor Threshold (RMT), Motor Evoked Potential (MEP)

钠通道阻滞剂对局灶性癫痫患者皮层兴奋性的影响

王 兰¹, 柳希芹², 彭 淑¹, 孙妍萍³

¹山东省青岛市青岛大学医学部, 山东 青岛

*第一作者。

#通讯作者。

²山东省青岛市青岛大学附属医院康复医学二科, 山东 青岛

³山东省青岛市青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

Email: #www.tolinsy@163.com

收稿日期: 2020年5月19日; 录用日期: 2020年6月3日; 发布日期: 2020年6月10日

摘要

目的: 探讨局灶性癫痫患者及钠通道阻滞剂类抗癫痫药物(Anti-epileptic drugs, AEDs)对受试者大脑皮层兴奋性影响的差异。**方法:** 受试者分为局灶未服药组($n = 14$)、局灶服药组($n = 17$)及正常对照组($n = 15$)共3组。利用经颅磁刺激技术测量受试者静息运动阈值、运动诱发电位波幅及潜伏期并对测量值进行统计比较。**结果:** 局灶未服药组与局灶服药组间静息运动阈值的差异具有统计学意义($P = 0.017$); 运动诱发电位波幅的明显差异出现在局灶未服药组($P_1 = 0.033$)以及局灶服药组($P_2 = 0.038$)分别与正常对照组的比较中。**结论:** 局灶性癫痫患者较正常人群皮层兴奋性水平明显升高; 钠通道阻滞剂能够明显抑制局灶性癫痫患者皮层兴奋性水平。

关键词

癫痫, 钠通道阻滞剂, 静息运动阈值, 运动诱发电位

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

癫痫作为神经系统最常见的疾病之一, 在人群中的发病率高达 0.7%~1.1%, 我国有近千万癫痫患者, 数量巨大。癫痫逐年升高的发病率以及近三分之一难治性癫痫患者的存在, 使得其病理生理机制研究成为神经科的热点问题之一[1]。针对这一热点, 国内外的学者采用各种方法进行了大量研究, 但尚未有统一的观点。可以确认的是, 由兴奋性和抑制性神经通路参与的潜在的过程是导致癫痫患者过度放电的基本环节, 初级运动皮层是癫痫异常放电的关键部分[2]。在现有的研究中, 经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是唯一可以主动对大脑功能进行干预并探究大脑高级功能的技术, 通过对皮层兴奋性的评估, 有助于理解癫痫等原发性中枢神经系统疾病的发病机制[3]。本研究将局灶性癫痫患者按照其服药情况进行分组后测定相关TMS参数, 通过对所测得的数据进行统计学分析, 分析不同的条件下受试者的皮层兴奋性测定值是否具有统计学差异, 更进一步探讨皮层兴奋性用于癫痫辅助诊断等方面的积极意义。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象

所有实验组受试者均为2018-12-01至2019-12-31就诊于青岛大学附属医院癫痫专病门诊的局灶性癫痫患者, 对照组受试者来源于青岛大学附属医院查体中心或志愿者。

2.1.1. 实验组纳入标准

1) 癫痫诊断及分类标准: 有典型的癫痫发作表现和(或)脑电图异常放电, 其发作类型符合国际抗癫痫联盟 2017 年提出的局灶性癫痫发作分类标准[4]: 起源于大脑的一个小的区域, 可扩散累及双侧半球, 但临床表现形式及脑电图结果均(均)提示异常放电起源于一侧。

2) 入组标准:

a) 年龄 10~65 岁;

b) 符合癫痫的诊断标准, 且根据临床表现及脑电图可以准确地确定起源侧;

c) 头颅影像学检查无异常;

d) 服药组入组患者应已规范应用当前钠通道阻滞剂类抗癫痫药物方案 2 月以上且发作达到基本控制(发作频率 ≤ 2 次/年)水平; 未服药组受试者需无 AEDs 应用史。

2.1.2. 实验组排除标准

a) 妊娠或哺乳期妇女;

b) 神经系统检查有肢体运动和感觉障碍等阳性体征;

c) 有明显认知功能障碍、严重精神疾病史、乙醇或其他药物滥用史;

d) 体内有金属置入物, 如颅内或心脏血管支架, 心脏起搏器及心脏机械瓣膜等;

e) 有脊髓病变、高血压及心脏病等其他严重的内科系统疾病;

f) 受试者或其监护人不同意进行经颅磁刺激者。

2.1.3. 对照组纳入标准

a) 无神经、精神疾病、颅脑外伤史, 无乙醇或其他药物滥用史;

b) 无遗传性癫痫病史及家族史;

c) 无高血压及其他严重的内科系统疾病;

d) 无体内金属置入物等不适宜进行经颅磁刺激的情况者;

e) 对经颅磁刺激可能产生的副作用知情、接受, 并签署了参与此研究的知情同意书。

2.1.4. 分组情况

根据上述纳入与排除标准确定受试者, 并依据癫痫类型及服用抗癫痫药物情况将实验组患者分为局灶未服药组、局灶服药组。正常对照组均由无神经系统器官及功能性障碍的健康人群产生。

2.2. 研究方法

2.2.1. 仪器

采用依瑞德公司的 CCY-I 型磁刺激器进行数据测量; 刺激线圈为圆形线圈, 直径 125 mm; 最大磁场输出强度为 3.0T, 测量时输出强度以其最大输出强度的百分比(%)表示。

2.2.2. 测量值

应用经颅磁刺激仪以单脉冲模式刺激受试者运动皮质区, 在 10 次刺激过程中至少有 5 次诱发出波幅大于 50 μV 的 MEP, 此时的刺激强度记录为运动阈值(motor threshold, MT), 其大小通常以磁刺激仪最大输出强度的百分比表示。根据测量时肌肉状态的不同, MT 可分为静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)和活动运动阈值(Active motor threshold, AMT)。AMT 测量时对受试者肌肉收缩控制程度及情绪状态要求过高, 稳定性差, 故本次研究采用 RMT 作为观测值之一。RMT 主要用于评价皮质脊髓束的兴奋性, 降低提示皮质脊髓束的高兴奋性[5]。

当单脉冲磁刺激以适当的刺激强度作用于运动皮质时，在对侧肢体靶肌表面所记录到的电信号变化称为 MEP (Motor evoked potential, MEP)，其振幅(Amplitude of motor evoked potential, MEP-A)和潜伏期(Latency of motor evoked potential, MEP-L)均可反应皮层兴奋性的变化[6]。为避免高强度重复刺激影响测定值水平，本研究选取受试者自身 RMT 作为 MEP-A 及 MEP-L 测量时的刺激强度。

2.2.3. 研究过程

1) 刺激点的选取：选用拇短展肌所对应的皮层运动区作为刺激点。该运动区在体表的投影位于头顶点(Cz)旁开 2 cm 区域，接近脑电图中所采用的国际 10-20 系统的 C3/C4 所对应的位置。肌电电极选用表面电极，安放在对侧拇短展肌肌腹，并连接肌电记录模块收集 MEP 波形。

2) 测量方式：RMT 在临床研究中主要采用的测量方式为：在受试者靶肌放松的状态下给予不少于 10 次连续的刺激，过程中至少有 5 次的刺激诱发出波幅不低于 50 μV 的 MEP 所需的最小刺激强度[6]。MEP-A 的测量是从峰值到峰值的波幅变化，MEP-L 的测量选取刺激开始至混合肌肉电位产生之前这一段时间，该段时间内肌电记录仪上无有意义的波形[7]。具体测量方式见图 1。

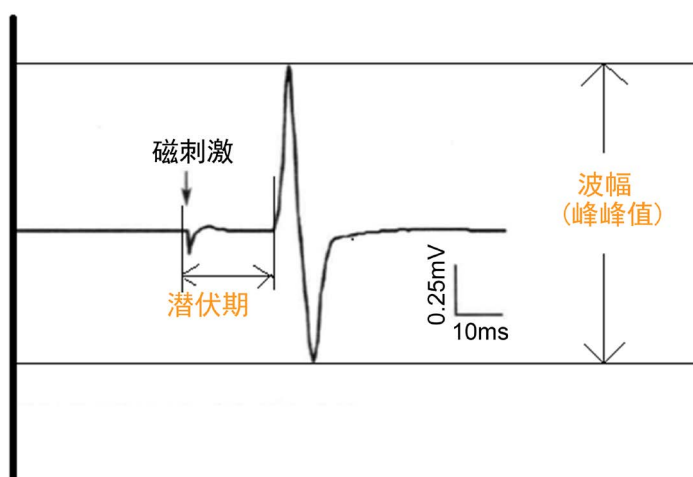


Figure 1. Measurement of amplitude and latency of motor evoked potential
图 1. 运动诱发电位波幅及潜伏期测量示意图

2.3. 统计学方法

本次实验数据使用 SPSS23.0 进行数据分析。对数据的正态性检验使用 PP 图进行说明；对于计量资料，服从正态分布或者近似服从正态分布的重复测量数据使用平均数 \pm 标准差的形式进行描述；使用配对 t 检验及单因素方差分析分别进行侧别及组间的差异性分析。后续的组间两两比较采用最小有意义差异 t (LSD- t)检验进行。不服从正态分布的资料，使用中位数(上四分位数，下四分位数)进行描述，应用非参数检验进行差异性分析；此研究认为 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

3. 结果

1) 对各组受试者双侧观测值采用 PP 图(图 2)进行正态性分布检验。结果显示：受试者优势侧及对侧 MT、MEP-A 及 MEP-L 数据的 P-P 图中的数据点均分布在对角线的两侧，接纳上述数据为近似服从正态分布。

2) 各组中年龄不服从正态分布，采用非参数检验进行评估，性别及手优势资料根据数据类型选择卡方检验进行差异性描述。结果提示年龄、性别及手优势在各组内的差异无统计学意义。具体见表 1。

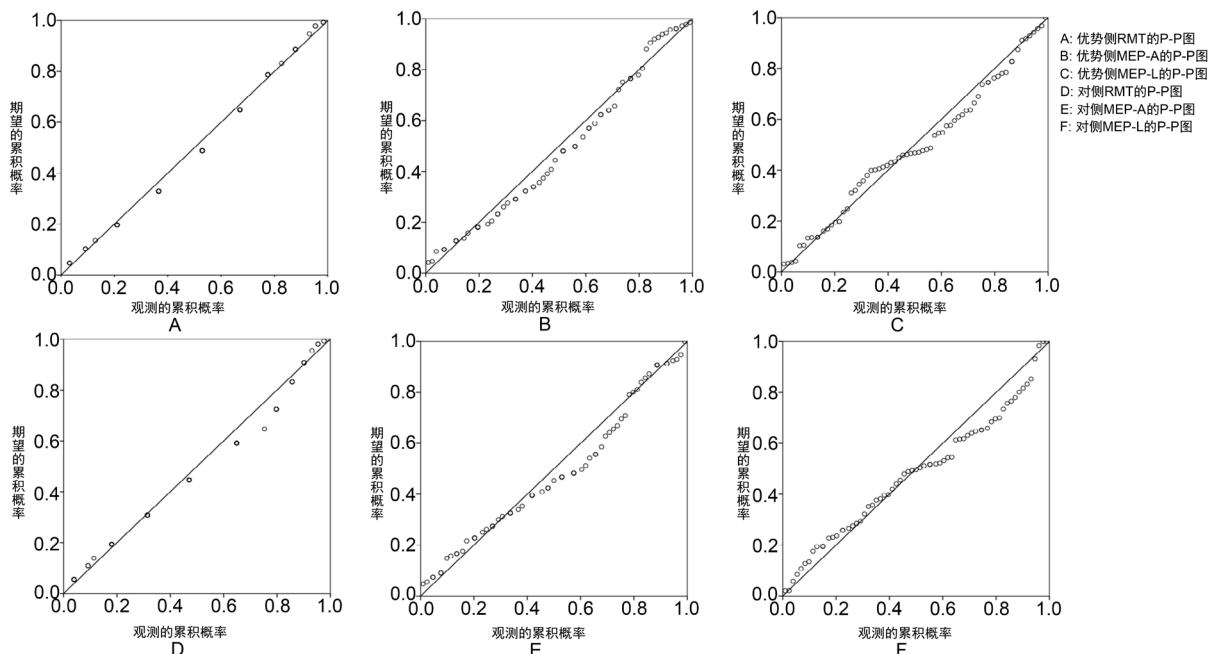


Figure 2. P-P diagram of each measurement value of subjects
图 2. 受试者各测量值 P-P 图

Table 1. Analysis of basic demographic data among groups
表 1. 各组间基本人口学资料分析

特征	局灶未服药组	局灶服药组	正常对照组	P 值
男性% ^b	50.0	52.9	46.7	0.996
年龄 ^a	33.50 (20.75, 51.75)	25.00 (19.00, 35.00)	22.00 (21.00, 37.00)	0.150
右优势手% ^b	100	100	93.3	0.465

注：定量资料采用中位数(下四分位数, 上四分位数)表示, 定性资料采用百分比表示; a: Kruskal-Wallis 检验; b: 卡方检验; 取 $P \leq 0.05$ 为有统计学意义。

3) 各组受试者双侧的 RMT、MEP-A 及 MEP-L 均接受其为正态分布并采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行描述。采用配对 t 检验及单因素方差分析对“侧别”及“组别”的差异进行检验后发现各组内双侧测量值间差异不具统计学意义, 而各组间 MEP-A 水平具有明显差异($P = 0.033$), 各组间 RMT 水平的差异具有建议性统计学意义($0.05 < P < 0.10$)。后续的两两比较提示局灶未服药组与局灶服药组 RMT 水平差异具有统计学意义, 局灶性癫痫患者服药与未服药组的 MEP-A 水平相较于正常对照组均明显升高。具体结果见表 2。

Table 2. Description of measured values of subjects and results of difference-test
表 2. 受试者测量值的描述及差异性检验结果

变量		局灶发病未服药	局灶发病服药	正常人	F	P
RMT	优势侧	35.36 ± 7.96 ^b	45.59 ± 14.13 ^a	41.33 ± 7.43	2.463	0.054#
	对侧	37.14 ± 9.75	44.12 ± 16.03	43.33 ± 10.12	1.439	0.232
配对 t		-0.891	0.414	-1.031		
P 值		0.389	0.685	0.320		

Continued

MEP-A	优势侧	105.21 ± 26.28 ^c	103.94 ± 18.73 ^c	88.27 ± 14.29 ^{ab}	2.801	0.033
	对侧	106.14 ± 17.164	109.53 ± 38.05	87.93 ± 16.62	1.576	0.192
配对 <i>t</i>		-0.108	-0.800	0.090		
<i>P</i> 值		0.915	0.435	0.930		
MEP-L	优势侧	21.63 ± 1.37	22.94 ± 2.38	22.20 ± 1.66	0.999	0.415
	对侧	23.08 ± 3.46	22.83 ± 1.82	21.87 ± 1.32	0.708	0.590
配对 <i>t</i>		-1.445	0.343	1.331		
<i>P</i> 值		0.172	0.736	0.204		

注：表中定量资料采用均数±标准差表示；RMT：静息运动阈值，以最大输出强度的百分比(%)表示；MEP-A：运动诱发电位波幅，单位为“微伏(μV)”；MEP-L：运动诱发电位潜伏期，以“毫秒(ms)”为单位；F：均方的比值；字母角标：LSD-t 检验中差异具有统计学意义的比较用字母表示，其中 a 代表与局灶未服药组相比；b 代表与局灶服药组相比；c 代表与正常对照组相比；取 $P \leq 0.05$ 为有统计学意义；“#”表示该比较中 $0.05 < P < 0.10$ ，具有建议性的统计学意义。

4. 讨论

通过配对 *t* 检验及单因素方差分析进行统计检验后发现，“侧别”对各测量值的影响不具统计学意义($P > 0.05$)，即各组受试者双侧测量值间无差异，与国内外的研究结论一致[6]。部分学者认为可能与半球间兴奋传递机制的存在使得双侧兴奋性趋于统一有关[8]。基于这一理论，亦有研究者提出可以将受试者双侧 MEP 的差值作为应变量进行统计学分析。该学者认为这一观测值平衡了双侧半球间兴奋的传递作用的影响，能够更好的反映受试者作为统一一个体所具有的兴奋性特征，突出了皮层兴奋性受到因变量作用后发生的变化，能够在临床研究中起到重要作用[9]。但这一观点并未得到推广，亦未有相关研究证实其可靠性。各组间差异进行比较后结果提示各组间 MEP-A 水平具有明显差异($P = 0.033$)，各组间 RMT 水平的差异具有建议性统计学意义($0.05 < P < 0.10$)。为避免假阴性错误的发生、进一步探究组别间可能具有的统计学差异，继续采用最小有意义差异 *t* 检验继续进行多组间两两比较。

在方差分析基础上进行的两两组间比较中，局灶服药与局灶未服药组 RMT 水平具有明显的统计学差异。结合两组患者 RMT 平均值水平，我们可以认为抗癫痫药物的应用提高了局灶性癫痫患者 RMT 水平，使局灶性癫痫患者皮层兴奋性水平有了显著下降，这一结果与 Badawy 等人的研究结果相一致[10]，国内亦有研究支持这一结论[11]。结合分组标准，不难发现抗癫痫药物及癫痫类型在皮层兴奋性研究中起到重要作用。众多关于抗癫痫药物的研究中，无癫痫正常人中开展的药物研究证明，应用奥卡西平等钠离子通道阻滞剂后 RMT 水平明显升高，但一些中枢抑制类药物如地西泮等并未产生相同结果，原因可能与地西泮等药物主要作用于脑边缘系统，对大脑运动皮层影响较小，故 RMT 反映性较差[12]。国内一项类似研究同样得出了钠通道阻滞剂类药物能够影响局灶性癫痫患者皮层兴奋性变化的结论[13]，本研究结果验证了钠通道阻滞剂(如奥卡西平)能够抑制皮层兴奋性水平。

除 RMT 外，MEP-A 及 MEP-L 同样反映了皮质脊髓束的完整性及运动皮层神经元的兴奋性，但影响因素较多，不仅受刺激强度、激活的神经元数量等因素影响，受试者靶肌的状态、重复刺激的次数及周围神经病变亦会对测试值产生影响进而影响实验结果[14]。一般情况下，皮层兴奋性越高，测得的 MEP-L 较短、MEP-A 增加。MEP-A 与刺激强度之间的关系呈“S”型曲线，即 MEP-A 大小随着刺激强度的增加而增加，但当刺激强度较高时，多次刺激后所得的 MEP-A 会变小，MEP-L 同样受刺激强度影响较大[15]。本次研究中对受试者 MEP-L 进行两两比较的统计学分析，各组均未发现有意义的结果，而应用同样的统计学方法对 MEP-A 进行的检验发现局灶服药组与正常对照组、局灶未服药组与正常对照组间两项比较中 MEP-A 水平均存在明显差异。这提示我们，相较于 MEP-L 水平，MEP-A 在皮层兴奋性研究中的意义更

大,这一推论也得到国内外多项研究结果的证实[6]。局灶性癫痫两组内 MEP-A 水平较正常对照组均明显升高,证实未服药的局灶性癫痫患者存在皮层兴奋性水平明显升高的现象。即使服用抗癫痫药物后,局灶性癫痫患者的皮层兴奋性水平较正常人仍显著升高。上述两项比较的结果证实,局灶性癫痫患者,无论是否服用抗癫痫药物,其皮层兴奋性相较于正常人群明显升高,这与国内外多项研究结果相一致[16]。这同样意味着检测 MEP-A 水平可作为局灶性癫痫患者临床诊疗中有价值的辅助手段。

总体来看,本研究证实钠通道阻滞剂能够明显降低局灶性癫痫患者皮层兴奋性水平,局灶性癫痫患者皮层兴奋性升高的证据明确。这也进一步表明皮层兴奋性水平可用来在癫痫患者,尤其是局灶性癫痫患者的临床辅助诊断中有着广阔的应用前景,但更加确切的结论仍有待于更大样本量的研究结果来证实。

参考文献

- [1] Bauer, P.R., Kalitzin, S., Zijlmans, M., Sander, J.W. and Visser, G.H. (2014) Cortical Excitability as a Potential Clinical Marker of Epilepsy: A Review of the Clinical Application of Transcranial Magnetic Stimulation. *International Journal of Neural Systems*, **24**, Article ID: 1430001. <https://doi.org/10.1142/S0129065714300010>
- [2] Bauer, P.R., de Goede, A.A., Stern, W.M., Pawley, A.D., Chowdhury, F.A., Helling, R.M., Bouet, R., Kalitzin, S.N., Visser, G.H., Sisodiya, S.M., Rothwell, J.C., Richardson, M.P., van Putten, M.J.A.M. and Sander, J.W. (2018) Long-Interval Intracortical Inhibition as Biomarker for Epilepsy: A Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Brain: A Journal of Neurology*, **141**, 409-421. <https://doi.org/10.1093/brain/awx343>
- [3] Bolden, L.B., Griffis, J.C., Pati, S. and Szaflarski, J.P. (2017) Cortical Excitability and Neuropsychological Functioning in Healthy Adults. *Neuropsychologia*, **102**, 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.06.028>
- [4] Palmi, A., Akamatsu, N., Bast, T., et al. (2020) From Theory to Practice: Critical Points in the 2017 ILAE Classification of Epileptic Seizures and Epilepsies. *Epilepsia*, **61**, 350-353. <https://doi.org/10.1111/epi.16426>
- [5] Sueri, C., Gasparini, S., Balestrini, S., et al. (2018) Diagnostic Biomarkers of Epilepsy. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **19**, 440-450. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180713095251>
- [6] De Goede, A.A., terBraack, E.M. and van Putten, M.J.A.M. (2016) Single and Paired Pulse Transcranial Magnetic Stimulation in Drug Naïve Epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, **127**, 3140-3155. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.06.025>
- [7] Sofia, C.A., Ricardo, G., Gisbert, C.R., Cardoso, P.D., Guilherme, C., Haniel, A., Barros, C.S., Irina, R., Diego, T., Valquiria, S., Antonio, M.M., Jacobsen, T.M. and de Andrade Daniel, C. (2016) Normative Data of Cortical Excitability Measurements Obtained by Transcranial Magnetic Stimulation in Healthy Subjects. *Clinical Neurophysiology*, **46**, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2015.12.003>
- [8] Kimiskidis, V.K. and Valentin, A. (2014) Transcranial Magnetic Stimulation for the Diagnosis and Treatment of Epilepsy. *Current Opinion in Neurology*, **27**, 236-241. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000071>
- [9] 郭铁成, 蓝青, 黄晓琳, 尤春景, 郭正成, 南登昆. 经颅磁刺激运动诱发电位阈值的研究[J]. 中国康复, 1997(3): 111-113.
- [10] Badawy, R.A.B., Jackson, G.D., Berkovic, S.F., et al. (2012) Inter-Session Repeatability of Cortical Excitability Measurements in Patients with Epilepsy. *Epilepsy Research*, **98**, 182-186. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.09.011>
- [11] 王林晓, 张青, 周先举. 经颅磁刺激在癫痫临床应用的研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(19): 47-50.
- [12] Janine, R., Frithjof, T., Hamer, H.M., Hans-Helge, M., Susanne, K., Brita, F., et al. (2002) Topiramate Selectively Decreases Intracortical Excitability in Human Motor Cortex. *Epilepsia*, **43**, 1149-1156. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.09902.x>
- [13] 尹厚民, 郭谊, 傅国萍, 蒋艳, 丁美萍. 奥卡西平对癫痫患者运动皮质兴奋性的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2008(10): 1966-1969.
- [14] Nardone, R., Versace, V., Höller, Y., et al. (2018) Transcranial Magnetic Stimulation in Myoclonus of Different Aetiologies. *Brain Research Bulletin*, **140**, 258-269. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.05.016>
- [15] Caroline, M., Noritoshi, A., Lücke, J., et al. (2009) Hysteresis Effects on the Input-Output Curve of Motor Evoked Potentials. *Clinical Neurophysiology*, **120**, 1003-1008. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.03.001>
- [16] Badawy Radwa, A.B., Gionata, S. and Roberto, C. (2014) TMS, Cortical Excitability and Epilepsy: The Clinical Impact. *Epilepsy Research*, **108**, 153-161. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.11.014>