

# Comparative Study in Treatment of Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes by Levetiracetam and Oxcarbazepine

Ling Shan, Honghua Li, Lin Du, Bing Wang, Junyan Feng, Feiyong Jia\*

Department of Pediatric Neurology and Rehabilitation, First Hospital of Jilin University, Changchun  
Email: [erkekangfujia@163.com](mailto:erkekangfujia@163.com)

Received: Oct. 14<sup>th</sup>, 2014; revised: Nov. 5<sup>th</sup>, 2014; accepted: Nov. 11<sup>th</sup>, 2014

Copyright © 2014 by authors 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

## Abstract

**Objective:** To clarify the therapeutic effect and the cognitive improvement of Levetiracetam (LEV) monotherapy on the first BECT (benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes, BECT) compared with Oxcarbazepine (OXC) in an open and parallel study. **Methods:** 104 patients who were admitted in our hospital and conformed to the BECT diagnostic criteria were divided into two groups randomly: OXC therapy group (51 cases) and LEV therapy group (53 cases). The monthly average seizure times of the 3 months before the beginning of the study were taken as the baseline seizure level, while the seizures times were recorded after telephone follow-up or clinical return visits per 2 - 4 weeks. Evaluations on cognitive functions were conducted before the treatment and 3 months, 6 months and 12 months after the treatment (Wechslet preschool and primary scale of intelligence were applied to the patients at the age of 4 - 6, and Wechsler intelligence scale for children were applied to those at the age of 6 - 16). **Results:** 1) Comparison of curative effects: The curative effect difference between the LEV group and OXC group and the difference during the different period of each group were both not significant. 2) Comparison of cognitive function: There is no statistical difference between the two groups before and after treatment. Both the two groups showed an increasing trend of intelligence test scores after treatment. There was no statistical significance between scores before and after OXC treatment, while the scores difference of words and digit span before and after the treatment of LEV had statistical significance. **Conclusions:** The curative effect of LEV on the first BECT patients is similar to OXC without adverse influence on cognition.

## Keywords

Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes, Levetiracetam, Oxcarbazepine, Monotherapy

\*通讯作者。

# 左乙拉西坦和奥卡西平治疗伴中央颞区棘波儿童良性癫痫的对比研究

单 玲, 李洪华、杜 琳、王 冰、冯俊燕、贾飞勇\*

吉林大学第一医院, 小儿神经康复科, 长春

Email: [erkekangfujia@163.com](mailto:erkekangfujia@163.com)

收稿日期: 2014年10月14日; 修回日期: 2014年11月5日; 录用日期: 2014年11月11日

## 摘 要

目的: 为明确左乙拉西坦(Levetiracetam, LEV)单药治疗首发伴中央颞区儿童良性癫痫(benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes, BECT)患儿的疗效及对认知的影响, 采用奥卡西平(Oxcarbazepine, OXC)作为对照进行开放性、平行性研究。方法: 在来我院门诊就诊符合BECT诊断标准的患儿中选取104例, 随机分为2组。OXC组51例, LEV组53例。以实验前3个月的每月平均发作次数为基线发作水平, 每2~4周电话或门诊回访, 记录临床发作次数。服药前、服药后3个月、6个月、12个月进行认知功能评定(4~6岁采用韦氏学龄前及小学智力量表, 6~16岁采用韦氏儿童智力量表)。结果: 1) 疗效比较: 3次回访二组有效率、各组组内不同回访时间有效率比较无差异。2) 认知功能比较: 基线时及12个月治疗后两组儿童比较无统计学差异。两组患儿用药后自身对照比较均显示多项分测验得分有增高趋势, OXC组治疗前后得分改变无统计学意义, LEV组的词汇及数字广度分测验得分的提高幅度与治疗前相比有统计学意义。结论: 首选LEV治疗儿童BECT疗效与OXC相似, 对BECT患儿的认知无不良影响。

## 关键词

伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫, 左乙拉西坦, 奥卡西平, 单药

## 1. 引言

癫痫是一种发病率高、危害性大的神经系统慢性疾病, 其中 60%的癫痫患者在儿童期发病。BECT是儿童最常见的癫痫综合征, 在学龄儿童的癫痫患者中约占 15%~25%。通常 2~14 岁间发病, 9~10 岁为高峰, 男略多于女。3/4 的发作在入睡后及睡醒前。发作大多起始于口面部, 呈局灶性发作, 表现为唾液增多、喉头发声、不能主动发声或言语、以及面部抽搐等, 但很快继发全身性强直-阵挛发作伴意识丧失。体检无异常, 发作间期脑电图背景正常, 在中央区(和/或)中颞区可见棘、尖波或棘-慢复合波, 一侧、两侧或交替出现, 30%的患儿仅在睡眠记录中出现异常。本病预后良好, 药物易于控制, 生长发育不受影响, 大多在 15~19 岁前停止发作, 但不到 2%的病例可能继续癫痫发作。

OXC 是卡马西平(carbamazepine, CBZ)的酮基结构类似物, 药理作用和临床疗效与 CBZ 相似, 但具有耐受性好、安全性高、起效快、使用方便等优点, 长期应用对认知功能影响小, 且无自身诱导作用, 可代替 CBZ, 适用于复杂性部分发作、全身强直-阵挛性发作等难治性癫痫的治疗[1]。

LEV 是一种具有全新抗癫痫作用机制的新型抗癫痫药物, 其作用机制不同于所有传统的抗癫痫药(anti-epileptic drugs, AEDs)和其他新一代 AEDs, 通过与突触囊泡蛋白 SV2 结合调节神经递质的释放而发挥抗癫痫作用[2] [3]。在药代动力学方面具有吸收快、生物利用度高、与其他 AEDs 较少的相互作用等优

点[4]。

1999年LEV在欧洲和美国上市,最初用于成人的部分性发作的添加治疗,取得了良好的效果。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration FDA)于2005年批准本药可以用于4岁以上部分性发作癫痫患儿的添加治疗,已有多位学者的研究证实了LEV添加治疗对儿童部分性癫痫发作的有效性、安全性及耐受性均良好[5][6]。但目前关于LEV治疗BECT的研究却较少。为明确LEV单药治疗BECT患儿的疗效、对脑电图、认知的影响,本研究采用OXC作为对照,对LEV和OXC单药治疗新诊断BECT进行开放、前瞻、对照研究。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 研究对象

2008年2月到2014年2月在我院小儿神经科门诊收集初次确诊或既往确诊但未用药物治疗,满足以下标准的BECT患儿104例。

- 1) 符合BECT的临床及脑电图表现,且需药物治疗,监护人同意者。
- 2) 神经系统查体无阳性体征,无明显的精神运动发育迟滞。
- 3) 头颅CT或MRI检查未见明显异常。
- 4) 入组前尚未经抗癫痫治疗。
- 5) 无其他系统慢性进行性疾病。

104例BECT患儿随机分为LEV治疗组和OXC治疗组,其中LEV组53人,平均年龄8.58岁(4.4岁~15岁),男29人,女24人。OXC组51人,平均年龄8.45岁(4.2岁~14.7岁),男29人,女22人。

### 2.2. 研究设计

- 1) 详细询问并记录入选儿童的病史及一般资料。(包括人口统计学资料及临床资料)。
- 2) 以实验前3个月的每月平均发作次数为基线发作水平,每2~4周电话或门诊回访,记录临床发作次数,不良反应情况。
- 3) 开始服药前进行认知能力、脑电图评估,并与服药后3个月、6个月、12个月复诊进行疗效、认知能力、脑电图评估,其中认知能力评估为一固定的经过专业训练的医生进行。

### 2.3. 药物治疗方案

1) LEV(比利时UCB公司,250mg/片,批号H20060377)口服,起始剂量 $10\text{ mg}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,分2次口服。每周添加 $10\text{ mg}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,至最小有效量,最大剂量 $40\text{ mg}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

2) OXC(瑞士诺华公司,150mg/片,批号S0028A)口服,起始剂量 $10\text{ mg}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,分2次口服。每周添加 $10\text{ mg}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,至最小有效量,最大剂量 $30\text{ mg}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

### 2.4. 疗效判断标准

- 1) 完全控制:用药后完全无癫痫发作;
- 2) 有效:癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ ;
- 3) 无效:癫痫发作频率减少 $< 50\%$ ;
- 4) 加重:癫痫发作频率增加25%。

### 2.5. 脑电图检测方法

使用秦皇岛康泰公司生产的动态脑电图监测及定量研究系统,按国际10~20系统安放电极。监测时

间 24 小时,连续记录清醒-睡眠脑电图。检测结束后由研究者以双导组合方式回放脑电图进行分析。分析内容包括:背景活动、痫样放电部位、放电频率(采用动态脑电图监测仪的定量研究系统完成)。

## 2.6. 认知评估方法

1) 3 岁 10 月 16 天~6 岁 10 月 15 天的儿童应用韦氏学前及小学智力量表(Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, WPPSI)。

2) 6 岁~16 岁 11 月 30 天的儿童应用韦氏儿童智力量表(Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC)。

## 2.7. 统计方法

应用 SPSS13.0 软件进行统计分析。对各研究变量进行描述性分析,数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,用药后有效率、脑电图痫样放电减少率比较应用 Ridit 分析,认知功能前后对比采用自身配对 t 检验,两组间比较用两样本均数 t 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. LEV 组及 OXC 组治疗前一般特征资料

LEV 治疗组平均年龄 8.58 岁(4.4 岁~15 岁),平均病程 1.1 年(0.5 年~3.0 年),平均起病年龄 7.32 岁(1.5 岁~11.9 岁)。OXC 组平均年龄 8.45 岁(4.2 岁~14.7 岁),平均病程 3.0 年(0.5 年~3.0 年),平均起病年龄 7.62 岁(1.8 岁~14.5 岁)。LEV 组和 OXC 组年龄、病程比较采用两样本均数 t 检验,性别构成比采用  $\chi^2$  检验,无显著性差异( $P > 0.05$ )。

### 3.2. 疗效

用药 3 个月后共回访 97 人,LEV 组(50 人)有效率为 96%,完全无发作为 84%;OXC 组(47 人)有效率为 95.7%,完全无发作为 72.3%。6 个月后回访 90 人,LEV 组(47 人)有效率为 97.9%,完全无发作为 85.1%;OXC 组(43 人)有效率为 95.4%,完全无发作为 23.3%。12 个月后回访 84 人,LEV 组(43 人)有效率为 97.7%,完全无发作为 86.1%;OXC 组(41 人)有效率为 97.6%,完全无发作为 73.2%。3 次回访 LEV 组与 OXC 组疗效比较均无显著差异( $u = 1.3295, P = 0.1837; u = 1.5084, P = 0.1314; u = 1.4235, P = 0.1546$ )。两组 3 次回访组内比较有效率无差别,  $P > 0.05(\chi^2$  分别为 0.00357、0.0189)。

### 3.3. 治疗前后认知功能的比较

#### 3.3.1. 4-6 岁儿童认知评估及统计学结果

1) 4~6 岁 LEV 组的回访期间认知评估结果显示,LEV 组 WPPSI 各项分测验得分与基线时相比大部分略有增高,但只有言语测验中词汇分测验得分增高与基线时相比差异有显著性( $P < 0.05, t = 2.6656$ )其余改变无统计学意义。见表 1。

2) 4~6 岁 OXC 组的回访期间认知评估示,OXC 组用药后三次回访组间比较用配对 t 检验,差异无统计学意义,各项分测验得分与 LEV 组比较未见显著差异。

#### 3.3.2. 6-16 岁儿童认知评估及统计学结果

1) LEV 组 WISC 认知评估结果显示,LEV 组各项分测验得分与基线时相比得分略有增高,但只有言语测验中词汇及数字广度分测验得分增高与基线时相比差异有显著性  $P < 0.05(t$  分别为 2.1715, 2.7982)其余改变无统计学意义。见表 2。

Table 1. WPPSI results of LEV group

表 1. LEV 组 WPPSI 各项测验回访及统计学结果

变量	基线期(n = 22)	3 个月(n = 20)	6 个月(n = 20)	12 个月(n = 20)
FIQ	105.3 ± 10.3	105.1 ± 8.7	106.1 ± 8.3	106.2 ± 8.1
VIQ	105.9 ± 10.4	105.2 ± 9.0	105.9 ± 9.5	106.1 ± 8.6
PIQ	104.7 ± 10.1	105.8 ± 9.0	105.5 ± 8.3	105.8 ± 8.2
言语测验				
常识	10.4 ± 2.4	10.9 ± 2.0	11.2 ± 1.8	11.2 ± 1.9
类同	11.2 ± 1.7	11.2 ± 1.7	11.4 ± 1.9	11.3 ± 1.3
算术	10.3 ± 2.1	10.6 ± 1.5	10.3 ± 1.8	10.5 ± 1.8
词汇	10.4 ± 2.1	10.7 ± 1.7	10.7 ± 1.7	11.0 ± 1.9★
理解	10.5 ± 2.1	10.6 ± 1.9	11.0 ± 1.9	10.6 ± 1.4
操作测验				
动物房	8.8 ± 1.8	9.3 ± 1.5	9.0 ± 1.5	9.2 ± 1.7
几何图形*	13.7 ± 2.9	13.6 ± 3.2	13.8 ± 2.5	13.9 ± 2.5
填图	9.3 ± 1.1	9.6 ± 1.0	9.7 ± 1.6	9.8 ± 1.6
积木	10.6 ± 1.9	10.9 ± 2.0	10.9 ± 1.9	10.8 ± 1.7
迷津	10.5 ± 2.6	10.7 ± 2.0	11.2 ± 2.0	11.3 ± 2.2
视觉分析	10.8 ± 2.1	10.9 ± 1.4	10.7 ± 2.0	10.8 ± 2.0

注：所有数值以  $X \pm SD$  表示；\*为补充测验；★为与基线期比较  $P < 0.05$ 。

Table 2. Cognitive evaluation results of the 6 - 16 years patients in LEV group

表 2. 6~16 岁 LEV 组认知评估结果

变量	基线期(n = 31)	3 个月(n = 30)	6 个月(n = 26)	12 个月(n = 24)
FIQ	102.2 ± 7.3	103.3 ± 6.6	103.5 ± 6.9	103.8 ± 6.9
VIQ	102.1 ± 7.7	102.9 ± 6.0	102.9 ± 6.7	103.3 ± 5.9
PIQ	102.5 ± 7.9	102.9 ± 7.4	102.6 ± 7.0	102.5 ± 5.5
言语测验				
常识	10.3 ± 1.5	10.4 ± 1.1	10.4 ± 1.2	10.5 ± 1.2
类同	10.5 ± 1.3	10.7 ± 1.1	10.7 ± 1.0	10.7 ± 1.3
算术	10.5 ± 1.5	10.5 ± 1.2	10.6 ± 1.2	10.6 ± 1.4
词汇	10.4 ± 1.4	10.6 ± 1.5	10.8 ± 1.1	10.9 ± 1.4★
理解	10.8 ± 1.8	10.8 ± 1.4	10.8 ± 1.4	10.8 ± 1.0
数字广度*	10.9 ± 1.6	11.0 ± 1.5	11.3 ± 1.5	11.7 ± 1.4★
操作测验				
填图	9.5 ± 1.3	9.8 ± 1.2	9.8 ± 0.9	9.9 ± 1.0
图片排列	9.7 ± 1.4	9.7 ± 1.0	9.9 ± 0.9	9.9 ± 1.1
积木	11.5 ± 1.9	11.3 ± 1.4	11.3 ± 1.5	11.6 ± 1.5
拼图	11.3 ± 1.9	11.4 ± 1.6	11.5 ± 1.5	11.4 ± 1.6
译码	10.6 ± 1.6	10.6 ± 1.6	10.7 ± 1.4	10.9 ± 1.3
迷津*	11.4 ± 1.9	11.4 ± 1.5	11.4 ± 1.6	11.5 ± 1.6

注：所有数值以  $X \pm SD$  表示；\*为补充测验；★为与基线期比较  $P < 0.05$ 。

2) OXC 组认知评估结果显示, OXC 组用药后三次回访组间比较用配对 t 检验, 差异无统计学意义, 各项分测验得分与 LEV 组比较未见显著差异。

#### 4. 讨论

目前国内外很少应用 LEV 及 OXC 进行疗效对比的研究。本研究结果提示 3 次回访期间虽 LEV 组有效率数值要高于 OXC 组, 但二者有效率相比较差异无统计学意义, 说明在此研究中 LEV 和 OXC 对 BECT 治疗的有效率相似。完成 12 个月随访后, 各组进行组内比较显示, 不同回访时间的有效率比较亦未见明显差异, 说明这两种药物的疗效较稳定。

临床医生癫痫治疗的最理想目标是完全而持久的控制发作, 完全没有或最小(药物或其他合理治疗措施引起的)不良反应, 生活及学习质量较治疗前改善, 至少应该没有不良影响, 所以癫痫患儿的认知影响问题是临床医生十分关心的问题。目前一致认为临床中常见的癫痫患者认知障碍是多因素综合作用的结果, 包括癫痫或痫性发作的类型; 痫性发作的特点(起病年龄、发作频度、严重程度、病程长短等); 继发于癫痫的颅内改变; 遗传背景; 治疗相关因素(抗癫痫药、手术等); 社会心理因素; 发作期和间期生理功能异常等[7] [8]。总体而言, 癫痫患者的认知障碍多表现在找词困难、短时记忆障碍、注意力不集中、学习能力下降、思维活动缓慢以及语法错误较多等几方面[9]。OXC 是治疗部分性癫痫的一线药物。目前有 3 项成人实验评估了 OXC 对认知功能的影响, 均显示 OXC 对成人癫痫患者的认知功能无不良影响[10]-[12]。但 Salinsky 等[13]进行的 OXC 和苯妥英钠对健康自愿者 EEG 和认知功能影响的研究显示, OXC 可使背景脑电图主频率变慢, 可以轻度影响认知功能。但一项对新诊断的部分性癫痫患儿的研究显示, OXC 单药治疗与 CBZ、VPA 单药及 CBZ、VPA 联合用药治疗的患儿相比认知功能无改变[14] [15]。现关于 LEV 对儿童认知影响的研究相对少, 但是很多对成人的研究显示, LEV 对认知无不良影响, 且与 CBZ 相比要比 CBZ 对认知的影响小[16] [17]。Piazzini 等[18]的研究结果甚至显示 LEV 有提高某些认知功能的作用。动物实验也证明了 LEV 对认知的正性作用, Kim[19]等人对 CBZ、TMP、LEV 对生后 8 天的小鼠神经细胞影响的研究显示, 相同条件下 LEV 未引起小鼠明显神经元损伤或过度凋亡。

本研究通过对 104 例新确诊的智力正常的 BECT 患儿应用 LEV 及 OXC 治疗前后认知功能自身及组间对照的研究显示, 基线时及经 12 个月治疗后 LEV 组及 OXC 组儿童相比较认知功能未见明显差异。2 组患儿用药后自身对照比较均显示多项分测验较用药前有得分增高的趋势, 但 OXC 组治疗前后得分的改变无统计学意义, LEV 组的词汇及数字广度分测验得分的提高幅度与治疗前相比有统计学意义, 说明 LEV 组儿童治疗后言语理解能力、言语发展水平及短时听觉记忆能力和注意力较治疗前提高。

而癫痫患儿用药后认知功能的改善可能是由于抗癫痫药物控制了癫痫的发作或减少了因癫痫发作而产生的精神心理因素的改善所致[20]。但是两组患儿在治疗效果相同的前提下 OXC 组的患儿却没出现对认知功能的明显改善作用, 提示我们 LEV 可以对部分认知功能起到一定的改善作用, 但遗憾的是, 本研究中并未涉及情绪等精神心理因素对认知的影响评估, 以后应进一步添加此方面的检测, 来进一步证实 LEV 可以改善癫痫儿童的认知。但通过此研究已经显示 LEV 及 OXC 对癫痫儿童的认知不会产生不良影响, 这与对成人的研究结果一致。

#### 5. 总结与展望

综上所述, LEV 治疗 BECT 与 OXC 疗效相似、稳定性好, 对异常放电的改善程度好于 OXC, 且不良反应少, 对儿童的认知发育无不良影响。由于条件及时间所限, 本实验选取的样本含量较小, 观察时间短, 应进一步设计大样本、长时间的观察, 明确 LEV 对癫痫患儿的长期疗效及其安全性。

## 参考文献 (References)

- [1] 陈学谦, 金有豫 (2006) 新编药理学. 人民卫生出版社, 北京.
- [2] Lynch, B.A., Lambeng, N., Nocka, K., et al. (2004) The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the anti-epileptic drug levetiracetam. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 9861-9866.
- [3] Custer, K.L., Austin, N.S., Sullivan, J.M., et al. (2006) Synaptic vesicle protein 2 enhances release probability at quiescent synapses. *Journal of Neuroscience*, **26**, 1303-1313.
- [4] Cereghino, J.J., Biton, V., Abou-Khalil, B., et al. (2000) Levetiracetam for partial seizures: Results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*, **55**, 236-242.
- [5] Glauser, T.A., Ayala, R., Elterman, R.D., et al. (2006) Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology*, **66**, 1654-1660.
- [6] Opp, J., Tuxhorn, I., May, T., et al. (2005) Levetiracetam in children with refractory epilepsy: a multicenter open label study in Germany. *Seizure*, **14**, 476-484.
- [7] Massa, R., de Saint-Martin, A., Carengiu, R., et al. (2001) EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology*, **57**, 1071-1079.
- [8] Binnie, C.D. (2001) Cognitive performance, subtle seizure, and the EEG. *Epilepsia*, **42**, S16-S18.
- [9] Motamedi, G. and Meador, K. (2003) Epilepsy and cognition. *Epilepsy & Behavior*, **4**, S25-S38.
- [10] Sabers, A., Moller, A., Dam, M., Smed, A., Arlien-Soborg, P., Buchman, J., et al. (1995) Cognitive function and anti-convulsant therapy: Effect of monotherapy in epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, **92**, 19-27.
- [11] Aikiä, M., Kälviäinen, R., Sivenius, J., Halonen, T. and Riekkinen, P.J. (1992) Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: One year follow-up. *Epilepsy Research*, **11**, 199-203.
- [12] Park, S.P., Hwang, Y.H., Kim, J.I., et al. (2002) Cognitive function in epileptic patients treated with oxcarbazepine: Neuropsychologic test and event related potential. *Journal of the Korean Neurological Association*, **20**, 27-33.
- [13] Salinsky, M.C., Spencer, D.C., Oken, B.S., et al. (2004) Effects of oxcarbazepine and phenytoin on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsy Behavior*, **5**, 894-902.
- [14] Donati, F., Gobbi, G., Campistol, J., Rapatz, G., Daehler, M., Sturm, Y., et al. (2006) Effects of oxcarbazepine on cognitive function in children and adolescents with partial seizures. *Neurology*, **67**, 679-682.
- [15] Donati, F., Gobbi, G., Campistol, J., et al. (2007) The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures. *Seizure*, **16**, 670-679.
- [16] Mecarelli, O., Vicenzini, E., Pulitano, P., et al. (2004) Clinical, cognitive, and neurophysiologic correlates of short-term treatment with carbamazepine, oxcarbazepine, and levetiracetam in healthy volunteers. *Annals of Pharmacotherapy*, **38**, 1816-1822.
- [17] Meador, K.J., Gevinsm A., Loringm D.W., et al. (2007) Neuropsychological and neurophysiologic effects of carbamazepine and levetiracetam. *Neurology*, **69**, 2076-2084.
- [18] Piazzini, A., Chifari, R., Canevini, M.P., et al. (2006) Levetiracetam: An improvement of attention and of oral fluency in patients with partial epilepsy. *Epilepsy Research*, **68**, 181-188.
- [19] Kim, J., Kondratyev, A. and Gale, K. (2007) Antiepileptic drug-induced neuronal cell death in the immature brain: Effects of carbamazepine, topiramate and levetiracetam as monotherapy vs. polytherapy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **323**, 165-173.
- [20] Lagae, L., Buyse, G. and Ceulemans, B. (2005) Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: An add-on and monotherapy trial. *Seizure*, **14**, 66-71.