



# Statistical Process Control (SPC)—A simple objective method for monitoring seizure frequency and evaluating effectiveness of drug interventions in refractory childhood epilepsy

出處：Epilepsy Research (2010)  
91, 205—213



ELSEVIER

作者：Suresh Pujar a,b,c,\*, Sophie Calvert a,d, Mario Cortina-Borja e, Richard F.M. Chin a,b,c,e, Ralph A. Smith a,b, J. Helen Cross a,b,c, Krishna Das a,b, Matthew Pitt b,c, Rod C. Scott a,b,c,f

報告學生：田馥華

指導老師：童超塵教授

# Summary

## 介紹

- 客觀評估臨床難症性癲癇病患發作波動設置困難
- 變化可能導致不適當藥物治療
- 評估SPC管制圖作為發作頻率變異簡單客觀臨床工具效用和藥物干預療效

## 方法

- 收集38例難治性青年癲癇每週發作頻率超過1年
- 產生I管制圖和應用Nelson”特殊”原因試驗變異
- 進行運行管制圖審查2癲癇失明臨床數據以確定是否發生在藥物干預時

## 結果

- SPC管制圖顯示38例中只有7例(18%)有穩定發作頻率
- 大幅度減少發作頻率只有5例(6.5%)與藥物增加有關
- 評分者間協議是否有藥物干預和差的時間差 ( $K=0.15$  ,  $p=0.4$ )

## 結論

- I管制圖有潛力作為臨床工具監測發作頻率評估難治性癲癇病患藥物干預療效
- 癲癇是一種常見的不穩定狀況，發作頻率波動不可預測且通常不需改變治療
- 陽性反應的治療變化是罕見的



# Content

- Introduction
- Patients and methods
- Statistical analysis
- Results

Patient characteristics

Analysis by drug change vs no drug change groups

Nelson test 1

Nelson tests 2, 5 and 6

Independent observers

- AED treatments

- Discussion

## KEYWORDS

Refractory epilepsy; Seizure fluctuation; Statistical Process Control (SPC); I-charts; Drug load



# Introduction

- 癲癇是最常見的嚴重可治兒童神經系統疾病。

## SPC應用於癲癇研究：

- 8個Nelson “特殊” 原因試驗細化進一步增加SPC管制圖系統遠離穩定敏感度變化(Nelson，1984年)。
- 大多數反應單一或組合抗癲癇藥物(AEDs)，儘管採適當治療患者20%至30%未能達到自由發作(Sander，1993年)。
- SPC提供相當大潛力應用在如監控照顧哮喘與糖尿病患者等醫療保健評估和臨床設置(Thor等人，2007年)
- 觀察這類患者發作頻率波動判斷是否有所改變充滿挑戰且改變治療極為困難(Shorvon,1996年； Raspall-Chaure等人，2008年)



# Introduction

- 通常在評估藥物干預變異有用處是很重要的；否則，自然變化疾病嚴重性可能錯誤歸因於任何疾病惡化或改變治療。
- 需設立簡單易用、有效、客觀工具來幫助病人、家屬和醫務人員了解發作頻率自然波動並評估個人難治性癲癇干預成效
- 沒有統計工具可代替臨床判斷，但如果有效可作為輔助。
- 以往SPC發展和使用不適當更改製造過程“共同”原因變化為“穩定”，導致所生產產品變異增加而不是減少。



# Introduction

- SPC管制圖通常使用SPSS或Minitab等統計軟體產生，昂貴且不易獲得，或使用免費提供的統計計算環境R但有陡峭學習曲線且不廣為人知在學術界外(R發展核心小組，2008年)
- 需要簡單易用、價格低廉而有效的工具使臨床醫師、患者和照顧者容易使用，獨一無二的方案短短的三步驟產生SPC管制圖在Microsoft Excel可免費下載從網站 [www.ncype.org.uk/epilepsy/seizurechart](http://www.ncype.org.uk/epilepsy/seizurechart)。

- 研究兒童難治性癲癇目的：

- ① 調查SPC作為簡單臨床工具以了解改善發作頻率變異和更好評估藥物干預影響。
- ② 評估藥物干預結果是否客觀在發作頻率(“特殊”原因變化)。



# Patients and methods

- **國家青年癲癇中心(NCYPE)：**

英國兒童和青年患嚴重癲癇教育、治療和住宿照顧領先供應商。

由照顧者白天黑夜密切監督所有青年，保存所有學生發作日誌與文件應用於監測發作頻率和嚴重性(**Haut等人，2007年**)。

這項工作註冊為回顧性病例-注意審計，因此不需任何英國研究倫理委員會審查或批准。

- **方法：**

隨機選擇40個兒童和青年癲癇患者臨床資料，研究包括年齡，性別發作類型和頻率，影像學結果，腦電圖，抗癲癇藥物並在研究結束時使用臨床標準文件提取。包括有用38例病患完整數據。

收集所有參與者每週發作頻率總計超過1年(2004年9月開始)。

計算個別病患抗癲癇藥物每日劑量負荷除以主要適應症每日劑量(PDD/DDD) (**Deckers 等人，1997年**)。

DDD每個藥物分配由世界衛生組織藥物統計方法合作中心定義。



# Statistical analysis

- I管制圖(分別)利用每週合計發作頻率構建使用每個目標Excel定制方案。因為沒有足夠數據分別分析所以所有發作類型都包括在內並給予同等重視。
- 連續2次觀測建造管制圖在平均移動範圍(每週發作頻率)。
- 計算信賴界線下限和上限使用Nelson”特殊”原因試驗作為輸入。(Nelson, 1984年) 每個數據點在這項研究相當於每週發作頻率。
- 雖有8個可用試驗，只考慮試驗1，2，5和6。因為當提出明確發作頻率模式變化可能有助於提供有關資料作出臨床決定。
- 參與者分成兩組，藥物干預誰(增加當前AED劑量或加入新的AED)在藥品變化和沒有藥物改變。



# Statistical analysis

## 進行以下分析：

- 在穩定過程即沒有“特殊”原因的病人數目根據藥物改變/沒有藥物改變
  - 單獨分析實例當Nelson試驗1呈陽性(發作頻率越來越惡化)和藥物干預次數提示(增加現有藥物劑量或增加一新抗痙攣藥物)。
  - 當Nelson試驗 2, 5或6呈陽性(暗示減少/改善發作頻率)研究藥物干預
  - 如果發生“特殊”原因在過去12週被確定，發作頻率有所改變分析實例藥物作用被認為是與藥物干預有關。
- 
- 另一項分析，取得2位經驗豐富癲癇學臨床醫生意見(HC和KD)給予發作頻率管制圖不知情用藥史運作管制圖(沒有上限和下限) 如果每個目標、要求和每週發作頻率藥物干預確定何時發生改變。



# Statistical analysis

- 所有的統計分析採用SPSS軟件(第12版，芝加哥，IL)。
- 研究藥物採用成對抽樣t檢驗進行比較在開始和結束負荷。
- 使用卡方分析比較藥物變化和無藥物變化群組。
- 使用kappa評分(K)在癲癇學評分者信度中評估。



# Results

- **Patient characteristics**

招募38個人(12名女性)平均年齡15.52年(範圍8-22年)。  
一週內發作最高數為614，最低為0。  
所有多樣發作類型，最常見為僵直陣攣，肌躍症和小發作。  
30例有頻繁的癲癇放電和腦電圖背景可變減速，其餘8例罕見癲癇放電主要背景減速。

- **Analysis by drug change vs no drug change groups**

兩組人口統計學列於[表2](#)。  
沒有引起發作頻率”特殊”原因變化確定在4/28(0.14，95% CI 0.06-0.31) 在”藥物變化”組  
3/10(0.30, 95% CI 0.11—0.60) 在”任何藥物變化”組( $p > 0.05$ )。



# Results

- **Nelson test 1**

當呈陽性有10/39實例(0.26, 95% CI 0.15—0.41)與陽性藥物干預有關(圖3, 頂部)。

當呈陽性有29/39實例(0.74, 95% CI 0.59—0.85)但沒有發生藥物干預(圖3, 底部)。

下一個連續測量是 $3\sigma$ 限制內不論服藥是否發生改變。

- **Nelson tests 2, 5 and 6**

77實例中有31例當試驗2, 5或呈陽性(圖4)。

只有5個(0.06, 95% CI 0.03—0.14)藥物定義發生陽性藥物干預。

Nelson試驗2, 5或6相比下並沒有更容易產生陽性藥物改變( $p > 0.05$ )

5個實例獨立觀察只有其中的兩個被確定。一個病人實例發生在試驗6三個。另一位病人, 試驗6和2均為陽性。



# Results

- Independent observers

2位臨床醫師同意數據表明曾有過3個藥物干預兒童( $K=0.15$ ,  $p=0.4$ )

其中一個沒有藥物干預(圖3)，在運行管制圖上看到有藥物干預變化在一段時間，在觀察變化前只有一個有藥物干預(圖3)使用SPC陽性標準。



# AED treatments

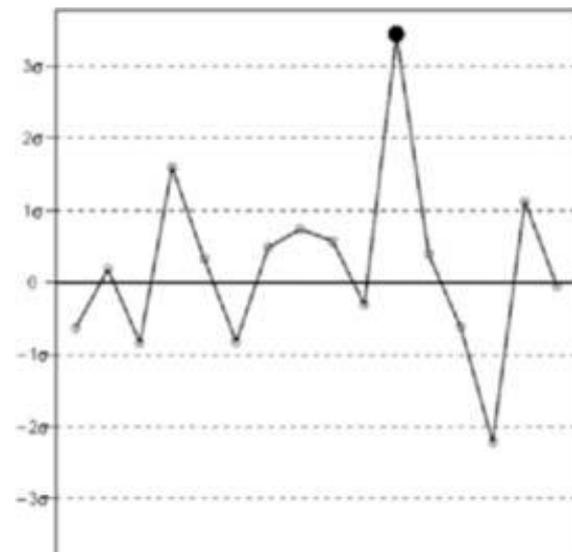
- 此期間研究大多數目標在抗癲癇藥物。
- 共有52個藥物變化在28例病患。40個介紹一種新藥或增加現有劑量。12個藥物完全斷藥或減少其用量。4位兒童用藥量研究少於上月底，15位兒童增加劑量和7位孩子提供新藥。
- 在28位兒童改變AED過去一年，有21個增加藥物總負荷和7個減少藥物總負荷。
- 藥物負荷(PDD/DDD)表明病人AED的適當劑量。開始研究期間，最低的藥物負荷為0.5，最高為6.8。平均藥物負荷在開始高於1(平均值= 2.6;  $p < 0.001$ )和研究結束(平均值= 2.8;  $p < 0.001$ )。隨時間推移增加藥物負荷( $p = 0.032$ )。



表1 描述Nelson試驗例子和推理在藥檢呈陽性背景下監測發作頻率。

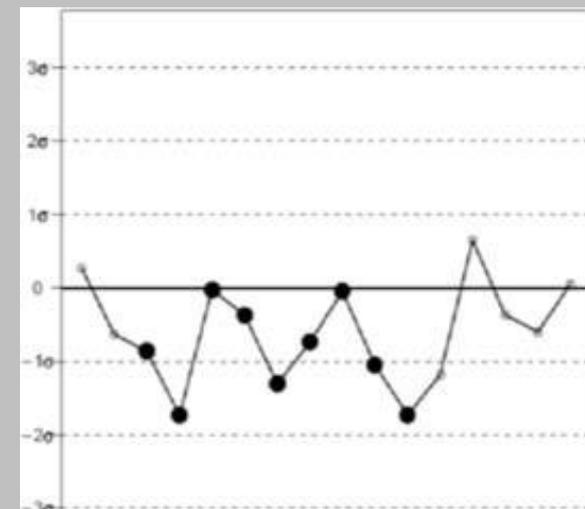
Nelson 試驗	描述陽性檢驗	監測發作頻率(SF) 推理陽性檢驗a	陽性Nelson檢驗範例
-----------	--------	-----------------------	--------------

**試驗 1**      至少1個點  
多於平均3SD      1週SF超出3SD以上  
暗示短暫惡化  
(如發作群集)



**試驗 2**      至少9點平均  
值在相同邊      暗示病患SF至少9  
週超過平均連續改  
善

連續惡化

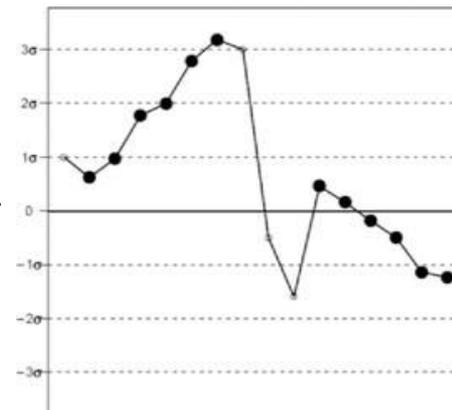


### 試驗 3

6點穩定  
增加或減少

SF超過6週穩定增加  
或減少暗示逐步改善  
(向下) 或惡化(向上)

沒有任何呈陽性，但  
可能有用在臨床決策

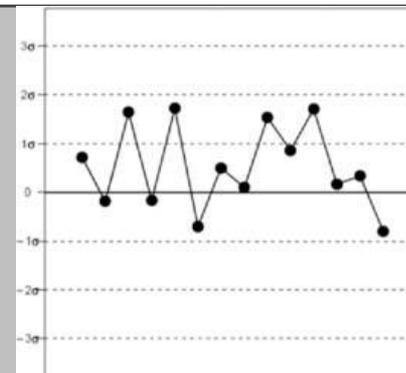


### 試驗 4

行內的14個點  
上下交替

SF波動超過14週

不認為有有用資訊  
在臨床決策，因此  
不包括在內

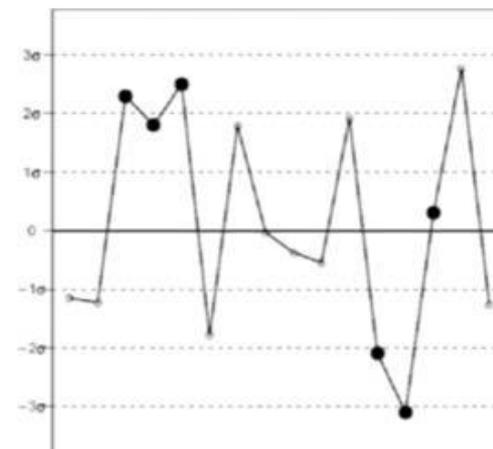


### 試驗 5

3個點有連續  
2個點超過2SD  
(同方向)

建議短期改善

短期惡化



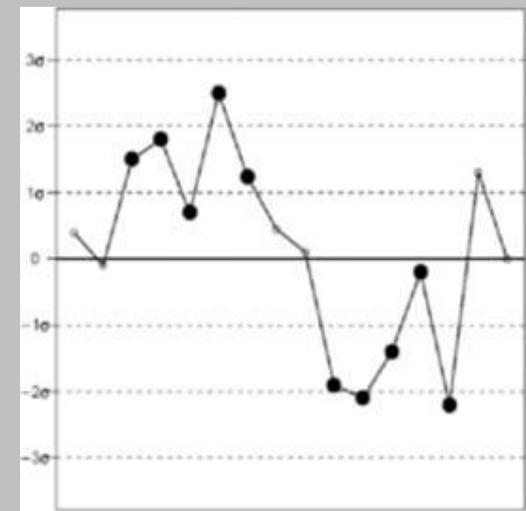
### 試驗 6

5個點有連續  
4個點超出1SD  
(同方向)

建議短期改善

---

短期惡化



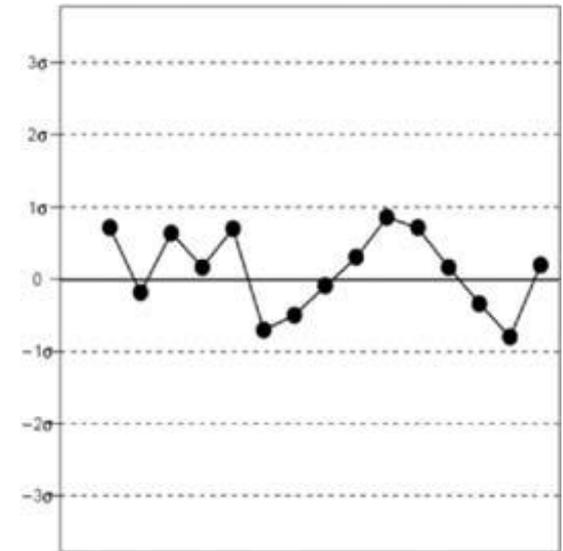
### 試驗 7

15個點在  
1SD內  
(以上或以下)

15週SF波動

---

不認為有有用資訊  
在臨床決策，  
因此不包括在內

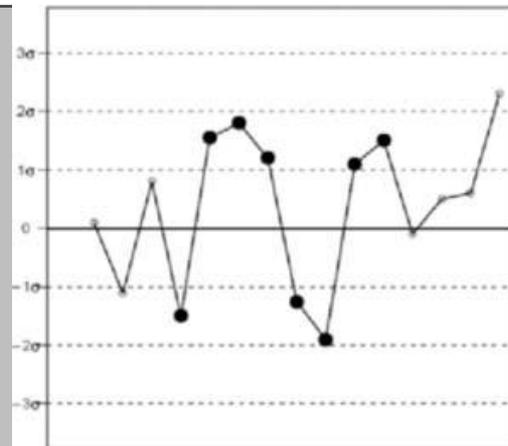


## 試驗 8

8個點在  
超出1SD兩方

8週SF大幅波動

不認為有有用資訊  
在臨床決策，  
因此不包括在內



SD — 標準差; SF — 發作頻率.

a 在這項研究中, Nelson試驗1只有高於平均值呈陽性  
試驗2, 5, 6低於平均被認為是陽性如果評估治療有效性。



# Discussion

- **研究主要結果：**

SPC可用來評估個別發作波動並客觀評估藥物干預是否會導致發作頻率改變。

- **建議**

- ① 兒童難治性癲癇有不穩定系統(固有發作頻率波動)。38個病患只有7例(0.18, 95% CI 0.09—0.33)有穩定發作頻率。
- ② 發作頻率不穩定性往往不可預測但通常不需改變治療
- ③ 兒童嚴重癲癇藥物干預波動本質個別發作頻率可能不經常改變。

- **Nelson試驗1、2、5、6：**

從不同模式固有變異使用因結果呈陽性並且可能在臨床決定提供有用信息。

- **Nelson試驗3：**

沒有任何目標呈陽性，提供臨床有用信息取決於逐步惡化或改善的趨勢。



# Discussion

- **試驗2、5、6：**

評估改善藥物干預發作頻率只在當低於平均呈陽性。

同樣試驗(特別是試驗2即至少9點在同方)當高於平均呈陽性發作頻率建議惡化提示臨床醫生考慮藥物干預是否需要(圖5和6)。

不相信試驗5、6呈陽性高於平均保證藥物干預因短期惡化發作說明發作控制可能開始失控並警告使用者。

- **NCYPE藥物干預前瞻性研究：**

需預期評價和測試其敏感性。

2位經驗豐富癲癇學者比較判斷確定藥物干預反應SPC有效性企圖：

可靠確定治療變化、評價臨床實踐每週發作頻率運行管制圖。作為臨床醫生間協議差( $K=0.15$ )，統計方法無法評估比較。



# Discussion

- **使用Nelson試驗單一病人SPC比較**

只同意在2實例，其中5個呈陽性有好處從藥物干預。

表明SPC管制圖使用Nelson試驗比目視檢查發作管制圖更敏感在確立藥物干預陽性反應。

- **臨床：**

醫生不承認3個實例在試驗6呈陽性建議短期改善不確立在臨床試驗。  
藥物變化短期改善發作頻率只恢復到以前水平是不尋常的(圖1)。

- **客觀記錄：**

有助於對病人及其家屬解釋評估合理治療對藥物干預反應。  
在SPC管制圖有35個藥物干預實例沒有確立改善發作頻率。

**有2種可能解釋：**

- ① SPC不夠敏感。理想使用應用程序似乎不太可能真正檢測不同輸出。
- ② 藥物變化不是特殊原因，大多數藥物干預無效。臨床醫生未被要求查明發作頻率惡化情況，患者群異質性和追溯研究性質使用與SPC排除臨床惡化標記但短暫增加發作頻率比較不罕見(陽性Nelson試驗1)。



# Discussion

- 某些情況下發作頻率突然惡化和治療修改

39個實例中的29例(74%)短暫發作增加，隨後一週返回進程範圍發生在不改變用藥情況。

無論如何都不會發生突然增加發作頻率是否改變藥物問題導致所觀察到發作率降低、回到基線。

- 以往描述慢性癲癇是SPC公認當測量離群接近平均稱為“回歸平均(/中位數)” (**Spilker和Segreti ; 1984年**)。
- 可能不會有臨床顯著性，無法保證藥物干預(圖5)。
- 如果病人高於平均持續上升發作頻率(即陽性試驗2平均以上和試驗3呈上升趨勢)，意味考慮發作控制的藥物干預(圖6)。
- 當兩者沒有因果關係改變事件謬論將增強認為實行干預理由是為了改善而非疾病自然波動。
- 一旦引入新藥或增加劑量是困難的為患者和醫生接受。



# Discussion

- 如果孩子擁有許多突發惡化和多種藥物變化可能不必要聯合。
- 使用SPC有助於客觀證明短期及長期治療干預反應，幫助病人和醫生決定是否繼續進行藥物變化合理治療，突出困難。
- 雖然管理癲癇病人標準建議單一但使用聯合趨勢並不罕見。幾乎有一半受試者有3或4個抗癲癇藥物。
- 總體來說，受試者有PDD/DDD超過2平均PDD/DDD增加從2.6到2.8，表明聯合高劑量處方甚至出現在具有專門管理困難癲癇知識的中心。
- 過度治療與抗癲癇藥物很可能與毒性和矛盾增加發作頻率有關 (Deckers,2002年; Holmes,2002年; Perucca和Kwan,2005年)。
- NCYPE正使用SPC介入臨床試驗進行前瞻性研究減輕難治性癲癇兒童聯合AED負荷。追溯潛在混雜因素可能被忽視。



# Discussion

- 每週1次發作數未考慮不同發作類型或嚴重性，停藥原因如缺乏收益或副作用。沒有足夠數據分析各種發作類型。
- **SPC**是一種統計方法臨床評估考慮發作類型和嚴重度決定干預是否是重要的。
- 雖然取決於每日或每月數據使用每週匯總發作頻率個別管制圖考慮病人人口異質性。也可能是個性化管制圖根據其特定發作類型的個別影響。
- 發現”特別”原因通常應用動態即時分析。在癲癇方面有助於理解癲癇發作頻率內部變異。不過必須有12個測量(每日/每週/每月發作頻率)最小值為了正確應用Nelson試驗並建立個別基準。
- 提醒用戶大量增加時超過個別波動(陽性Nelson試驗1)或發作頻率逐漸增加(高於平均以上陽性Nelson試驗2和具積極向上趨勢試驗3)([圖5](#)和[圖6](#))。



# Discussion

- 臨床醫生可再考慮整體臨床評估後決定干預需要是否是特別有用在個別經常發生癲癇控制不佳常見藥物反應發作頻率波動變化。
- 顯示藥物干預發作頻率結果是否在短期內(低於平均的Nelson試驗5和6)或更長時間持續改善(低於平均值的Nelson試驗2和可能有下降趨勢的試驗3)([圖1](#)和[2](#))。

- **SPC管制圖**

已被臨床管理用來改善慢性波動狀況如糖尿病、支氣管哮喘和高血壓(Thor等人, 2007年)。癲癇是這種情況。

有可能是一個有價值的工具協助臨床管理。不能代替臨床判斷。目的是幫助臨床決策藥物變化和客觀評估應對措施。

主要力量是可使用進行個別個性化取決於監測發作頻率(每日/每週/每月發作數量)或發作類型(如一個只能監視陣攣或僵直型陣攣發作, 而不是失神性或肌肉抽搐)。



# Discussion

- 讓患者和照顧者、醫療專業人士在基層醫療服務水平去監測發作頻率在必要時徵求專家意見。
- 也有可能被用來證明癲癇治療試驗療效(如抗癲癇藥，生酮飲食，迷走神經刺激術(VNS)，腦深部電刺激(DBS))。
- 使用較不嚴重癲癇患者和比較臨床可進一步確定其發作頻率顯著變化敏感性和特異性。
- 作為患者動態工具也可能有助於確定個人發作頻率藥物干預以外因素可能被牽連。
- 管理這些因素可以提高控制避免不必要藥物干預，減少聯合相關不良副作用並導致癲癇患者更優質生活。



# 附錄A. 統計方法

- 構建連續2年觀察SPC管制圖計算基礎平均移動範圍(每週發作頻率)。
- 選擇適當平滑移動平均取捨間非常短期變化並保持真正異常值。
- 在建構管制圖時可能引進一些偏差 (Harter, 1960年)。為了說明這點，調整估計標準差除以藉由適當比例係數 $d_k$ 取決於觀測數字 $k$ 用於計算平均移動範圍(定義為最大減去最小值)。只考慮連續觀測獲取移動範圍，因此使用修正係數 $d_2=1.12837$ 給定藉由Harter。
- 另外  $\tilde{\mu} = \bar{x} = (1/n)\sum_{i=1}^n x_i$  是平均估計；使用  $\tilde{\sigma} = (1/d_2(n-1))\sum_{i=2}^{n-1} |x_i - x_{i-1}|$  作為估計標準偏差。
- 上下管制界線為:  $LCL = \tilde{\mu} - 3\tilde{\sigma}$ ;  $UCL = \tilde{\mu} + 3\tilde{\sigma}$ 。
- Excel程序實現這些管制界線使用 $3\sigma$ 限制。
- 估計和管制界線用作統計分析描述4個Nelson試驗的輸入。



# 生酮飲食(Ketogenic Diet)

- 精心設計規定飲食，大部分熱量由脂肪提供，通常是黃油及奶油。
- 熱量數字得十分準確計算，而這種飲食在鈣和某些維他命方面含量不足。
- 必須由熟悉用法的營養師及醫生展開和監督。



# 迷走神經刺激 ( Vagus Nerve Stimulation 簡稱VNS )

迷走神經刺激的由來，於1988年由Jacob Zabarra提出構想認為刺激迷走神經可能改變大腦內電位因而阻斷甚至預防癲癇發作，因此進行一些動物實驗來證實他的想法，此構想經由Cyberonics公司設計出一個神經刺激系統NeuroCybernetic Prosthesis System ( 簡稱NCP )，於1988年開始運用於第一位病人，至目前為止已經有26個國家超過1000位病人使用這套系統。



# 腦深層刺激術 ( Deep Brain Stimulation ) ， 簡稱DBS

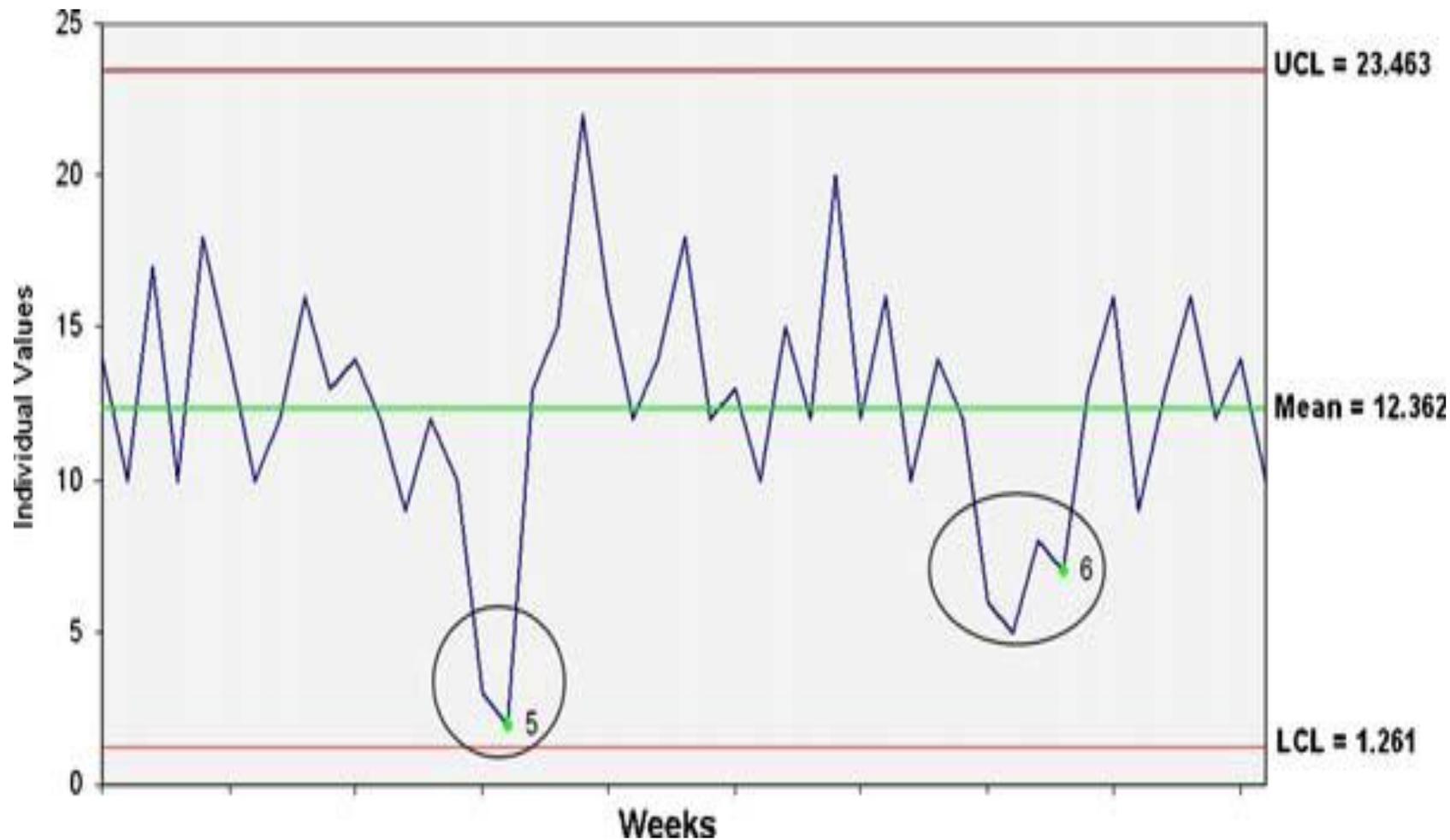
DBS手術包括植入細長電極導線 ( electrode ) 至腦中的丘腦下核 ( subthalamus nucleus , STN ) 或蒼白球內核 ( globus pallidus internal segment , GPi ) ，此一導線經皮下和植入於胸前脈衝產生器 ( pulse generator ) 相連 ( 此一裝置，類似於心律調節器 ) 。不同於燒灼手術，DBS不會破壞腦部組織是一種可逆式反應，藉著產生電流來控制調節腦內不正常活動訊息而達到運動症狀的控制。

在達到它的效果之前，病人必須經過一段調適期及有耐心的等待。



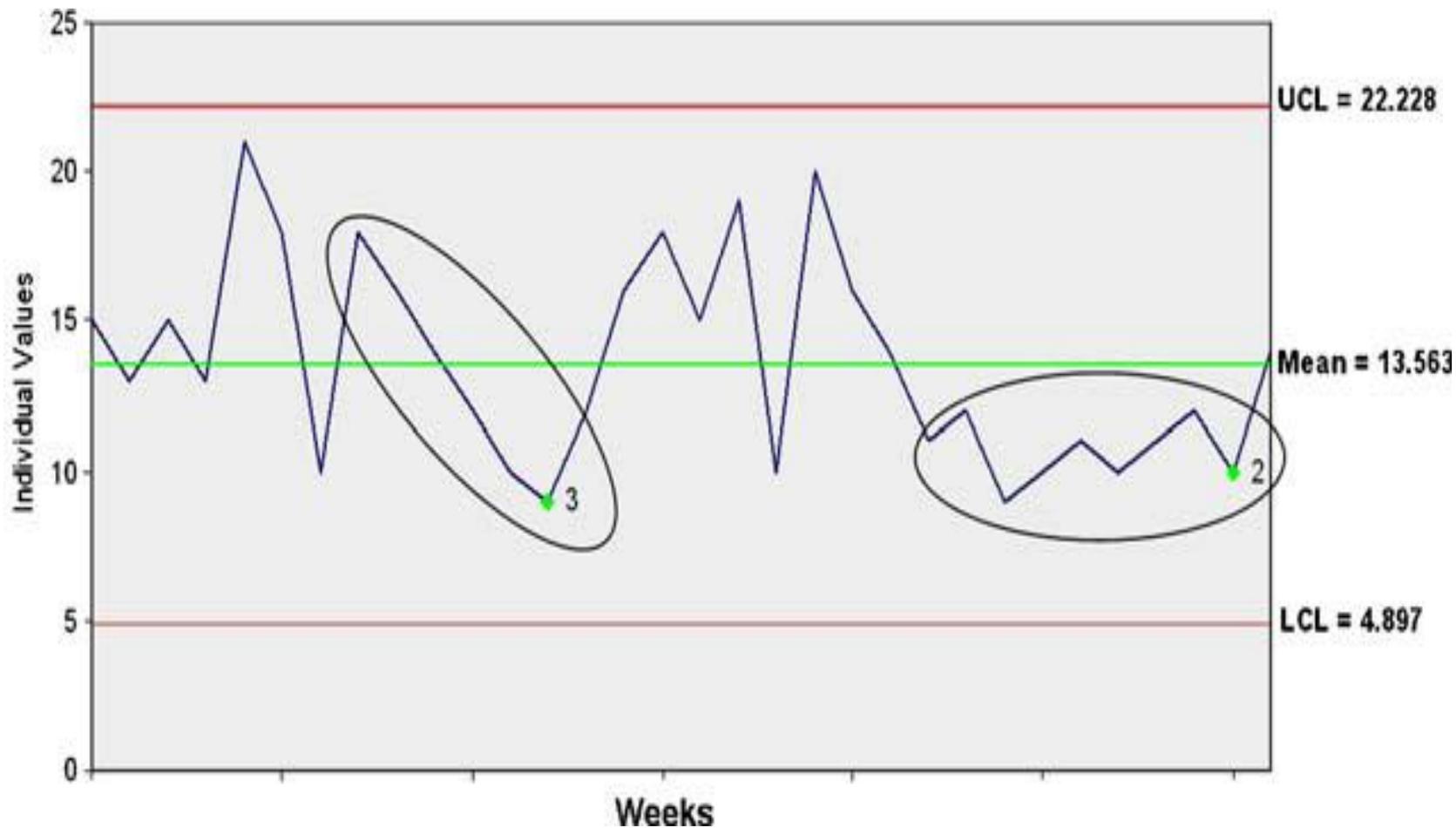
THE END ~





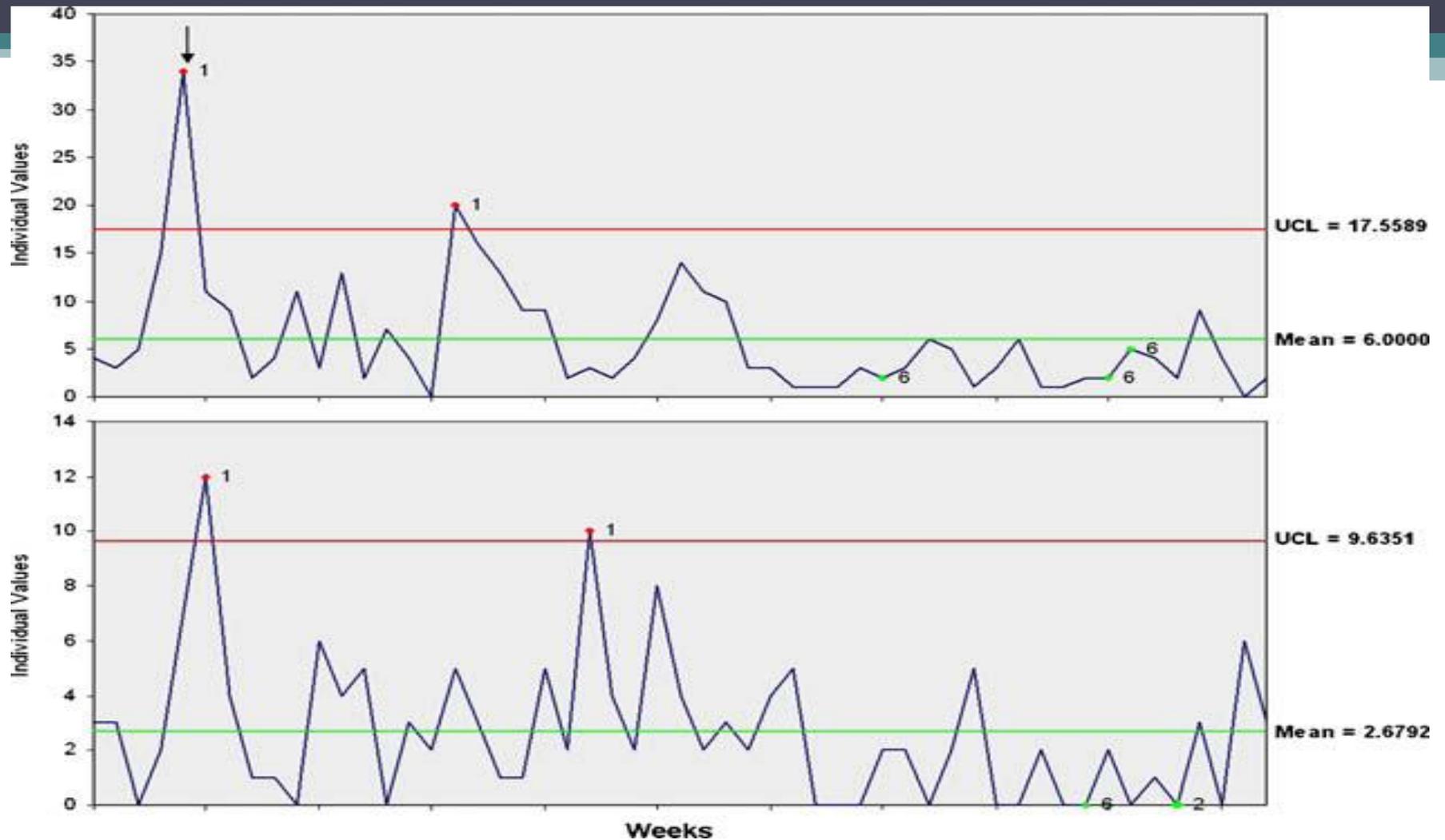
- 圖1 實例證明在短期內改善發作頻率(陽性Nelson試驗5和6在低於平均)





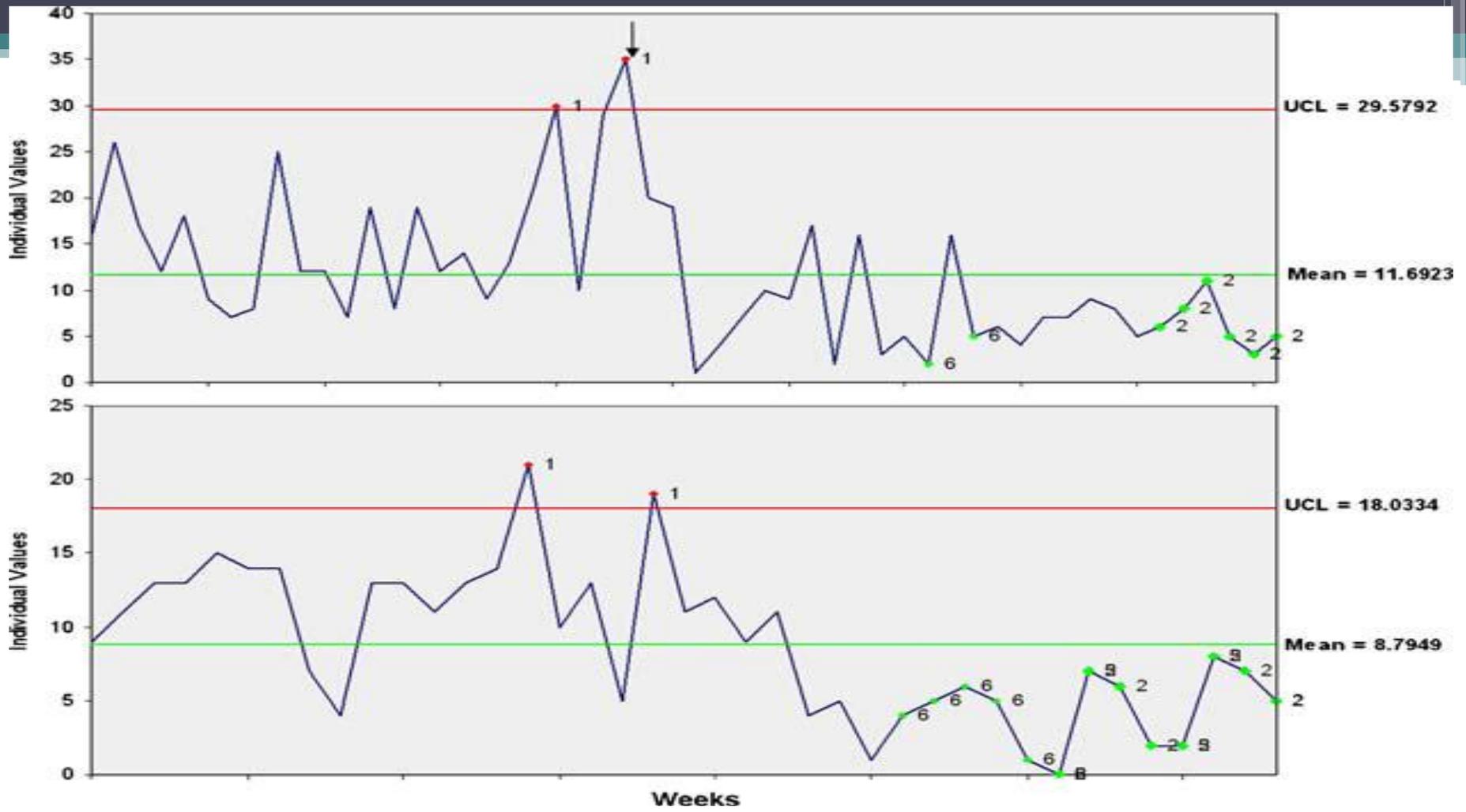
- 圖2 實例證明發作頻率持續改善(陽性Nelson試驗2在低於平均,和試驗3有下降趨勢)





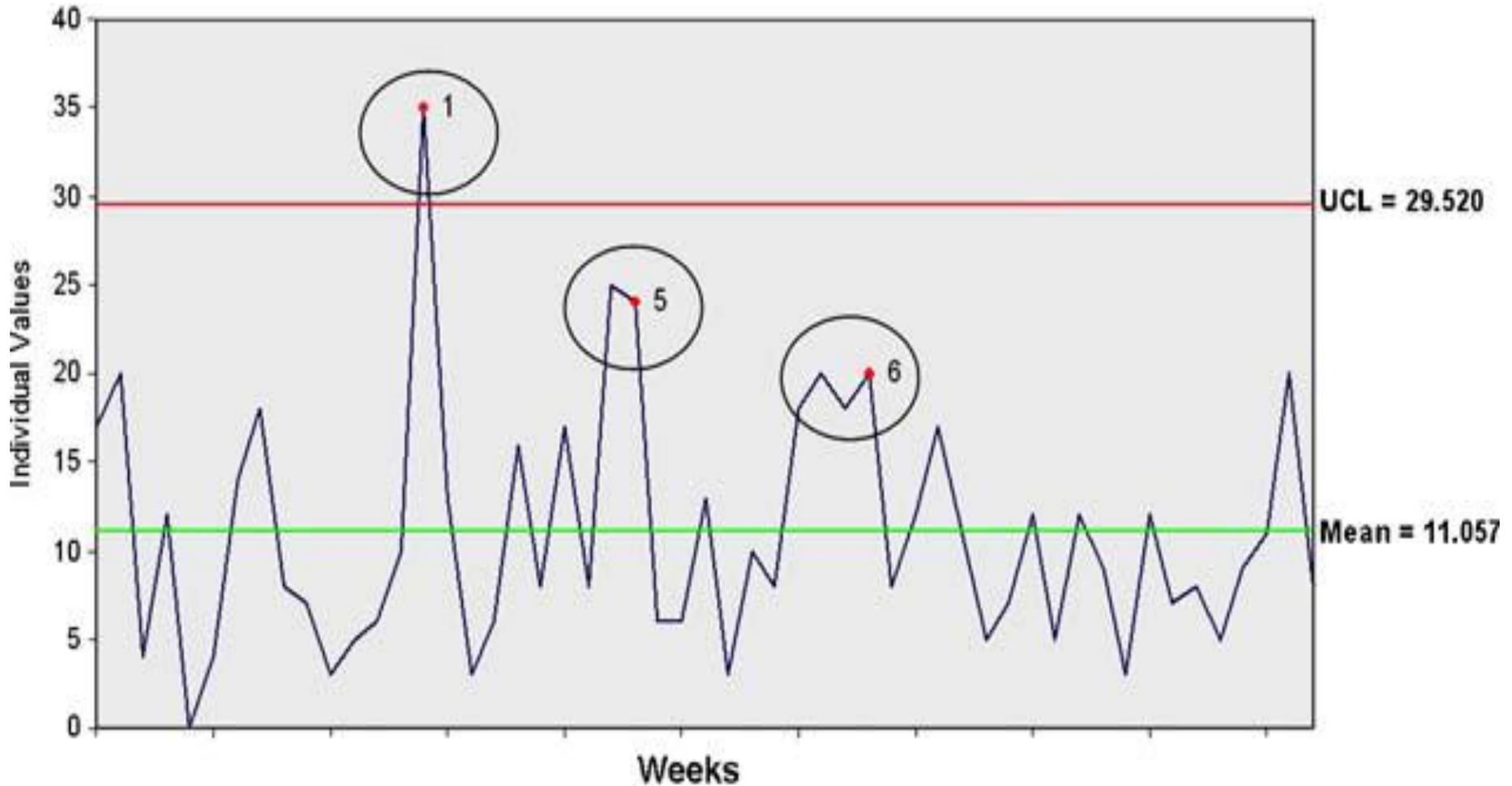
- **圖3** 實例演示陽性Nelson試驗1。發作頻率下週還原回平均。這似乎被視為以下介紹一種新的藥物(箭頭指示)在管制圖表頂部, 和沒有任何藥物干預在管制圖底部。





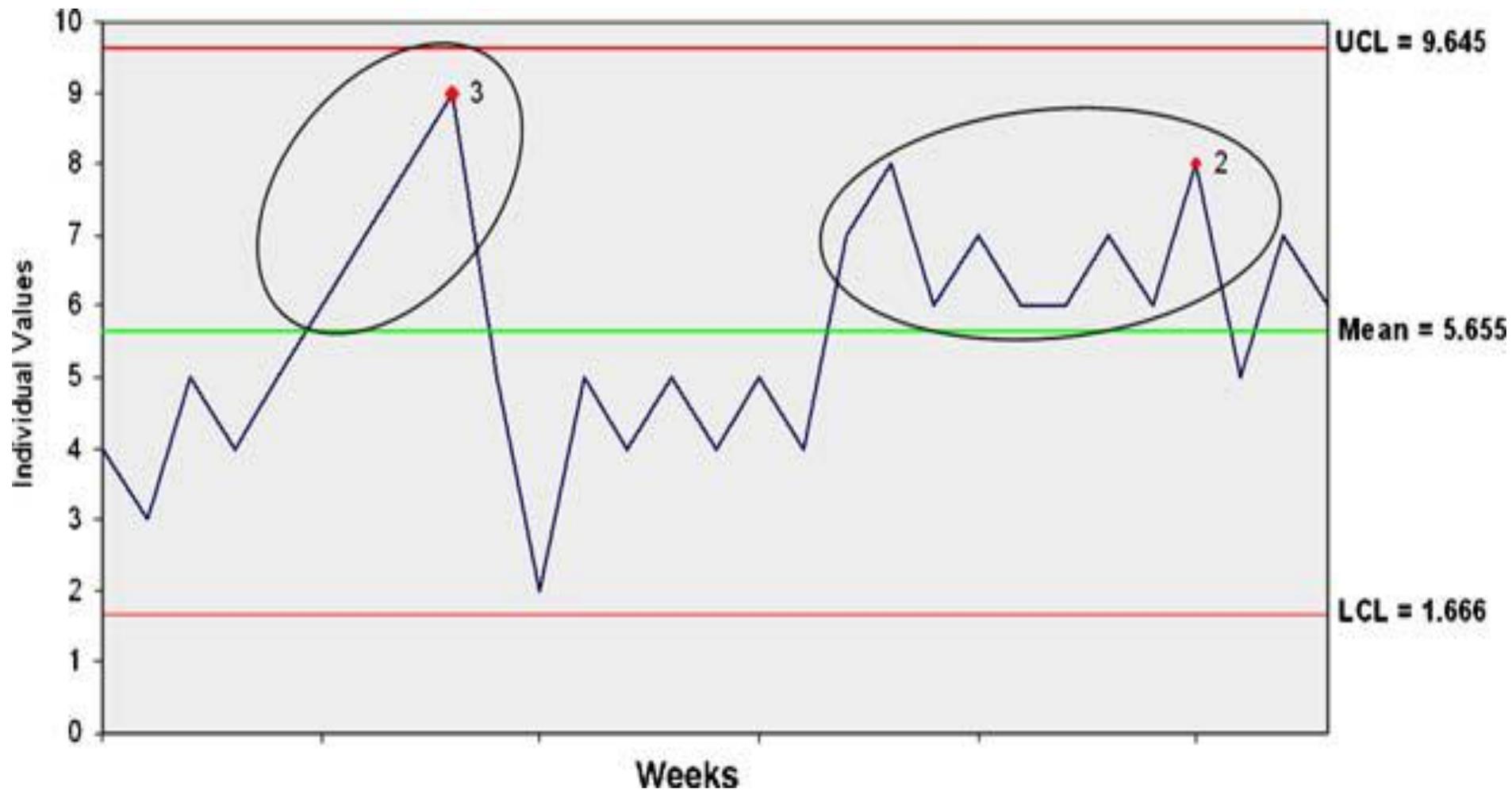
- 圖4實例證明改善發作頻率(陽性Nelson試驗6和2)以下介紹一種新的藥物(箭頭指示) 在管制圖表頂部和沒有任何藥物干預在管制圖底部。





- **圖5** 實例證明發作頻率短期惡化(陽性Nelson試驗1, 5和6高於平均)





- **圖6** 實例證明發作頻率連續惡化陽性Nelson試驗2高於平均,和試驗3具有積極向上趨勢.



病人的人口統計資料的變化和藥物組無藥物改變。

Table 2 Patient demographics in drug change and no drug change groups.

	Drug change (n= 28)	No drug change (n= 10)
Age, mean (range) years	15.78 (8–22)	14.4 (9–22)
Gender, M/F 性別	18/10	8/2
Etiology 病因 自發性的/隱性的/有症狀的 Idiopathic/cryptogenic/symptomatic	0/15/13	0/8/2
Weekly seizure frequency, median (range)	5 (0–63)	8 (0–614 <sup>a</sup> )
Drug load, mean (range)		
Beginning of study	2.62 (0.57–6.8)	2.44 (0.5–5.8)
End of study	2.87 (0.8–5.18)	2.44 (0.5–5.8)

<sup>a</sup> One child had seizure frequency of 96–614 per week (median excluding this child-7).

