

Modele predictive pentru estimarea riscului de dezvoltare a epilepsiei la copii

Predictive models to estimate the risk of developing epilepsy in children

Cornelia Calcii, Svetlana Hadjiu, Ion Iliciuc, Ninel Revenco

REZUMAT

Actualități: Epilepsia este o afecțiune neurologică cronică legată de o predispoziție de a genera crize epileptice recurente, cu manifestări și cauze variate. Conform OMS, în lume, aproximativ 10,5 milioane de copii sub 15 ani suferă de epilepsie. **Scopul:** stabilirea riscului de dezvoltare a maladiei în funcție de asocierea unui șir de factori-predictori. **Material și metode:** au fost examinați 108 copii diagnosticați cu epilepsie, cu vârstele cuprinse între 1-36 luni, care au fost internați în secția de neurologie a IMSP ÎMC (2009-2012). Alți 108 copii practic sănătoși au constituit lotul de control. Factorii de risc studiați au fost: encefalopatia perinatală, convulsiile febrile, predispoziția ereditară, hipertensiunea arterială la mamă, traumatismul crano-cerebral, infecțiile SNC. Prin metoda regresiei logistice multiple, pas cu pas, a fost analizată interrelația dintre un șir de factori: predispoziția ereditară, evoluția perioadei perinatale (inclusiv a nașterii), prezența infecțiilor SNC și a traumatismelor crano-cerebrale din perioada postnatală. **Rezultatele obținute:** Rezultatele obținute demonstrează prezența asocierii puternice a unor factori (perinatali și postnatali) în evoluția acceselor convulsive. Astfel, la prezența combinației de factori intranatali (EHIP II, intervenție cezariană urgentă, vacuum extracție) cu unii factori postnatali (infecții ale SNC în perioada postnatală), coeficienții regresiei logistice au constituit 3,861; 1,909; 2,377; 4,311; 3,505; ceea ce denotă o legătură strânsă dintre acești factori. **Concluzii:** Modelele predictive elaborate pot fi aplicate în practica medicală cu scop de reducere a riscului de dezvoltare a epilepsiei prin evaluarea foarte atentă a acestor copii și elaborarea măsurilor eficiente de profilaxie primară și secundară.

Cuvinte cheie: epilepsie, factori de risc

ABSTRACT

Actuality: Epilepsy is a chronic neurological disorder linked to a predisposition to recurrent seizures, with various clinical features and causes. WHO reports a rate of 10.5 million children under 15 years with epilepsy. **Aim:** to establish the risk of developing the disease by associating a number of factors - predictors. **Material and methods:** 108 children (1-36 months) diagnosed with epilepsy were examined in the Department of Neurology PMSI BMI (2009-2012). Another 108 children were considered healthy controls. Risk factors studied were: perinatal encephalopathy, febrile seizures, heredity, maternal hypertension, craniocerebral trauma, CNS infections. By multiple logistic regression, step by step, it was analyzed the interrelation of a number of factors: hereditary, evolution of perinatal period (including childbirth), the presence of CNS infections and brain injury in the postnatal period. **Results:** The results demonstrate the presence of strong combination of both factors (perinatal and postnatal) for developing of seizures. Thus, the presence of the combination of intrapartum factors (EHIP II emergency caesarean section, vacuum extraction) and some postnatal factors (CNS infections) reports a logistic regression coefficients (3.861, 1.909, 2.377, 4.311, 3.505), which indicates a strong link between these factors. **Conclusions:** The predictive models can be applied in clinical use for decreasing the risk of epilepsy by careful evaluation of these children, particularly in the presence of predictive factors and developing effective measures of primary and secondary prophylaxis.

Key-words: epilepsy, risk factors

Introducere:

Epilepsia este o afecțiune a sistemului nervos central care are un impact considerabil asupra sănătății publice, întâlnindu-se la persoanele de orice vârstă, sex și localizare geografică. Conform unor estimări, actualmente în lume circa 50 milioane de oameni suferă de epilepsie. [1]

Cu scop de reducere a probabilității de dezvoltare a epilepsiei se sugerează elaborarea unor metode matematice, care permit determinarea unui șir de factori-predictori cu rol în prognozarea individualizată a dezvoltării maladiei și elaborarea ulterioară a măsurilor eficiente de profilaxie. Modelele

predictive elaborate pot fi aplicate în practica medicală, iar copiii cu un număr mare de factori-predictori necesită o monitorizare particulară. [2] De asemenea, ele pot fi utilizate în aprecierea precoce a rezistenței la tratament, cu optimizarea ulterioară a managementului terapeutic. [3]

Pentru realizarea scopului și a obiectivelor cercetării propuse am ales ca protocol metodologic efectuarea unui studiu analitic caz-control care a inclus 108 copii cu epilepsie cu vârstele cuprinse între 1-36 luni (vârsta medie 18,5±1,2 luni). Copiii au prezentat diverse tipuri de convulsii, de etiologie variată, spitalizați în

Departamentul de Pediatrie, Clinica de neurologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" Chișinău, Republica Moldova

Autor de corespondență: Cornelia Calcii
e-mail: cornelialcalcii@yahoo.com

Department of Pediatrics, Department of Neurology, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu" Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding Author: Cornelia Calcii
e-mail: cornelialcalcii@yahoo.com

secția de neuropsihiatrie și epileptologie. Metoda standard de interviu a mamei și copilului a dat posibilitatea de a extrage factorii predispozanți de apariție a epilepsiei, iar transferul de informație a fost efectuat din documentația medicală. Pentru elucidarea precondițiilor și a factorilor cu rol în manifestarea clinică a epilepsiei s-a cercetat anamneza heredocolaterală, factorii care ar fi putut acționa în perioada prenatală, perinatală și postnatală. În cadrul analizei au fost comparați diverși factori și precondiții cu aprecierea riscului atribuibil (RA) și riscul probabilităților (RP) cu ierarhizarea ulterioară a acestora. Lotul martor a inclus 108 copii, fără accese convulsive, "condiționat sănătoși" (vârsta medie 16,4±1,4 luni).

Studiul anamnezei heredocolaterale joacă un rol important în examinarea copiilor cu epilepsie. Unele date sugerate de cercetătorii turci indică un risc sporit de dezvoltare a epilepsiei la pacienții cu rude bolnave (4,75 ori mai mare, comparativ cu grupul de control). Datele analizate în studiul nostru sunt expuse în Tabelul I.

Tabelul I. Accese epileptice la alți membri din familiile pacienților din lotul I și II de studiu

Criteriul	Rudele	Lotul I		Lotul II		p
		Abs.	P±ES	Abs.	P±ES	
Accese epileptice la rudele pacientului	La mamă	4	3,7±1,82	-	-	>0,05
	La tată	3	2,8±1,59	-	-	>0,05
	La frați, surori	2	1,9±1,31	-	-	>0,05
	La alte rude	8	7,4±2,52	3	2,8±1,59	>0,05
	Nu sunt	91	84,3±3,5	115	96,3±1,82	<0,01

În lotul I de studiu antecedentele heredocolaterale de epilepsie au fost evidențiate în 17 cazuri (15,7±2,5%), iar în grupul de control accese convulsive au fost întâlnite doar în 3 cazuri (2,8±1,59%), $p<0,01$. Din datele expuse în Tabelul I se determină că anamneza heredocolaterală agravată contribuie

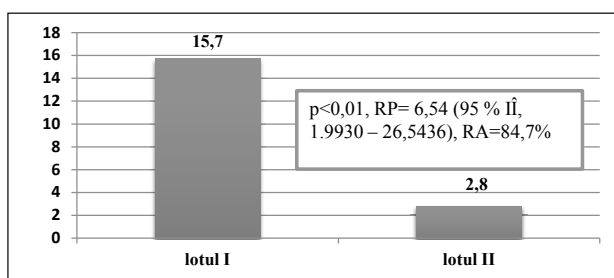


Fig. 1. Antecedente heredocolaterale pozitive (%)

la majorarea de 6,54 de ori a riscului de dezvoltare a maladiei (95 % ÎI, 1.9930 – 26,5436, RA=84,7%) comparativ cu lotul de control.

Un alt factor important care ar asocia dezvoltarea epilepsiei sunt convulsiile febrile în anamneză, precedând accesele afebrile. Astfel, în lotul I am remarcat 19 cazuri (17,6 ±3,5%) de convulsii febrile (în special convulsii febrile complexe), iar în lotul de control - doar în 2 cazuri (1,86±1,31%), $p<0,001$.

Astfel, convulsiile febrile pot majora probabilitatea de dezvoltare a maladiei de 11,31 ori (95 % ÎI, 2.5652 – 49.9060), RA=91,2%.

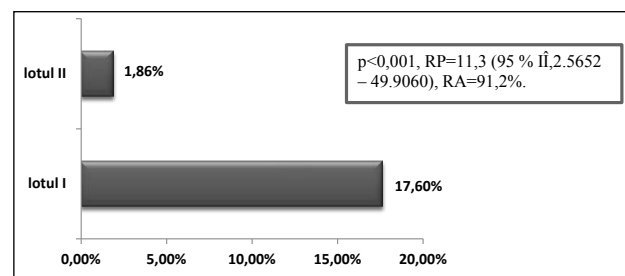


Fig. 2. Prezența convulsiilor febrile în anamneza copiilor din lotul I și II (%)

Datele obținute de noi sunt similare cu rezultatele obținute de Cansu et al., care a dovedit un risc de 8,5 ori mai mare pentru dezvoltarea epilepsiei la copiii care au avut în anamneză convulsii febrile.

Un rol aparte în evaluarea factorilor cu rol în apariția epilepsiei i-a revenit și studiului *anamnezei perinatale*. Astfel, numărul sarcinii de la care provine copilul a fost unul din factorii studiați. [4]

Din datele noastre, de la I sarcină au provenit 59 de copii (54,6±4,8%). Copiii născuți din a II-a sarcină au constituit 35,5±4,6% ($t=7,7$, $p<0,05$), iar restul - 11 copii (10,2±2,9%, $t=3,5$, $p>0,001$) au fost cei născuți de la a III-a sarcină în sus. În lotul de control au fost 49 de copii (45,3%) născuți de la I sarcină ($t=11,4$, $p<0,05$). Din a II-a sarcină au provenit 40 de copii (37,1%). Restul - 19 copii (17,6%) - au fost de la a III-a și mai multe sarcini. Pentru I-a sarcină RP a constituit 1,45 (95 % ÎI, 0.8485 – 2.4743); RA=31,0%, pentru a II-a sarcină RP= 0,92 (95 % ÎI, 0.5296 – 1.6083), iar pentru III sarcini și mai mult RP = 0,53 (95 % ÎI, 0.2396 – 1.1779).

Un alt aspect important i-a revenit studiului evoluției sarcinii, deoarece unele patologii ale mamei suferite pe parcursul gravidității pot servi ca niște precondiții pentru dezvoltarea mai multor maladii la copil, printre care se numără și epilepsia. Ne-am axat pe astfel de factori cum ar fi: infecțiile suferite de

mamă, gestozele, în special cele tardive (preeclampsia, eclampsia), hipertensiunea arterială, sângerările vaginale. Datele au fost obținute din carnetele perinatale ale mamelor copiilor din lotul I de studiu, precum și din relatările verbale ale acestora.

Hipertensiunea arterială pe parcursul sarcinii a fost întâlnită la 22 de mame (20,4±3,88%) în lotul de studiu, iar în lotul de control – în 2 cazuri (1,9±1,30%), $p < 0,001$. Hemorgiile vaginale s-au remarcat în lotul de studiu la 28 de mame (25,9±4,22), iar în lotul de control au fost determinate în 8 cazuri (7,4±2,52%), $< 0,001$. Astfel, hipertensiunea arterială ar putea majora de 13,56 ori posibilitatea de manifestare clinică a epilepsiei la copiii născuți de la aceste mame (95 % ÎÎ, 3.1011–9.2773), RA=92,6%, iar hemoragiile vaginale ar putea majora de 4,38 probabilitatea de dezvoltare a epilepsiei (95 % ÎÎ, 1.8907– 10.1235), RA=77,2% (Tabelul II).

Tabelul II. Accese epileptice la alți membri din familiile pacienților din lotul I și II de studiu

	Lotul I		Lotul II		P
	Nr. abs.	P±ES%	Nr. abs.	P±ES%	
Fără particularități	36	33,3±4,54	75	69,4±4,43	<0,001
Hipertensiune arterială	22	20,4±3,88	2	1,9±1,30	<0,001
Hemoragii vaginale	28	25,9±4,22	8	7,4±2,52	<0,001
Altele	22	20,4±3,88	23	21,3±3,94	>0,05

Din datele evaluate, „per vias naturales” s-au născut 88 copii (81,4±3,7%), iar restul - 20 copii (18,5±3,7%), au fost născuți prin operație cezariană, dintre care 15 (13,9±3,33%) - prin operație cezariană de urgență. În lotul de control pe cale naturală s-au născut 103 copii (95,4±2,02%), $p > 0,05$. Prin operație cezariană de urgență au fost născuți 3 copii (2,8±1,58%), $p > 0,05$. La copiii care s-au născut pe cale naturală, forcepsul a fost utilizat în 3 cazuri (2,7±1,5%), iar asistența nașterii prin vacuum aspirație a fost realizată în 22 cazuri (20,4±3,88%). Pentru copiii din lotul de control utilizarea forcepsului în decursul nașterii a fost într-un singur caz (0,9±0,9%), $p > 0,05$. Utilizarea aspirației a fost menționată în 5 cazuri (4,6±2,02%), $p > 0,05$. Prezența cefalică la naștere a fost relatată la 79 copii (73,1±4,25%) din lotul de studiu, iar în lotul de control a fost prezentă în 93 cazuri (86,1±3,33%), $p < 0,05$. Prezența pelvină a fost relatată la 7 copii

(6,5±2,37%) din lotul de studiu, iar în lotul de control a fost întâlnită la 2 copii (1,9±1,3%), iar prezența facială a fost descrisă la un copil (0,9±0,9%), $p < 0,05$.

Tabelul III. Evoluția nașterii la copiii din lotul I și II

	Lotul I		Lotul II		P
	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	
„Per vias naturales”	88	81,5±3,74	103	95,4±2,02	>0,05
Prin operație cezariană planificată	5	4,6±2,02	2	1,9±1,30	>0,05
Prin operație cezariană de urgență	15	13,9±3,33	3	2,8±1,58	<0,05
Utilizarea forcepsului la naștere	3	2,8±1,59	1	0,9±0,92	>0,05
Utilizarea vacuum aspiratorului la naștere	22	20,4±3,88	5	4,6±2,02	<0,05
Prezența cefalică	79	73,1±4,27	93	86,1±3,33	<0,05
Prezența pelvină	7	6,5±2,37	2	1,9±1,30	<0,05
Prezența facială	2	1,9±1,31	1	0,9±0,92	>0,05

Un alt factor important studiat a fost vârsta de gestație. Termenul de gestație este esențial în dezvoltarea neuro-psihică și motorie a copilului și ar putea fi un factor ce poate mări probabilitatea de dezvoltare a epilepsiei. [4] Analizând datele, obținute din cartelele de laborator, am determinat că în lotul I de studiu la termenul < 37 săptămâni au fost născuți 18 copii (16,6%), iar în lotul de control cu aceeași vârstă gestațională au fost născuți 5 copii (4,6±2,02%), $p < 0,01$. La termenul de 37 – 40 săptămâni au fost născuți 87 copii (80,5%) din lotul de studiu, iar 100 copii (93,5±2,37%) au fost născuți la același termen în lotul de control, $p < 0,05$. Suprapurtați (>40 săptămâni) au fost 3 copii (2,8%) din grupul copiilor cu epilepsie, iar un copil (0,9±0,9%) a fost suprapurtat în lotul de control, $p > 0,01$. Astfel, vârstă gestațională <37 săptămâni ar majora de 4,12 ori probabilitatea de dezvoltare a epilepsiei (95 % ÎÎ, 1.4703 – 11.5450), RA=75,7%.

Suplimentar, au fost analizați și alți parametri ai copilului, cum ar fi greutatea copilului și perimetrul cranian la naștere, o importanță majoră având și timpul de creștere a celui din urmă. Analizând datele studiului nostru, 68 copii (63,0±4,6%, $t=13,5$, $p > 0,05$) au avut o greutate la naștere care a variat între 2.500-3500 gr. În 23 de cazuri (21,3±3,9, $t=5,4$, $p < 0,05$) masa a variat între 3.500-4.000 gr. Cu o greutate mai mică, variind între 1.500 și 2.500 gr, au fost născuți 12 copii (11,1±3,0, $t=3,7$, $p < 0,01$), iar masa de 1.250 gr a avut doar un singur copil (0,9±0,9%, $x_2= 1.0$ gl.=1 $p > 0,05$). O greutate la naștere mai mare de 4 kg a fost

întâlnită la 4 copii ($3,7 \pm 1,8\%$, $t=2,0$, $p>0,05$). Pentru copiii cu greutatea de la 1500-2500 gr, $RP=6,63$ (95 % \hat{I} , 1.4457 – 30.3587), $RA=84,9\%$, iar pentru copiii cu masa cuprinsă între 2500-3500 gr – $RP=1,21$ (95 % \hat{I} , 0,7029 – 2.0977), $RA=17,4\%$.

Un alt factor important studiat a constituit afectarea perinatală hipoxic-ischemică a creierului copilului. În stadiul II al acesteia, în tabloul clinic sunt descrise convulsiile, ca element important, care pot contribui la formarea unui focar epileptogen cu dezvoltarea ulterioară a epilepsiei. Diagnosticul de hipoxie intrapartum s-a stabilit pe baza a cel puțin trei criterii din următoarele: bradicardie fetală, apele fetale meconiale, scorul Apgar <5 în primele 5 minute, acidemie, convulsii în primele 24 ore după naștere, necesitate de resuscitare imediată. Afectarea hipoxic-ischemică a fost divizată în 3 grade după Sarnat și Sarnat: I, II, III.

Astfel, analizând datele cartelelor de ambulator, a extraselor din secțiile specializate, encefalopatia hipoxic-ischemică gradul I a fost apreciată la 8 copii ($7,41 \pm 2,52\%$), EHIP de gradul II – la 23 copii ($21,3 \pm 3,93\%$), EHIP de gradul III – la 10 copii ($9,26 \pm 2,79\%$) ($\chi^2=10,43$ $gl.=1$,

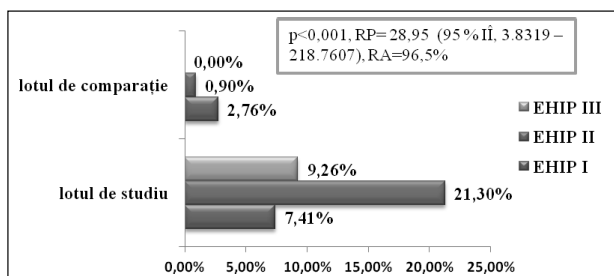


Fig. 3. Frecvența EHIP în grupurile de studiu și de control

În perioada postnatală au fost evaluați 2 factori cu rol în dezvoltarea acceselor epileptice la copiii de vârstă mică: traumatismele cranio-cerebrale și infecțiile SNC (meningitele, encefalitele). În grupa de vârstă până la doi ani traumele cranio-cerebrale nu au fost frecvent întâlnite, deoarece, în majoritatea cazurilor, copiii au fost supravegheați de părinți. Cu toate acestea, din relatările verbale ale părinților, 28 copii (25,9%) din grupul de studiu au suferit accidente de cădere de la înălțime (din cărucioare, din pat ș.a.). Doar în 7 cazuri (6,49%, $p<0,01$) aceștia au fost consultați de neurochirurg, care le-a stabilit diagnosticul de traumatism cranio-cerebral. În lotul II părinții au menționat accidente similare în 8 cazuri, printre care documentate au fost doar 2 cazuri (1,86%). Pentru comparație au fost analizate

doar cauzele argumentate de neurochirurg. Astfel, rezultatele obținute evocă faptul că, traumatismele cranio-cerebrale ar putea mări de 3,67 ori (95 % \hat{I} , 9.7454 – 18.1022), $RA=72,8\%$ probabilitatea de dezvoltare a epilepsiei.

Referindu-ne la infecțiile SNC suportate după naștere, am determinat că meningoencefalite au fost diagnosticate la 19 copii ($17,6 \pm 3,66\%$), multe dintre ele survenind ca și consecință a infectării hematoamelor intracerebrale – 11 copii (10,1%). Meningoencefalitele survenite din alte cauze au fost atestate la 9 copii (8,34%). În lotul II de studiu a fost raportat doar un singur caz de meningită (0,9%, $p<0,001$). Astfel, infecțiile SNC ar crește probabilitatea de dezvoltare a epilepsiei de 22,84 ori (95 % \hat{I} , 2.9986 – 174.0101), $RA=95,6\%$ (Figura 4).

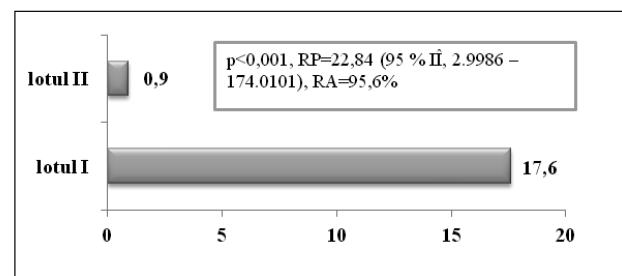


Fig. 4. Frecvența infecțiilor SNC în perioada postnatală în loturile cercetate (%)

În tabelul de mai jos este sumarizat patternul condițiilor și a factorilor cu rol în dezvoltarea epilepsiei în rândul copiilor de vârstă mică (Tabelul IV).

Una dintre problemele medicinei contemporane este profilaxia și diagnosticul timpuriu al bolii. De regulă, adresarea survine atunci când mecanismul patogenic al bolii este deja instalat, iar evoluția clinică a bolii are tendință de progresare, cu dezvoltarea ulterioară și a rezistenței medicamentoase. În acest caz, unele metode de prognozare a riscului de dezvoltare a epilepsiei pot contribui la prevenirea dezvoltării bolii. Cu scop de eficientizare a procesului de estimare a riscului în dezvoltarea epilepsiei, au fost elaborate modelele de prognostic pentru apariția acceselor epileptice. [5]

Modele predictive pentru estimarea riscului de dezvoltare a epilepsiei la copii

Prognozarea prin mijloacele modelării matematice reprezintă o direcție nouă de cercetare în acordarea asistenței medicale. Se deschid astfel noi orizonturi pentru optimizarea managementului acestor copii, în special pentru prognozarea evoluției bolii.

Tabelul IV. . Patternul precondițiilor și a factorilor cu rol în dezvoltarea epilepsiei la copiii de vârstă mică

Nr	Precondiții și factori	L1 n1=108	L0 n0=108	RP	95 % Î	RA%
1.	EHIP gr.II	23	1	28.95	3.8317-218.7609	96.5
2.	Infecții ale SNC postnatal	19	1	22.84	2.9986 - 174.0101	95.6
3.	Evoluția sarcinii cu hipertensiune arterială	22	2	13.56	3.1011 - 9.2773	92.6
4.	Convulsii febrile în anamneză	19	2	11.31	2.5652 - 49.9060	91.2
5.	Masa la naștere 1501 - 2500	12	2	6.63	1.4457 - 30.3587	84.9
6.	Anamneza heredocolaterală pozitivă	17	3	6.54	1.9930 - 26.5436	84.7
7.	Evoluția nașterii prin op.cezar. urgentă	15	3	5.65	1.5843 - 20.1145	82.3
8.	Utilizarea vacuum extracției	22	5	5.27	1.9148 - 14.5031	81.0
9.	Evoluția sarcinii cu hemoragii vaginale	28	8	4.38	1.8907 - 10.1235	77.2
10.	Hemoragiile cerebrale la naștere Vârsta de gestație < 37 săpt.	4	1	4.12	0.4524 - 37.4361	75.7
		18	5	4.12	1.4703 - 11.5450	75.7
11.	Traumatisme cranio-cerebrale	7	2	3.67	9.7454 - 18.1022	72.8
12.	Vârsta de gestație >41 săpt. Utilizarea forcepsului	3	1	3.06	0.3130 - 298640	67.3
		3	1	3.06	0.3130 - 29.8640	67.3
13.	EHIP gr.I	8	3	2.80	0.7223 - 10.8538	64.3
14.	Evoluția nașterii prin op.cezar. planificată	5	2	2.57	0.4882 - 13.5600	61.1
15.	Vârsta mamei 18-35	98	88	2.23	0.9890 - 5.0160	55.2
16.	Copiii născuți la I-a sarcină	59	49	1.45	0.8485 - 2.4743	31.0
17.	Masa la naștere 2501 - 3500	68	63	1.20	0,7029 - 2.0977	17.4
18.	Scorul Apgar 6 - 7p	38	37	1.04	0.5949 - 1.8242	Nesemnificativ
19.	Evoluția sarcinii cu alte patologii	22	23	0.95	0.4902 - 1.8235	
20.	Copiii născuți la a II-a sarcină	38	40	0.92	0.5296 - 1.6083	
21.	Copiii născuți la a III-a sarcină și >	11	19	0.53	0.2396 - 1.1779	
22.	Masa la naștere 3501 - 4000	23	38	0.49	0.2717 - 0.9144	

(asociere a retardului neuropsihic, rezistenței medicamentoase ș.a.).

Până în prezent o metodologie a elaborării modelelor predictive pentru prognosticarea dezvoltării și caracterului evolutiv a epilepsiei la copiii de vârstă mică nu a fost elaborată. [5]

Prognosticul maladiei necesită, în primul rând, stabilirea interrelației dintre factorii care contribuie la majorarea sau reducerea nivelului de răspândire a maladiei. Din această cauză, noi am evaluat pentru început rezultatele interdependenței lor cantitative, pentru a prognostica riscul de dezvoltare a epilepsiei. Astfel a fost obținută viziunea integrativă a probabilității riscului de dezvoltare a maladiei, în funcție de asocierea unui șir de factori - predictorii.

Cu ajutorul metodei regresiei logistice multiple, pas cu pas, a fost efectuată analiza interrelațiilor unui șir de factori: predispoziția ereditară, evoluția perioadei perinatale (inclusiv și a nașterii), prezența infecțiilor SNC și a traumatismelor cranio-cerebrale din

perioada postnatală. Pentru fiecare predictor a fost determinat indicatorul raportului probabilităților și intervalul de încredere (95%).

Datorită acestei metode de analiză matematică, dintre toate legăturile asociative au fost selectate doar cele semnificative din punct de vedere statistic (Tabelul V.)

Tabelul V. Factorii de prognostic ai riscului pentru dezvoltarea epilepsiei la copiii de vârstă mică

Predictori	Coeficientul regresiei logistice (β_i)	Expunerea la acțiunea factorului de risc	
		prezentă	absentă
EHIP II	3,861	3,861x 1	3,861 x 0
Infecții ale SNC postnatale	4,311	4,311 x 1	4,311 x 0
Intervenția cezariană urgentă	1,909	- 1,909 x 1	-1,909 x 0
Vacuum extracție	2,377	2,377 x1	2,377 x0
Traumatism cranio-cerebral	3,505	3,505 x1	3,505 x0
Constanta matematică (β_0)		-13,31	

Rezultatele prezentate în tabelul de mai sus demonstrează prezența asocierii puternice a unor factori atât perinatali, cât și postnatali pentru apariția acceselor epileptice. Astfel, la prezența combinației de factori intranatali (EHIP II, intervenție cezariană urgentă, vacuum extracție) cu unii factori postnatali (infecții ale SNC în perioada postnatală), coeficienții regresiei logistice au constituit 3,861, 1,909, 2,377, 4,311, 3,505, ceea ce denotă o legătură strânsă dintre acești factori. Exemplificăm pe cazuri concrete metodologia estimării probabilității riscului de dezvoltare a maladiei, folosind modelul matematic.

Exemple

1. Fetiță C.N., 2 ani și 3 luni, cu diagnosticul clinic: epilepsie criptogenă (neidentificată), accese polimorfe, zilnice, rezistente la tratament. Din anamneză a fost stabilit că copilul s-a născut prin extracție vacuum, la naștere - EHIP II, ulterior fiind diagnosticată cu o hemoragie periventriculară, complicată cu o meningită în perioada postnatală (Tabelul VI).

Tabelul VI. Factorii de prognostic ai riscului de dezvoltare a epilepsiei la bolnava C.N.

Predictori	Coeficientul regresiei logistice (β_i)	Expunerea la acțiunea factorului de risc	
		prezentă	absentă
EHIP II	3,861	3,861 x 1	3,861 x 0
Vacuum extracție	2,377	2,377 x1	2,377 x0
Infecții ale SNC postnatale	4,311	4,311 x 1	4,311 x 0
Constanta matematică (β_0)	-13,31		

$$y = -13,31 + (3,861 \cdot 1) + (4,311 \cdot 1) + (2,377 \cdot 1) = -2,761, \text{ corespunzător}$$

$$P = \frac{2,72^{2,761}}{1 + 2,72^{2,761}} = 0,94 \text{ sau } 94\%$$

Substituind valoarea coeficienților logistici de regresie în formulele modelului matematic, a fost estimată probabilitatea riscului de dezvoltare a maladiei la pacientul în cauză, risc care s-a încadrat în limitele intervalului de încredere egal cu 94%.

2. Copil L.G., 2,4 ani, cu diagnosticul de epilepsie simptomatică (structurală), accese frecvente, polimor-

fe, zilnice, medicamentos rezistente. Din anamneză se știe că sarcina și nașterea au decurs fără particularități, dezvoltarea neuropsihică și motorie corespunzând vârstei. La vârsta de 1 an, copilul a căzut, suferind un traumatism cranio-cerebral, fiind diagnosticat și cu un hematoma intracerebral, care ulterior s-a complicat cu o meningoencefalită secundară. (Tabelul VII)

Tabelul VII. Factorii de prognostic ai riscului de dezvoltare a epilepsiei la bolnavul L.G.

Predictori	Coeficientul regresiei logistice (β_i)	Expunerea la acțiunea factorului de risc	
		prezentă	absentă
Infecții ale SNC postnatale	4,311	4,311 x 1	4,311 x 0
Traumatism cranio-cerebral	3,505	3,505 x1	3,505 x0
Constanta matematică (β_0)	-13,31		

$$y = -13,31 + (4,311 \cdot 1) + (3,505 \cdot 1) = -5,494, \text{ corespunzător}$$

$$P = \frac{2,72^{5,494}}{1 + 2,72^{5,494}} = 0,99 \text{ sau } 99\%$$

Substituind valoarea coeficienților logistici de regresie în formulele modelului matematic, a fost estimată probabilitatea riscului de dezvoltare a maladiei la pacientul în cauză, risc care s-a încadrat în limitele intervalului de încredere egal cu 99%.

Concluzii:

1. Modelele predictive elaborate pot fi aplicate în practica medicală cu scop de reducere a riscului de dezvoltare a epilepsiei prin evaluarea foarte atentă a acestor copii, în special în cazul prezenței factorilor predictivi și la asocierea unor fenomene paroxistice fruste, care trebuie să fie diferențiate de convulsii.
2. Metodele matematice prezentate permit nu doar stabilirea factorilor predictorii cu rol de prognostic, dar au și o aplicabilitate practică prin prognozarea individualizată a probabilității de dezvoltare a maladiei și pentru elaborarea măsurilor eficiente de profilaxie primară și secundară.

*
* *

Introduction:

Epilepsy is a disorder of the central nervous system which has a considerable impact on the public health,

common in people of any age, gender and geographic location. According to some data, about 50 million

people worldwide have epilepsy. [1]

To reduce the likelihood of developing epilepsy it is suggested to determine mathematical methods for determining a number of factors involved in development of disease and further development of effective prevention measures. Developed predictive models can be applied in medical practice, and children with a large number of factors require particular monitoring. [2] Also, they can be used in the early assessment of resistance to treatment, to further optimize the therapeutic management.[3]

To achieve the goal and objectives of the proposed research we have chosen the methodological protocol that conducts an analytical case-control study that included 108 children with epilepsy aged between 1-36 months (mean age 18.5 ± 1.2 months). Children presented different types of seizures, hospitalized in Neurology unit of Mother and Child Health Care Hospital. The standard method of interviewing the mother and the child made it possible to extract predisposing factors for developing epilepsy and information transfer was carried out in medical documentation. To elucidate factors involved in the clinical manifestation of epilepsy, it was investigated existence of cases of epilepsy in a family, factors that could act prenatal, perinatal and postnatal care etc.. During the analyses there were compared various factors and conditions with the attributable risk assessment (RA) and risk probabilities (RP) with their subsequent ranking. The control group included 108 children without seizures "healthy children" (mean age 16.4 ± 1.4 months). The study of genetic medical history plays an important role in the examination of children with epilepsy. Some data suggested by the Turkish researchers (Cansu Ali et al.) indicates an increased risk of developing epilepsy at patients with sick relatives (4.75 times higher compared to the control group).

Table I. Epileptic seizures to other family members of patients in I and II study group

Criterion	Relatives	I Group		II Group		P
		Abs.	P±ES	Abs.	P±ES	
Epileptic seizures at the patient's relatives	Mother	4	3,7±1,82	-	-	>0,05
	Father	3	2,8±1,59	-	-	>0,05
	Brothers and sisters	2	1,9±1,31	-	-	>0,05
	Other relatives	8	7,4±2,52	3	2,8±1,59	>0,05
	None	91	84,3±3,5	115	96,3±1,82	<0,01

In I group of study family history of epilepsy were found in 17 cases ($15,7 \pm 2,5\%$) and convulsive seizures

in the control group were present only in 3 cases ($2,8 \pm 1,59\%$), $p < 0,01$. From the presented data, the history of epilepsy increase 6.54 times the risk of developing the disease (95% CI, 1.9930 - 26.5436, RA = 84.7%) compared with the control group .

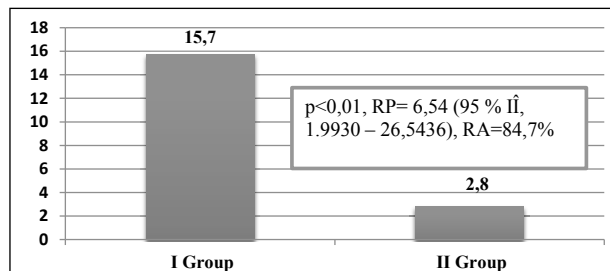


Fig. 1. Positive heredocollateral antecedents (%)

Another important factor that would be involved in developing epilepsy are febrile seizures, preceding afebrile seizures. In I group were noted 19 cases ($17,6 \pm 3,5\%$) of febrile convulsions (especially complex febrile seizures), but in the control group - only 2 cases ($1,86 \pm 1,31\%$), $p < 0,001$.

Febrile seizures may increase the risk of developing the disease by 11.31 times (95% CI, 2.5652 - 49.9060), RA = 91.2%.

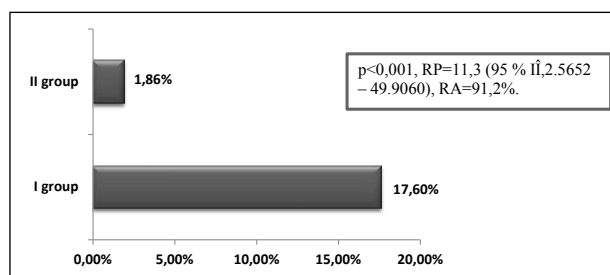


Fig. 2. The presence of febrile seizures in the children anamnesis from I and II group (%)

Our data are similar to the results obtained by Cansu et al., which showed a 8.5 times higher risk of developing epilepsy in children who had febrile seizures.

A special role in assessing the factors involved in the occurrence of epilepsy was recovered by the perinatal anamnesis study. So the number of the the child pregnancy was one of the studied factors . [4]

From our data, 59 children came from the first pregnancy ($54,6 \pm 4,8\%$). Children born from the second pregnancy were present in $35,5 \pm 4,6\%$ ($t = 7,7, p < 0,05$), and the rest - 11 children ($10,2 \pm 2,9\%$, $t = 3,5, p > 0,001$) were born from the third pregnancy. In the control group there were 49 children (45.3%) born from the first pregnancy ($t = 11,4, p < 0,05$). From the second pregnancy came 40 children (37.1%). The rest - 19 children (17.6%) - were from the III or another pregnancy.

Another important aspect is evolution of pregnancy, because some diseases suffered by mother during this period can serve as factors for development of diseases in children, including epilepsy. We focused on such factors like infections suffered by mother, pre-eclampsia, eclampsia, arterial hypertension, vaginal bleeding etc. Data were obtained from perinatal documentation of mothers of children in the group I of study.

Hypertension during pregnancy was recognized in 22 mothers ($20.4 \pm 3.88\%$) in the study group and the control group - in 2 cases ($1.9 \pm 1.30\%$), $p < 0.001$. Vaginal bleeding were noted in the study group in 28 mothers (25.9 ± 4.22) and in the control group were determined in 8 patients ($7.4 \pm 2.52\%$) < 0.001 . Thus, hypertension could increase by 13.56 times the possibility of clinical manifestation of epilepsy in children born from these mothers (95% CI, 3.1011-9.2773), RA = 92.6% and vaginal bleeding could increase by 4.38 times the possibility of developing epilepsy (95% CI, 1.8907-10.1235), R = 77.2%.

Table II. **Pregnancy evolution at mothers of children from I and II groups (abs,%)**

	I Group		II Group		P
	Nr. abs.	P±ES%	Nr. abs.	P±ES%	
<i>Without particularities</i>	36	33,3±4,54	75	69,4±4,43	<0,001
<i>High blood pressure</i>	22	20,4±3,88	2	1,9±1,30	<0,001
<i>Vaginal haemorrhage</i>	28	25,9±4,22	8	7,4±2,52	<0,001
<i>Others</i>	22	20,4±3,88	23	21,3±3,94	>0,05

The data evaluated in the group of study, "per vias naturales" were born 88 children ($81,4 \pm 3,7\%$) and the rest - 20 children ($18,5 \pm 3,7\%$) were born by caesarean section, including 15 ($13,9 \pm 3,33\%$) - by emergency caesarean section. In the control group per vias naturales" were born 103 children ($95,4 \pm 2,02\%$), $p > 0,05$. By emergency caesarean section were born three children ($2,8 \pm 1,58\%$), $p > 0,05$. In children who were born by the natural way, forceps were used in three cases ($2,7 \pm 1,5\%$), and the assistance of birth by vacuum was performed in 22 cases ($20,4 \pm 3,88\%$). In the control group using of forceps during birth was in 1 case ($0,9 \pm 0,9\%$), $p > 0,05$. Vacuum aspiration has been mentioned in 5 cases ($4,6 \pm 2,02\%$), $p > 0,05$. Cephalic presentation at birth was reported in 79 children ($73,1 \pm 4,25\%$) in the study group and in the control group was present in 93 cases ($86,1 \pm 3,33\%$), $p < 0,05$. Pelvic presentation was reported in 7 children

($6,5 \pm 2,37\%$) in the study group and in the control group was recognized in 2 children ($1,9 \pm 1,3\%$) and facial presentation was described in 1 child ($0,9 \pm 0,9\%$), $p < 0,05$.

Table III. **Birth evolution to children in I and II groups**

	I Group		II Group		P
	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	
„Per vias naturalis”	88	81,5±3,74	103	95,4±2,02	>0,05
By planned caesarean intervention	5	4,6±2,02	2	1,9±1,30	>0,05
By emergency caesarean intervention	15	13,9±3,33	3	2,8±1,58	<0,05
Forceps birth	3	2,8±1,59	1	0,9±0,92	>0,05
Using the vacuum cleaner at birth	22	20,4±3,88	5	4,6±2,02	<0,05
Cephalic presentation	79	73,1±4,27	93	86,1±3,33	<0,05
Breech presentation	7	6,5±2,37	2	1,9±1,30	<0,05
Facial presentation	2	1,9±1,31	1	0,9±0,92	>0,05

Another important factor was studied of gestational age. It is essential for neuromotor development of the child, and could be a factor that would increase the risk of developing epilepsy. [4] Analyzing data obtained from laboratory cards, we determined that in the study group at the term over <37 weeks were born 18 children (16.6%) and in the control group in the same gestational age were born 5 children ($4.6 \pm 2.02\%$), $p < 0.01$. At 37-40 weeks were born 87 children (80.5%) in the study group and 100 children ($93.5 \pm 2.37\%$) were born in the same period in controls, $p < 0,05$. Over 40 weeks of gestation were born 3 children (2.8%) in the study group and one baby ($0,9 \pm 0,9\%$) in the control group, $p > 0,01$. Thus, a gestational age <37 weeks increase by 4.12 times the risk of developing epilepsy (95% CI, 1.4703 - 11.5450), R = 75.7%.

Additionally, other parameters were analyzed such as the child's weight and head circumference at birth. Analyzing the data of our study, 68 children ($63,0 \pm 4,6\%$, $t = 13,5$, $p > 0,05$) had the weight that varied between 2500-3500 gr. In 23 cases ($21,3 \pm 3,9$, $t = 5,4$, $p < 0,05$) the weight ranged between 3500-4000 grams. With less weight, ranging between 1,500 and 2,500 grams, were born 12 children ($11,1 \pm 3,0$, $t = 3,7$, $p < 0,01$) and less than 1.250 gr had only one child ($0,9 \pm 0,9\%$, $x^2 = 1,0$ gl. = 1 $p > 0,05$). A birth weight over 4 kg was encountered in 4 children ($3,7 \pm 1,8\%$, $t = 2,0$, $p > 0,05$).

Another important studied factor was perinatal hypoxic-ischemic stroke. In clinical cases it is described as an important element that can contribute to a further

development of the epileptogenic brain . The diagnosis of hypoxia was established in presents of at least three of the following criteria: fetal bradycardia, fetal meconium, Apgar score <5 in the first 5 minutes, acidaemia, convulsions within 24 hours after birth, necessity of immediate resuscitation. Hypoxic- ischemic damage was divided into 3 degrees after Sarnat and Sarnat: I, II, III.

Thus, analyzing the data, I degree of hypoxic-ischemic encephalopathy was evaluated in 8 children (7.41 ± 2.52%), II degree of hypoxic-ischemic encephalopathy in 23 children (21.3 ± 3.93%), III degree of hypoxic-ischemic encephalopathy - in 10 children (9.26 ± 2.79%) (x2= 10.43 gl.=1).

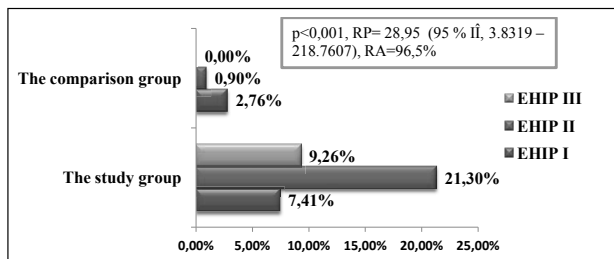


Fig. 3. EHIP frequency in the study and control groups

In the postnatal period were assessed two factors involved in the development of epileptic seizures: cranio-cerebral trauma and CNS infections (meningitis, encephalitis). In the first group of study 28 children (25.9%) suffered injuries by falling from a height (from wheelchairs, from bed, etc.). In 7 cases (6.49%, p <0.01) they were consulted by a neurosurgeon who put a diagnosis of head trauma. In group II parents confirm similar accidents in 8 cases, including 2 documented cases (1.86%). For comparison were analyzed only substantiated cases by neurosurgeon. Thus, the results confirm that cranio-cerebral trauma may increase by 3.67 times (95% CI, 9.7454 - 18.1022), RA = 72.8%, the risk for developing epilepsy

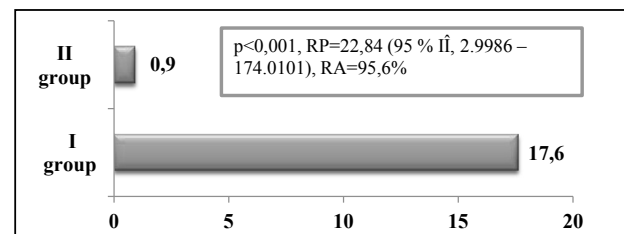


Fig. 4. Frequency of CNS postnatal infections in the researched groups (%)

Table IV. . Patternul precondițiilor și a factorilor cu rol în dezvoltarea epilepsiei la copiii de vârstă mică

Nr	Preconditions and factors	L1 n1=108	L0 n0 =108	RP	95 % Îĭ	RA%
1.	EHIP gr.II	23	1	28.95	3.8317–218.7609	96.5
2.	CNS postnatally infections	19	1	22.84	2.9986 – 174.0101	95.6
3.	The course of pregnancy with arterial hypertension	22	2	13.56	3.1011 – 9.2773	92.6
4.	Febrile convulsions in the anamnesis	19	2	11.31	2.5652 – 49.9060	91.2
5.	Weight at birth 1501 - 2500	12	2	6.63	1.4457 – 30.3587	84.9
6.	Positive heredocolateral anamnesis	17	3	6.54	1.9930 – 26.5436	84.7
7.	The birth evolution by urgent caesarean section	15	3	5.65	1.5843 – 20.1145	82.3
8.	Using the vacuum cleaner at birth	22	5	5.27	1.9148 – 14.5031	81.0
9.	The course of pregnancy with vaginal haemorrhage	28	8	4.38	1.8907 – 10.1235	77.2
10.	Cerebral hemorrhages at birth Gestational age < 37 weeks	4 18	1 5	4.12 4.12	0.4524 – 37.4361 1.4703 – 11.5450	75.7 75.7
11.	Cranio-cerebral trauma	7	2	3.67	9.7454 – 18.1022	72.8
12.	Gestational age > 41 weeks forceps	3 3	1 1	3.06 3.06	0.3130 – 298640 0.3130 – 29.8640	67.3 67.3
13.	EHIP gr.I	8	3	2.80	0.7223 – 10.8538	64.3
14.	The birth evolution by planned cesarean	5	2	2.57	0.4882 – 13.5600	61.1
15.	Maternal age 18-35	98	88	2.23	0.9890 – 5.0160	55.2
16.	Children born to first pregnancy	59	49	1.45	0.8485 – 2.4743	31.0
17.	Weight at birth 2501 - 3500	68	63	1.20	0,7029 – 2.0977	17.4
18.	Apgar score 6 – 7p	38	37	1.04	0.5949 – 1.8242	insignificant
19.	The course of pregnancy with other pathologies	22	23	0.95	0.4902 – 1.8235	
20.	Children born at second pregnancy	38	40	0.92	0.5296 – 1.6083	
21.	Babies born to the third pregnancy and>	11	19	0.53	0.2396 – 1.1779	
22.	Weight at birth 3501 - 4000	23	38	0.49	0.2717 – 0.9144	

Referring to SNC infections after birth, we determined that meningoencephalitis were diagnosed in 19 children ($17.6 \pm 3.66\%$), many of them occurring as a result of intracerebral hematoma - 11 children (10.1%). Meningoencephalitis arising from other causes were found in 9 children (8.34%). In II group study has reported only one case of meningitis (0.9%, $p < 0.001$). Thus, CNS infections would increase the risk of developing epilepsy for 22.84 times (95% CI, 2.9986 - 174.0101), $R = 95.6\%$.

One of the problems of contemporary medicine is prevention and early diagnosis of diseases. Usually, addressing at doctors occurs when pathogenic mechanism of the disease is already installed and the clinical course of the disease is progressing, with further development of drug resistance. In this case, some methods for determination the risk of developing epilepsy may help prevent the development of disease. To performed this task we can use predictive models to estimate the risk of developing epilepsy in children[5].

Predictive models to estimate the risk of developing epilepsy in children

Mathematical modeling is a new research direction in healthcare. This opens up new horizons for optimizing the management of these children, especially for evolution of disease.

So far a methodology to develop predictive models for prognostication of development and the nature of epilepsy in small children has not been developed. [5]

The prognosis of the disease requires, first, establishing the interrelation of the contributing factors to the increase or reduction in cours of the disease. Their quantitative interdependence results began to

Table V. Prognostic factors of risk for developing epilepsy in infants

Predictors	Logistic regression coefficient (β_i)	Exposure of the risk factor	
		present	absence
EHIP II	3,861	$3,861 \times 1$	$3,861 \times 0$
CNS postnatal infections	4,311	$4,311 \times 1$	$4,311 \times 0$
Urgent caesarean intervention	1,909	$-1,909 \times 1$	$-1,909 \times 0$
Vacuum extraction	2,377	$2,377 \times 1$	$2,377 \times 0$
Craniocerebral trauma	3,505	$3,505 \times 1$	$3,505 \times 0$
Mathematical constant (β_0)	-13,31		

predict the risk of developing epilepsy. Thus it was obtained integrative probability risk of developing the disease, according to the association of a number of factors - predictors.

Using multiple logistic regression, step by step, was performed interrelations of a number of factors: hereditary predisposition, changes in perinatal period (including childbirth), the presence of CNS infections and head injuries in the postnatal period. For each indicator was determined prediction ratio of probability in confidence interval (95%).

Due to this method of mathematical analysis were selected only statistically significant factors. The results demonstrate a strong association of both perinatal and postnatal factors for development of epileptic seizures in children. Thus, the presence of a combination of factors : hypoxic-ischemic stroke, urgent caesarean intervention, vacuum extraction and some postnatal factors: infections of the CNS in postnatal period, with a coefficients of logistic regression: 3.861, 1.909, 2.377, 4.311, 3.505, denots a close link between these factors. Exemplify concrete cases for estimation methodology of risk for developing the disease, using a mathematical model.

Examples:

1. C.N. Girl, 2 years and 3 months with clinical diagnosis: cryptogenic epilepsy (unidentified), polymorphic daily resistant to treatment seizures. In history it has been established that the child was born by vacuum extraction at birth - EHIP II, after being diagnosed with periventricular hemorrhage, complicated by meningitis postnatal period Substituting logit regression coefficients value formulas in mathematical model was estimated probability of the risk

Table VI. Prognostic factors of risk of development of epilepsy in the patient C.N.

Predictors	Logistic regression coefficient (β_i)	Exposure of the risk factor	
		present	absence
EHIP II	3,861	$3,861 \times 1$	$3,861 \times 0$
Vacuum extraction	2,377	$2,377 \times 1$	$2,377 \times 0$
CNS postnatal infections	4,311	$4,311 \times 1$	$4,311 \times 0$
Mathematical constant (β_0)	-13,31		

$$y = -13,31 + (3,861 \cdot 1) + (4,311 \cdot 1) + (2,377 \cdot 1) = -2,761,$$

corresponding

$$P = \frac{2,72^{2,761}}{1 + 2,72^{2,761}} = 0,94 \text{ or } 94\%$$

for developing disease in the patient, risk was in 94%.

2. Child L.G., 2.4 years with symptomatic epilepsy (structural), polymorphic daily drug resistant seizures. From history we know that pregnancy and birth went without peculiarities, neuropsychiatric and motor development was normal. At the age of 1 year,

Tabe VII. **Prognostic factors of risk of development of epilepsy in the patient L.G**

Predictors	Logistic regression coefficient (βi)	Exposure of the risk factor	
		present	absence
CNS postnatal infections	4,311	4,311 x 1	4,311 x 0
Cranio-cerebral trauma	3,505	3,505 x1	3,505 x 0
Mathematical constant (β0)	-13,31		

$$y = -13,31 + (4,311 \cdot 1) + (3,505 \cdot 1) = -5,494,$$

corresponding

$$P = \frac{2,72^{5,494}}{1 + 2,72^{5,494}} = 0,99 \text{ or } 99\%$$

he fell, suffering a brain injury, has been diagnosed with intracerebral hematoma, which was subsequently complicated by a secondary meningoencephalitis.

Substituting value of logistic regression coefficients in mathematical formulas was estimated probability of the risk for developing disease in the patient and risk was within the limits of the confidence interval equal to 99%.

Conclusion:

1. Developed predictive models can be applied in clinical practice for reducing the risk of developing epilepsy through careful evaluation of these children, especially in the presence of predictive factors and subtle paroxysmal phenomena, which must be distinguished from seizures.
2. Presented mathematical methods not only perform determination of the prognostic prediction factors, but also have a practical application through individualized risk for developing of disease and develop of effective measures for primary and secondary prevention.

*
* *

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51(4):676-685.
2. Stefanescu RA, et al. Computational models of epilepsy. *Seizure: European Journal of Epilepsy*(2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2012.08.012>
3. Destexhe A. Spike-and-wave oscillations. *Scholarpedia* 2007; 2(2):1402. 91 Bibliography [11] Pollen DA. Intracellular studies of cortical neurons during thalamic induced wave and spike. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1964; 17(4):398-404.
4. Tan J.H. Wilder-Smith E., Lim E.C., Ong B.K. Frequency of provocative factors in epileptic patients admitted for seizures: a prospective study in Singapore. In: *Seizure*, 2005, vol. 14, p. 464-469.
5. Gururaj A., Sztrihá L., Hertecant J., Eapen V. Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. In: *Journal of Psychosomatic Reser.*, 2006, vol.61, p.343-350.