

# MEDICAȚIA ANTIEPILEPTICĂ ÎMBUNĂTĂȚEȘTE SUCCESUL ȘCOLAR LA COPIII CU DESCĂRCĂRI EPILEPTIFORME FOCALĂ FĂRĂ CRIZE EPILEPTICE

Marija Knežević-Pogančev<sup>1</sup>

## REZUMAT

---

**Obiective:** Scopul acestei lucrări este să arate că suprimarea descărcărilor epileptiforme focale îmbunătățește succesul școlar la copiii care nu au crize epileptice, dar au descărcări epileptiforme focale și rezultate slabe la școală.

**Organizarea studiului:** În studiul proiectat, care a durat 16 ani, din 1993 până în 2009, au fost urmăriți 30 de copii care aveau rezultate slabe la învățatură și sufereau de descărcări epileptiforme focale, fără crize epileptice.

Electroencefalogrammele, testele psihologice și chestionarele comportamentale au fost efectuate la debut și la fiecare 12 luni în perioada de follow-up. Timp de un an, copiii au fost observați fără a li se administra preparate antiepileptice, apoi au fost urmăriți în timp ce primeau tratament cu medicamente (valproat 20 mg/kg/zi, carbamazepină 20 mg/kg/zi, sau lamotrigină 5-8 mg/kg/zi) timp de 12 luni până la cinci ani.

**Ipoteza primară** care trebuia verificată a fost că succesul școlar al copiilor se va îmbunătăți ca urmare a suprimării descărcărilor epileptiforme focale prin folosirea preparatelor antiepileptice.

**Rezultate:** Rata globală a succesului școlar s-a îmbunătățit doar la pacienții care au prezentat o normalizare semnificativă a electroencefalogrammei pe perioada administrării medicamentelor antiepileptice.

**Concluzii:** Datele noastre arată că suprimarea descărcărilor epileptiforme focale la copiii fără crize epileptice le îmbunătățește succesul școlar.

**Cuvinte cheie:** copii, succes școlar, descărcări epileptiforme focale, medicație antiepileptică.

## INTRODUCERE

Studii anterioare au sugerat că disfuncțiile cognitive și problemele de comportament (PC) sunt obișnuite la copiii cu epilepsie și sunt legate de tipul de epilepsie, tipul de medicație, de tulburarea neurologică aferentă, mediul familial, comportamentele părinților, profesorilor și prietenilor de la școală (1,2,3,4). Vârfurile epilep-

tiforme focale (rolandice) sunt descrise în cazul a până la 5,7% dintre copiii fără crize epileptice clare (CE). În perspectivă, s-a descoperit că incidența descărcărilor epileptice (DE) la copiii pacienți ai cabinetelor psihiatrice a crescut de trei până la cinci ori față de ceea ce era de așteptat conform studiilor epidemiologice (5). La copiii cu o primă CE recunoscută, în cele șase luni dinaintea primei CE recunoscute (32,1%) se manifestă probleme cognitive și de comportament mai mari decât erau de așteptat (comparativ cu frații lor sănătoși). Se pare că aceste probleme există dinaintea declanșării CE la copiii cu un coeficient de inteligență (QI) normal, și la care nu există vreo stare patologică care să o însoțească sub forma tulburării hiperkinetice cu deficit de atenție (Sindromul ADHD) (6). DE interictale, sau DE sub – clinice, apar la până la 80% din pacienții cu epilepsie continuă (ongoing epilepsy?), deși este posibil ca ele să nu fie evidențiate în fiecare EEG (7). Acest

---

<sup>1</sup> Institutul pentru Îngrijirea Sănătății Copiilor și Tinerilor din Voivodina

Adresă corespondență:  
Knežević-Pogančev Marija  
Novi Sad, Hajduk Veljkova 10, 21000, Novi Sad, Serbia  
mkp.marija@gmail.com

<sup>1</sup> Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina

Correspondence address:  
Novi Sad, Hajduk Veljkova 10, 21000, Novi Sad, Serbia  
mkp.marija@gmail.com

fapt ne duce la întrebarea dacă nu cumva felul în care ne tratăm pacienții cu epilepsie este greșit atunci când obiectivul este doar să suprimăm CE evidente din punct de vedere clinic. De asemenea, ne întrebăm care este natura mecanismului care ar putea să fie legat atât de CE cât și de tulburările comportamentale. Aicardi propune ca tulburările cognitive trecătoare (TCI = Transient Cognitive Impairment) cauzate de DE ar putea reprezenta acest mecanism. În sprijinul acestei ipoteze se pot aduce dovezi empirice; DE care nu sunt însoțite de CE observabile la examenul clinic pot avea ca rezultat episoade scurte de tulburări cognitive și o funcționare psihosocială redusă (7). Este nesigur dacă aceste DE sunt cu adevărat sub-clinice, sau sunt cauza unor scurte subminări ale conștiinței. Singurul mod de a determina dacă DE sunt cauza problemelor cognitive și a PC la copiii fără crize de epilepsie este să se afle dacă atunci când DE sunt suprimate, problemele cognitive și PC se reduc iar succesul școlar crește.

## SCOP

Am intenționat să testăm dacă DE la copiii fără CE sunt cauza rezultatelor slabe la școală prin efectuarea unui studiu follow-up, transversal (crossover) pentru a examina dacă suprimarea DE poate îmbunătăți performanțele școlare, îmbunătățind funcțiile cognitive și comportarea copiilor cu DE fără CE.

## METODE

Pentru studiul prospectiv, care a durat de la 01.01.1993 la 31.12.2009, grupul de studiu a inclus

32 de copii cu DE, fără CE și fără să fie sub vreun tratament medicamentos fie antiepileptic, fie de alt fel. Participanții au fost 16 băieți și 14 fete cu o vârstă medie de nouă ani și trei luni (în intervalul de vârstă 8 – 15 ani), recrutați după prima EEG efectuată la Institutul pentru Îngrijirea Sănătății Copiilor și Tinerilor din Voivodina. Toți copiii fuseseră trimiși la secția EEG de către medicul lor pediatru și/sau de psiholog datorită PC sau rezultatelor școlare slabe. Au fost incluși doar copiii cu rezultate școlare consecutiv slabe, conform criteriilor de includere.

La pacienții copii, descărcările epileptiforme benigne (DEB) din regiunea rolandică coexistă cu epilepsia intractabilă în funcție de localizare, datorată sclerozei hipocampale (8). Pentru a evita efectele sale, în studiul nostru au fost incluși doar copii cu imagini radiomagnetice normale ale sistemului nervos central (IRM SNC). Electroencefalogrammele, testele psihologice și Grilele de evaluare comportamentală au fost efectuate în timpul debutului și la fiecare perioadă de follow up de 12 luni. Copiii au fost urmăriți fără a li se administra medicație antiepileptică (MAE) timp de un an, și cu MAE (carbamazepin-CBZ, acid valproic -AVP sau lamotrigină-LTG) timp de 12 luni.

În timpul primului an, un băiat a fost exclus din grupul studiat datorită apariției CE. În timpul celui de-al treilea an, un alt băiat a fost exclus la decizia părinților. CBZ a fost administrat copiilor cu DE unilaterale clare iar AVP a fost administrat copiilor cu DE bilaterale, care prezentau o tendință spre generalizare în timpul somnului. Ambele medicamente (CBZ și AVP) au fost administrate în două doze zilnice, 20 mg/kg/zi.

**Tabelul 1.** Criterii de includere/excludere

<b>Criterii de includere</b>	<b>Criterii de excludere</b>
vârsta: 8 -15 ani	deteriorarea creierului
greutatea corporală / înălțime p. 50	boli de metabolism și/sau genetice
Rezultate școlare slabe / nota mediană <4	Probleme de comportament
DE focale	Sindrom ADHD
Fără CE observabile	Sindrom X fragil
Fără MAE	Date pozitive referitoare la existența epilepsiei în familie
Fără alte boli și /sau medicație	A schimbat profesorul în timpul monitorizării
IQ 90-100	CE în timpul monitorizării
Grile de Evaluare Corner: sub-componenta „probleme de învățare” pozitivă	Grile de Evaluare Corner: pozitive la una sau mai multe sub-componente, exceptând „problemele de învățare”.
	Rezultate școlare “excelente”

La copiii fără vreo îmbunătățire a performanțelor școlare și cu DE persistente după un an, MAE a fost înlocuită cu LTG (5-8 mg/kg/zi, în două doze pe zi).

A fost folosită doar monoterapia.

La debut, s-a analizat istoricul, s-au făcut examene fizice și neurologice, EEG, teste biologice standard și teste de inteligență (Scala de inteligență Wechsler pentru copii, WISC-III). Grilele de evaluare a comportamentului au fost completate de către părinți și profesori. Copiii au fost evaluați la sfârșitul fiecărei faze de tratament (12 luni, 24 de luni și 36 de luni), înregistrându-se următoarele date: rezultatele examenului fizic, nivelul medicamentelor antiepileptice în sânge, EEG, testele psihologice, grilele de evaluare a comportamentului pentru părinți și profesori și documentația efectelor adverse.

Monitorizarea EEG a fost efectuată timp de 30 de minute, utilizând un sistem de înregistrare digital, Oxford Medical, cu 12 canale. Toți copiii au avut înregistrări somn – veghe în intervalul de 30 de minute al înregistrării după privarea parțială de somn. Înregistrările EEG au fost analizate vizual. EEG au fost analizate de autoarea acestei lucrări și descrise în conformitate cu regulile standard.

EEG au fost analizate după prima vizită și apoi la fiecare șase luni, în funcție de follow-up. Trăsăturile EEG ale DE au fost marcate de vârfuri frecvente și descărcări de unde în regiunea centro-temporală, iar câmpul electric al descărcărilor epileptiforme nu a fost distribuit pe o arie largă; ele apar în mod obișnuit în salve, de cele mai multe ori unilaterale, care nu sunt blocate de mișcări de activare sau de deschidere a ochilor și sunt activate în timpul etapelor primului somn. Un traseu continuu de unde epileptiforme va fi considerat ca o singură DE dacă nu este întreruptă de activitatea normală cu durata mai mare de o secundă.

Descărcările au fost cuantificate prin „frecvența descărcărilor” (număr pe minut) și „timpul de descărcare” (durata în secunde pe oră). Durata minimă alocată unei singure DE a fost de o secundă.

Comportamentul a fost evaluat cu Grilele de Evaluare Connors (CRS) pentru părinți și profesori. Grilele CRS sunt măsurători derivate analitic pentru evaluarea problemelor de comportament la copii. Grila de evaluare pentru părinți constă din 93 de întrebări iar cea pentru profesori din 39 de întrebări. Scorurile brute sunt traduse în scoruri t. Scorurile t au media 50 și deviația standard de 10. Scorurile mai mari denotă PC mai serioase (9). Grila de evaluare pentru părinți are 8 subcomponente numite astfel: I-antisocial, II-

anxios, III-tulburare de comportament, IV-imatur, V- probleme de învățare, VI-obsesiv/compulsiv, VII- psihosomatic, and VIII-neliniștit/dezorganizat.

Grila de evaluare pentru profesori are 6 subcomponente denumite I-anxios/pasiv, II-asocial, III- probleme de comportament, IV-visător, V- emoțional/toleranță, și VI-hiperactivitate. Formularele de evaluare au fost completate de aceeași persoană în toate situațiile. Au fost incluși doar copiii cu probleme de învățare și rezultate slabe.

Rezultatele școlare au fost descrise astfel: „excelent” cu nota medie 4,5 – 5,0, „foarte bine” cu nota medie 4,0 – 4,5, „bine” cu nota medie 3-4, „slab” cu nota medie 2-3, și „insuficient” cu nota medie mai mică decât 2.

Ipoteza primară testată a fost aceea că grilele de comportament în general și rezultatele școlare se vor îmbunătăți la copiii cu DE în perioada MAE.

În studiul nostru transversal pacienții au acționat ca proprii lor martori. Schimbările în evaluarea globală a succesului școlar au fost analizate printr-o analiză multivariată a varianței (MANOVA) între aceiași copii, la diferite perioade ale studiului. Pentru a identifica cea mai relevantă sub-componentă, s-a folosit un test univariat. O valoare  $p < 0,05$  a fost considerată ca semnificativă. Toate testele statistice au fost de tip bilateral (two – tailed). Analiza s-a făcut prin intenția de a trata.

## REZULTATE

Toți copiii au avut DE la debut, 29 (80,5%) au avut descărcări unilaterale și 1 (19,5%) a avut descărcări bilaterale cu o intenție de generalizare secundară.

La toți cei 30 de participanți care au fost urmăriți, nu s-a constatat vreo îmbunătățire a rezultatelor școlare și comportamentului (CRS) în timpul primului an fără introducerea MAE, conform tratamentului non – farmacologic și educației psihomotoare. Toți cei 30 de copii au avut DE persistente după perioada de follow-up de un an fără MAE.

Douăzeci de participanți au primit CBZ iar zece au primit AVP.

La momentul follow-up de 24 de luni, doisprezece copii (40%) au avut o frecvență redusă, doisprezece (40%) au avut o durată redusă, zece (33,3%) au avut o frecvență redusă și o durată redusă a FRED, în timp ce zece (33,3%) nu au avut nici o schimbare a DE și șase (20%) nu au avut nici o DE. Șase copii (20%), toți fără DE, au avut o îmbunătățire clară a rezultatelor

școlare, mărind scorul notelor pentru 0,67 (intervalul 0,2 – 1,2). Diferența dintre frecvența și/sau durata DE persistente, separat pentru CBZ și AVP, nu a fost semnificativă ( $X^2 = 2,5$ ;  $df = 1$ , nesemnificativă (NS)). Nu a existat o diferență între evaluarea globală a comportamentului (combinând grilele CRS pentru părinți și pentru profesori) atunci când s-au comparat CBZ și AVP pentru grupul total al pacienților. (MANOVA:  $F = 0.78$ ;  $df = 14$ ; NS).

O îmbunătățire semnificativă în evaluarea globală a comportamentului copiilor fără DE ( $P < 0,05$ ) s-a găsit la subcomponenta V – probleme de învățare.

Copiiilor, ai căror părinți nu au fost mulțumiți de rezultatele școlare obținute, li s-a schimbat medicația, și au primit LTG (18 copii cu DE unilaterale și 6 cu DE bilaterale).

Copiii cu o îmbunătățire a succesului școlar, fără DE (6), au continuat cu CBZ. Toți au fost monitorizați în următoarele 12 luni.

După o perioadă de urmărire de 36 de luni, 23 (76,7%) de copii cu DE unilaterale (din care 6 primeau CBZ și 17 LTG) nu au avut nici o DE. Șase copii (20%) cu DE bilaterale precum și unul (3,3%) cu DE unilaterale, încă le mai aveau fiind tratați cu LTG. Copiii cu DE unilaterale și cu medicație LTG aveau o probabilitate mai mare să prezinte îmbunătățiri ale succesului școlar (pentru 0,57 nota medie mărită (intervalul 0,3-0,9)) după ce DE au fost suprimate, decât pacienții cu DE bilaterale (pentru 0,43 nota medie mărită (intervalul 0,2-0,87)). Pacienții tratați cu LTG prezentau o probabilitate mai mare de a avea o îmbunătățire a succesului școlar dacă DE ar fi fost suprimate decât pacienții tratați cu CBZ și AVP (MANOVA:  $F = 2.08$ ;  $df = 14$ ;  $P < 0.001$ ). Nu a existat un alt efect cauzat de alocarea arbitrară. (MANOVA:  $F = 1.11$ ;  $df = 14$ ; NS).

## DISCUȚII

**Tabelul 2.** Caracteristicile pacienților

Caracteristici	Fără AEM		CBZ		AVP		LTG	
	n=30	%	n=24	%	n= 6	%	n= 24	%
Vârsta medie	9 ani		9 ani		9 ani		9 ani	
	3 luni		4 luni		1 lună		9 luni	
Sex (masculin)	16	50,3	14	50	2	40	12	50
DE unilaterale	24	80	20	83.3	0		18	75
DE bilaterale	6	20	4	17.4	6	100	6	25
QI (scor WISC*-R)	94.3		94.6		93.2		95.1	
Îmbunătățirea rezultatelor școlare	0	0	6	25	1	16,6	17	70.8

\* WISC, Wechsler Intelligence Scale for Children.

O cercetare a studiilor asupra rezultatelor școlare slabe care coexistă cu descărcările epileptiforme în observații singulare și rapoarte necontrolate susține ipoteza îmbunătățirii funcției cognitive prin suprimarea descărcărilor cu ajutorul MAE la pacienții cu epilepsie (10, 11, 12).

În studiul nostru, dispariția DE la copiii fără CE a fost asociată cu evaluarea globală a îmbunătățirii succesului școlar. Planul de studiu controlat, cu grile de evaluare a comportamentului standardizate, consemnarea scorurilor succesului școlar prin nota medie și un număr potrivit de pacienți, a evitat capcanele metodologice. Beneficiile farmacoterapiei în tratamentul simptomelor neuropsihice la copiii cu DE dar fără CE rămâne să fie clarificată (13). Rezultatele noastre sunt în concordanță cu alte studii.

Într-un studiu transversal cu dublu orb al unei realități posibile între răspunsurile clinice și modificările cantitative ale activității epileptiforme evidențiate în EEG, s-a arătat că succesul școlar s-a îmbunătățit în timpul MAE.

LTG a provocat o slăbire a intensității crizelor la aproape jumătate dintre pacienții studiați, dar a dus la îmbunătățiri de comportament pentru toți pacienții (14). Relația dintre suprimarea episoadelor cu vărfuri și unde și îmbunătățirea rezultatelor școlare la unii dintre pacienții care au luat CBZ și/sau LTG nu este încă destul de clară. Ea ar putea fi rezultatul unei reduceri a activității epileptiforme, al unui efect direct de ridicare a moralului datorat MAE sau avem de-a face cu o combinație între aceste efecte.

Există, de asemenea, rapoarte că AVP are un efect de îmbunătățire a funcției cognitive, probabil prin reducerea descărcărilor epileptiforme, dar noi nu am dovedit acest efect asupra succesului școlar (15). Ronen a încercat să determine dacă AVP îmbunătățește performanțele cognitive și comportamentul copiilor



cu probleme de comportament și de învățare asociate cu DE electrografice, dar fără crize clinice, într-un studiu randomizat, dublu orb, mono transversal, pe opt participanți cu diferite probleme de învățare și PC (16). Participanții au fost supuși unor testări neuropsihologice sub video EEG și s-au aplicat grile de evaluare a comportamentului pentru părinți și profesori în timpul fiecărei faze a tratamentului. Din punct de vedere clinic, nici unul dintre copii nu a prezentat îmbunătățiri ca urmare a tratamentului cu AVP. În timpul tratamentului cu AVP, la testele formale, copiii erau mai distractibili, aveau o întârziere mărită la timpul de răspuns și prezentau scoruri scăzute la testele de memorie. În plus, părinții raportau scoruri de internalizare mai mari în cadrul Listelor de verificare a comportamentului pentru părinți și profesori (CBCL) pe durata cât copiii luau AVP (16). Datele noastre nu susțin utilizarea AVP la copiii cu DE și rezultate școlare slabe.

În studiul nostru, pacienții cărora li se administra CBZ prezentau o îmbunătățire atunci când DE erau suprimate. Acest lucru se poate datora mai degrabă alegerii de medicamente antiepileptice de prima linie pentru descărcările epileptiforme focale decât unui efect independent (17). Am găsit o îmbunătățire comportamentală semnificativă la grupul care utiliza LTG la pacienții cu DE suprimate. LTG nu pare să afecteze nefavorabil cogniția la pacienții cu epilepsie. Într-un studiu recent, lamotrigina în doze mici a avut un efect pozitiv asupra măsurării timpului de reacție și asupra uneia din cele șase scale de evaluare a dispoziției la voluntarii sănătoși. Totuși, numărul voluntarilor testați a fost mic (18, 19). Mai mult, numeroase studii necontrolate au raportat o îmbunătățire la nivelul comportamentului și funcției cognitive, fără efecte cognitive semnificative din punct de vedere clinic în terapia complementară pentru copiii cu epilepsie (20).

Descărcările epileptiforme pot cauza tulburări psihosociale prin interacțiunea directă cu funcția comportamentală și cognitivă. Odată cu utilizarea testelor cognitive în legătură cu datele furnizate de electroencefalografie, s-au descoperit tulburări cognitive trecătoare (TCI) la până la 50% din pacienții investigați. Rezultatele noastre furnizează dovezi că în special DE pot juca un rol în mecanismele care stau la baza procesului de învățare. Accesele generalizate care durează cel puțin trei secunde pot produce TCI demonstrabile cu mai mare probabilitate, dar ele pot să fie identificate și în timpul DE focale, mai scurte. TCI pot afecta funcția psihosocială de zi cu zi. Este bine stabilit faptul că în

special pacienții copii cu anormalități EEG focale sau cu crize parțiale complexe sunt vulnerabili la tulburări de comportament și psihiatrice (8). Dacă descărcările sunt cauza unor schimbări cognitive de tipul TCI sau a schimbărilor de comportament, ele nu sunt în totalitate nici sub-clinice, nici interictale.

Marston et al. a administrat MAE pentru a reduce descărcările sub-clinice cu scopul de a îmbunătăți funcționarea psihosocială a 10 copii cu TCI (21). La opt dintre copii, funcția psihosocială s-a îmbunătățit împreună cu reducerea DE interictale.

Binnie pleacă de la ipoteza că episoadele TCI pot să influențeze nefavorabil interacțiunile interpersonale și funcționarea socială în situația în care l-ar împiedica pe copil să recepționeze semnale sociale sau emoționale importante în timpul interacțiunilor cu semenii săi, sau dacă copilul suferă întreruperi ale fluxului conversațiilor, fapt care duce la eșecul de a da un răspuns adecvat.

Procentul mare de probleme de atenție găsit cu prilejul acestui studiu susțin indirect ipoteza că TCI pot explica numărul mare de probleme de comportament găsite la copiii cu epilepsie (22). Totuși, limitele studiului lui Marston, au constatat în dimensiunea redusă a eșantionului și măsurarea globală a funcționării psihosociale (21). În opoziție, nu s-a găsit că DE sunt legate de PC la copiii din populația generală (23).

În cercetarea clinică, grilele de evaluare a comportamentului, cum sunt CRS sau Lista Achenbach de Verificare a Comportamentului Copilului, sunt folosite adesea pentru a compara scorurile t din punct de vedere cantitativ, înainte și după intervenție, în locul definirii calitative a ceea ce este un scor normal sau anormal (24, 25). În acest fel se obține un rezultat semnificativ, care poate fi relevant din punct de vedere clinic sau nu, dar această problemă este inerentă tuturor cercetărilor care utilizează scale de comportament la copiii cu probleme ușoare.

Concluzie: Beneficiul MAE pentru copiii fără epilepsie, cu rezultate școlare slabe și cu descărcări epileptice trebuie clarificat. Studiul nostru arată că rezultate școlare slabe pot fi puse în relație cu prezența DE, și dacă este așa, MAE este justificată, având cel mai bun efect asupra performanțelor școlare și a suprimării DE în grupul nostru pe durata folosirii LTG.