

Variabilitatea modelelor clinico-electroencefalografice în encefalopatiile epileptice la copil *

Variability of the clinical and electroencephalography models in epileptic encephalopathy in children *

Cristian Ion Micheu

Rezumat

Lucrarea a urmărit în partea sa generală (așa cum se vede și din cuprinsul anexat) să realizeze o sinteză a datelor cunoscute despre encefalopatiile epileptice (EE) ale copilului, iar în partea de cercetare propriu-zisă să verifice în ce măsură se întâlnesc în patologia internată în Clinica de Neurologie și Psihiatrie Pediatrică din Târgu-Mureș modelele descrise în literatura de specialitate, cât și dacă există particularități. Analiza a inclus aspectele clinice, electroencefalografice (EEG), alături de metodele moderne de investigație (imagistică, biochimie, oftalmologie). Lotul de pacienți urmăriți longitudinal pe parcursul a 10 ani de la data internării a inclus 30 copii, realizând corelații clinico-clinice (comorbidități, aspecte diferite pe parcursul evoluției), clinico-EEG, clinico-imagistice și clinico-terapeutice. S-a insistat asupra importanței diagnosticului precoce și a introducerii imediate a terapiei. Bibliografia include 200 titluri, din care vom prezenta aici o selecție strictă (date de referință și cât mai moderne).

Cuvinte cheie: Encefalopatii Epileptice (EE), aspecte clinice, aspecte EEG, forme evolutive, comorbidități, investigații conexe, răspunsul la terapie.

Summary

This thesis was aimed at the general (as seen and contained attached) to achieve a synthesis of known facts epileptic encephalopathy's (EE) of the child, and the proper research to ascertain whether they meet pathology admitted to the Pediatric Clinic of Neurology and Psychiatry in Tîrgu-Mures models described in the literature, and if there are peculiarities. The analysis included clinical, electroencephalographic (EEG), with modern methods of investigation (imaging, biochemistry, ophthalmology). The group of patients followed longitudinally over 10 years from the date of admission included 30 children, making correlation of clinical-clinical aspects (co morbidities, different aspects during development), clinical- EEG, clinical-imagistic and clinical-therapeutic. Stressing the importance of early diagnosis and immediate therapy introduction. the bibliography includes 200 titles, of which we present here a strict selection (baseline and as modern).

Keywords: Epileptic encephalopathy's (EE) clinical aspects, EEG aspects, evolutionary forms, co morbidities, related investigations, response to therapy.

* Rezumat al tezei de doctorat.

* Summary of thesis.

Medic primar, Neurologie Pediatrică și Psihiatrie Pediatrică, Clinica de Neurologie și Psihiatrie Copii și Adolescenți, Tg.Mureș

MD in Pediatric Neurology and Pediatric Psychiatry, Clinic of Neurology and Psychiatry, Child and Adolescent, Tg. Mures

Introducere

Studiul acestui grup de afecțiuni necesită pe lângă o definire de termeni și o delimitare față de afecțiuni cu care există puncte de convergență, realizate în capitolul 1 al tezei (teză realizată sub conducerea Prof. Dr. Ioan Pascu, Tg. Mureș). **Encefalopatiile epileptice (EE)** reprezintă un grup heterogen de epilepsii și sindroame epileptice, caracteristice perioadei de sugar și copil, care au câteva trăsături comune: caracterul polimorf al crizelor care le definesc din punct de vedere clinic, patternuri electroencefalografice (EEG) absolut caracteristice aproape fiecărei entități, deficit cognitiv preexistent sau instalat progresiv după și pe fondul producerii crizelor epileptice; rezistența la tratament, în cele mai multe cazuri impunând asocieri medicamentoase antiepileptice (MAE), în biterapie sau politerapie (1,14,161). **Encefalopatia (E)** se referă la o tulburare a funcționării creierului, mai ales la nivelul activității intelectuale sau a funcțiilor cerebrale înalte (14, 173). **Encefalopatiile epileptiforme (Eep)** se referă la tulburări cu activitate epileptiformă înregistrată EEG, fără activitate clinică critică marcată. Statusul epileptic nonconvulsivant, care de cele mai multe ori constă numai dintr-un grad ușor de alterare a conștienței însoțită de aspect de status epilepticus electrografic focal sau generalizat este considerat de unii autori o formă de EE (14, 32, 173). **Epileptiform (Ep)** este un termen care se referă la grafoelemente ca vârfuri, unde rapide, activitate de vârf-undă, sau alte unde ritmice implicând sau nu epilepsia (173).¹

Cuprins: I. Partea generală: Cap.1. Definiere de termeni, **Cap.2.** Locul encefalopatiilor epileptice în diferitele clasificări ale ILAE, **Cap.3.** Variabilitatea simptomatologiei clinice a encefalopatiilor epileptice, **Cap.4.** Etiologia și fiziopatologia encefalopatiilor epileptice. Modele ipotetice, **Cap.5** Patternuri EEG în encefalopatii epileptice, **Cap.6.** Valoarea metodelor moderne de explorare a activității electrice a creierului, **II. Partea specială: Cap.7.** Material și metodă, **7.1.** Lotul de studiat, **7.2.** Echipamente de lucru, **7.3.** Programe utilizate pe loturile de studiu cuprinzând cazurile de EE, **Cap.8.** Rezultate, **Cap.9.** Discuții, **Cap.10.** Concluzii, **Bibliografie** Selectivă.

¹ Notă: cifrele din paranteze corespund datelor din Bibliografie, pe care din lipsă de spațiu le redăm astfel; vor figura în bibliografia anexată în paranteze. Anexăm cuprinsul deoarece nu vom include în acest rezumat decât o parte din datele prelucrate.

Prezentarea conținutului tezei pe capitole: Capitolul 1. Conținutul său a fost rezumat în introducere. **Capitolul 2.** După o trecere în revistă a locului encefalopatiilor epileptice în diferitele clasificări anterioare – se precizează criteriile actuale de evaluare ale EE, stabilite de grupul de lucru al ILAE (clasificarea din 2001), care include *cinci* axe, după cum urmează: axa I – fenomenologia ictală; axa II – tipul sau tipurile de criză; axa III – specificarea sindromului; axa IV – specificarea etiologiei; axa V – gradul de afectare neuropsihosocială (opțională). Urmare a acestui demers, EE au câștigat o poziție distinctă și unitară (9 entități) (14).

Capitolul 3 - intitulat „*Variabilitatea simptomatologiei clinice a encefalopatiilor epileptice*” trece în revistă criteriile de definire acceptate, EE recunoscute de cea mai mare parte dintre epileptologi fiind în număr de nouă, și anume: 3.1. *Encefalopatia mioclonică precoce*, 3.2. *Encefalopatia epileptică infantilă precoce (sindromul Ohtahara)*; 3.3. *Sindromul West (SW)*; 3.4. *Sindromul Dravet*, 3.5. *Statusul mioclonic din encefalopatiile nonprogresive*, 3.6. *Epilepsia cu crize mioclonic-astatice (sdr. Doose)*, 3.7. *Sindromul Lennox-Gastaut (SLG)*, 3.8. *Sindromul Landau-Kleffner*, 3.9. *Epilepsia cu vârf-undă continue în timpul somnului cu unde lente (alt sdr. decât L-K)*. După unii autori, la acestea se mai adaugă: 3.10. *Epilepsia parțială benignă atipică a copilăriei și* 3.11. *Epilepsia hipotalamică (gelastică)*(143). În teză sunt descrise caracteristicile fiecărei forme și discuțiile din literatură pe marginea variabilității posibile în cadrul fiecărei forme. În acest rezumat vom recapitula succint doar caracteristicile clinice ale SW și SLG, care au dominat în cazuistica noastră.

Sindromul West. Figura clinică principală o reprezintă spasmele infantile. Pe baza unor studii concomitente, cuprinzând înregistrări EEG, EMG și imagistice, a devenit posibilă descrierea mai multor tipuri de spasme (simetrice, asimetrice, asincrone, focale, combinate cu crize parțiale, subtile, precedate de atonie scurtă, subclinice) asociate cu modificări EEG caracteristice spasmelor. Spasmele (S) combinate cu crize parțiale (CP): a) CP urmate după mai multe secunde de S în salve; b) alternarea CP și S în salve debutate cu CP; c) CP înlocuite gradat de spasme epileptice în salve, cu suprapunerea celor două. Spasmele precedate de crize parțiale în evoluția epilepsiei, presupun survenirea CP înaintea debutului spasmelor. Spasmele *subtile* constau din contracții ale

mușchilor feței, deschiderea sau închiderea ochilor, mișcările globilor oculari (în sus, în jos, convergente), ridicarea umerilor, grimase, căscat. Spasmele precedate de atonie scurtă, cu o durată a inhibiției musculare între 100 și 400 milisecunde. Spasmele *subclinice* sunt foarte greu sau deloc observabile clinic, prezența lor putând fi remarcată pe traseele EEG care evidențiază scăderea amplitudinii și creșterea frecvenței, urmate de unde lente de mare amplitudine cu activitate ritmică rapidă, fiecare durând 1-2 sec., acestea repetându-se la intervale de 10 secunde. Crizele de drop attacks apar la cazurile cu debut tardiv și pot semnifica prezența fenomenului de continuum epileptic encefalopatic (CEC), în cadrul tranziției către sindromul Lennox-Gastaut în care acest tip de criză este obișnuit (60, 78, 143, 148, 188).

Sindromul Lennox-Gastaut. Este caracterizat din punct de vedere clinic epileptic printr-un polimorfism al crizelor, care cuprinde: *crizele tonice, absențele atipice, crizele atone, crizele mioclonice, crizele de drop attacks*, la care se asociază, *stările de rău epileptic nonconvulsiv* (32, 58, 121).

Capitolul 4 al tezei dezvoltă *Modelele ipotetice* propuse pentru mecanismele acestor afecțiuni, cu zonele implicate, incluzând totodată etiologia și fiziopatologia EE, pe care le vom enumera, fără a intra în detalii: **4.1. Patologia trunchiului cerebral (102); 4.2. Interacțiunile cortico-subcorticale** (87, 100); **4.3. Disfuncția axului hipotalamo-pituitar-adrenal** (96, 160); **4.4. Disfuncția sistemului imun** (44, 70); **4.5. Modelul desincronizării de dezvoltare (DD)**, (56, 181); **4.6. Sinaptogeneza** (56); **4.7. Mielinizarea; 4.8. Sistemele de neurotransmițători glutamat (NTG)** (56); **4.9. Sistemele de neurotransmițători ai serotoninei (NTS)** (56); **4.10. Sistemele de neurotransmițători ai acetilcolinei (NTA)** (56); **4.11. Migrarea neuronală (MN)**, (56); **4.12. Asocieri genetice cunoscute** (dar numai 13 afecțiuni cu determinism genetic pot fi considerate factor etiologic probabil sau predispozant al SI. Acestea sunt: *scleroza tuberoasă, sindromul Aicardi, sindromul Down, fenilcetonuria, sindromul PEHO, lissencefalia, neurofibromatoza tip I, sindromul Angelman, deficitul de piruvat dehidrogenază, hemimegalencefalia, hipomelanoza Ito, SI X-linkate, displaziile corticale* (54, 56, 64).

Capitolul 5, intitulat „*Patternuri EEG în encefalopatiile epileptice*” trece în revistă, în detaliu aspectele EEG cunoscute și descrise. Aici vom enunța succint

doar patternurile din SW și SLG. **5.3. Sindromul West.** *Hipsaritmia* este patternul arhetipal *inter-ictal* și este prezent la 2/3 din pacienții cu SW. Într-o treime din cazuri apar variante ale patternului hipsaritm (HA asimetrică, HA modificată, HA atipică, HA fragmentată, HA unilaterală). În sindromul West care are ca etiologie scleroza tuberoasă, există un pattern hipsaritm atipic. Patternurile EEG *ictale* sunt variabile, însumând cel puțin 11 tipuri diferite, având o durată între 0,5 sec. și 2 min. Sugarii cu SW pot fi identificați cu câteva săptămâni înainte de apariția HA tipice dacă se cunosc aceste variante precoce (49, 123). **5.5. Sindromul Lennox-Gastaut (SLG).** Anomaliile EEG *inter-ictale* la început pot să fie reprezentate de anomalii ale traseului de fond cu sau fără *descărcări generalizate de complexe vârf-undă lente* (DGCVUL). Înregistrările EEG *ictale* presupun aspecte diferite, în funcție de tipul de criză. *Absențele atipice* sunt asociate cu DGCVUL (cu frecvență sub 2,5 Hz). *Crizele tonice* accelerează activitatea paroxistică rapidă. *Atacurile atone* apar cu polivârfuri generalizate, DGCVUL și paroxisme rapide singure sau în combinație. *Atacurile mioclonice* sunt însoțite în principal de descărcări generalizate de polivârfuri cu sau fără unde lente și ritmuri rapide (13, 98, 171).

Capitolul 6, cu titlul „*Valoarea metodelor moderne de explorare a activității electrice a creierului în diagnosticul electro-clinic al EE*” cuprinde 2 subcapitole care descriu: **6.1. Tehnicile moderne de înregistrare și interpretare automată a EEG** cu realizarea *hărților EEG* (197); înregistrarea prin programe informatice speciale (*EEG digital*, cu crearea de programe de detecție automată a evenimentelor în desfășurare și cuantificarea acestora, *EEG cantitativ* (QEEG) incluzând screening pentru posibile vârfuri epileptice sau crize; monitorizări EEG de lungă durată sau înregistrări ambulatorii sau în terapie intensivă (82,143). *Monitorizarea EEG a crizelor* cunoscute sau suspectate se referă la înregistrarea EEG continuă pe o perioadă de 24 de ore în sprijinul diagnosticului și poate fi efectuată în regim de ambulator sau în spital (127). Noile modele digitale de *EEG ambulator (EEGA)* reduc timpul de revizuire prin secvențializare și au programe de detecție automată a vârfurilor și a crizelor; identifică descărcări epileptiforme pe baza schimbărilor de amplitudine, frecvență și ritmicitate. Au câteva aplicații clinice: confirmă suspiciunea clinică de epilepsie; evaluează activitatea epileptiformă interictală; dovedesc prezența crizelor la

pacienții surprinși de acest fapt; evaluează răspunsul la terapie; evaluează evenimentele nocturne sau legate de somn; evaluează pseudocrizele suspecte; evaluează sincopele (194). A urmat perfecționarea înregistrărilor în timp real prin *video-EEG* care oferă posibilitatea de a evidenția crize subclinice sau subtile, cum ar fi de exemplu diferitele tipuri de spasme infantile, absențele, miocloniile foarte scurte (144). *Monitorizarea video-EEG de lungă durată* presupune înregistrări de 24 de ore în cazurile în care se ridică suspiciunea prezenței crizelor epileptice, dar nu există date suficiente. Prin magnetoencefalografie (*MEG source imaging*) se crează posibilitatea de localizare a sursei vârfurilor epileptice, chiar dacă acestea sunt mai multe (sursele) și vor implica abordarea chirurgicală repartizată în mai multe etape (83). Subcapitolul **6.2. prezintă Metode combinate de explorare a activității cerebrale**. Una dintre acestea o reprezintă înregistrarea *EEG concomitent cu explorarea prin RMN funcțional*. Rezultatul acestei tehnici îl reprezintă "harta" modificărilor hemodinamice asociate cu activitatea epileptică realizată prin înregistrarea BOLD (blood oxygen level dependent) signal (190).

Partea a II-a a tezei, cea a contribuțiilor personale, prezintă în formula consacrată unei lucrări de doctorat rezultatele pacienților studiați, cu Encefalopatii Epileptice (EE). Include capitolele 7-10.

Capitolul 7. Material și metodă include: 7.1. Lotul de studiat Lotul de bolnavi luat în studiu este reprezentat de 30 de pacienți care au fost internați în Clinica de Neuropsihiatrie pediatrică din Tîrgu-Mureș între anii 1999 și 2009 (10 ani). La data admiterii în lot, pacienții aveau vârste cuprinse între 2 luni și 6 ani. De la acea dată, pacienții au fost urmăriți o perioadă de 10 ani. Având în vedere caracterul heterogen al entităților clinico-electroencefalografice cuprinse în grupul EE, am inclus în lot doar 4 dintre EE corespunzând criteriilor de includere stabilite și anume *sindromul West*, *sindromul Lennox-Gastaut*, *sindromul Landau-Kleffner* și *sindromul Dravet*. Am constatat în mai multe situații prezența fenomenului de *continuum epileptic encefalopatic (CEE)* care a implicat două dintre formele cele mai frecvente de EE, și anume, *sindromul West (SW)* și *sindromul Lennox-Gastaut (SLG)*. Dintre cele 4 forme clinico-EEG, numărul cel mai mare de pacienți (28, respectiv 90,3%) au fost diagnosticați ca având *sindrom West*, (20, respectiv 70%) și *sindrom Lennox-Gastaut* (8, re-

spectiv 20,3%); iar la 10,6% dintre aceștia am reușit să surprindem fenomenul de „*continuum epileptic encefalopatic*” descris în prima parte a lucrării). Practic. 90% din patologia inclusă s-a încadrat în primele două sindroame numite, ca urmare prezentăm succint criteriile lor de includere.

Criterii de includere pentru sindromul West: *Tipuri de crize*: spasme (s) în flexie sau extensie, s. combinate (în flexie și extensie), s. asimetrice, s. asincrone, s. precedate de atonie scurtă, s. precedate de crize parțiale asimetrice în cursul epilepsiei, s. focale, s. subtile, s. subclinice; / *Debutul crizelor*: între 3 și 7 luni, / *Pattern EEG*: hipsaritmia, cu diferitele sale variante (asimetrică, modificată, atipică, fragmentată, unilaterală); / *Evoluția anomaliilor EEG*: organizarea ritmurilor pe parcurs, iar între 2 și 4 ani patternul HA este înlocuit cu patternul de CVU lente din SLG; / *Dezvoltare psihomotorie*: întârziată per primam sau instalată (regres) numai după debutul spasmelor fiind întreținută în cele mai multe situații de lipsa de control sau controlul slab asupra crizelor; / *Sindrom neurologic*: variabil (forme spastice sau hipotone de tetrapareză, hemipareză, parapareză sau forme sau diston-diskinetice).

Criterii de includere pentru sindromul Lennox-Gastaut: *Tipuri de crize*: crize tonice, crize atone, absențe epileptice, crize mioclonice, drop attacks, stări de rău epileptic (uneori persistența s. infantile); / *Debutul crizelor*: după vârsta de 1 an; / *Patternuri EEG*: • paroxisme de ritmuri rapide sau vârfuri ritmice rapide caracterizând *crizele tonice*, observabile cel mai frecvent în somnul cu unde lente; • descărcări generalizate de complexe vârf-undă lente, bilateral, sincron, simetric și de mare amplitudine pe derivațiile anterioare, caracterizând *absențele atipice*; • vârfuri inter-ictale și vârfuri multifocale sau vârf-undă lente predominante în ariile frontale și occipitale; • focare de vârfuri independente multiple, în perioada de tranziție din patternul HA în patternul de CVU lente; / *Dezvoltare psihomotorie*: uneori întârziată la debutul crizelor (există numai forme simptomatice), alteori instalată după ce crizele au debutat (regres); / *Sindrom neurologic*: variabil (forme spastice, hipotone sau diston-diskinetice de tetrapareză, hemipareză, parapareză).

7.2. Metodă (Echipamente de lucru): Pentru monitorizarea eficientă a pacienților a fost necesară reevaluarea periodică din punct de vedere **clinic și paraclinic**.

Din punct de vedere **clinic**, pacienții au beneficiat de o *anamneză* minuțioasă. S-au înregistrat date

privitoare la *antecedentele heredocolaterale și antecedentele personale patologice*, sinteza datelor obținute fiind reunită în tabelul denumit „*Antecedentele ante și perinatale, heredocolaterale și personale patologice*”. S-a insistat de asemenea pe ritmul de *dezvoltare psihomotorie*, pe *momentul debutului* crizelor epileptice și tipul acestora. Toate tipurile de crize au fost organizate în tabelul denumit „*Vârsta admiterii în studiu, tipurile de crize, investigațiile imagistice și oftalmologice*”. Toți pacienții au beneficiat de *examen clinic general*, evaluarea *dezvoltării neuro-reflexo-psiho-motorii*, folosind *examinarea reflexelor tranzitorii și scalele de dezvoltare psiho-motorie*, de asemenea, *examinarea neurologică*, evidențiind printre altele malformațiile craniene. Sinteza datelor rezultate este evidențiată în tabelele denumite „*Sindromul neurologic și evoluția dezvoltării psihomotorii și a limbajului*”, respectiv „*Tipuri de encefalopatii epileptice și comorbidități*”.

Din punct de vedere **paraclinic** o importanță covârșitoare au reprezentat-o înregistrările *EEG* seriate. Înregistrările au fost efectuate cu un aparat cu 16 canale, marca Nyhon Koden. S-au folosit montaje longitudinale și transversale, în sistem 10-20, cu o viteză de derulare a hârtiei de 15 mm/sec. și o amplitudine etalonată de 50 microV.

S-a constatat o mare variabilitate a patternurilor *EEG* consacrate în grupul EE, pe fondul nivelului de eficacitate al MAE asociate după principiile riguroase ale politerapiei raționale, cu precizarea că nu au lipsit situațiile în care în ciuda unui control „foarte bun” al crizelor, aspectul *EEG* s-a menținut semnificativ alterat. Nici situațiile în care în ciuda unui control slab al crizelor, aspectul *EEG* s-a ameliorat, nu au lipsit.

Toate aceste constatări legate de variabilitatea patternurilor *EEG* și a variantelor acestora, precum și a formulelor de tratament folosite cu ocazia fiecărei monitorizări, și nu în ultimul rând parametrii cantitativi cuantificabili ai evoluției frecvenței crizelor au fost cuprinse în tabelul denumit „*Aspecte EEG, tratamente antiepileptice și evoluția crizelor sub tratament*”.

Evaluările imagistice efectuate au constatat din examinări ultrasonografice (ecografie transfontanelară în principal, abdominală sau cu vizarea altor localizări), radiografii craniene, examinări computer-tomografice și explorări prin rezonanță magnetică nucleară cranio-cerebrale, reunite într-un tabel anterior amintit.

Examinarea fundului de ochi a evidențiat aspecte sugestive pentru stadii acute și cronice ale sindromului de hipertensiune intracraniană, precum și aspecte

sugestive în cazul facomatozelor. *Analizele de laborator* au impus în principal *prelevări de sânge*. Parametrii sanguini au fost determinați periodic, la 3 luni, vizând în principal funcția hepatică și cea renală, dar și titrul anticorpilor anti CMV, HSV și Toxoplasma Gondii. În situații rare au fost determinate concentrațiile serice medicamentoase ale antiepilepticelor.

7.3. Programe utilizate pe loturile de studiu cuprinzând cazurile de EE Au fost prelucrate toate informațiile medicale disponibile. Din prelucrarea acestor date au rezultat 5 tabele, anterior amintite. Analiza statistică s-a efectuat folosind programul SPSS versiunea 19., și GRAPH PAD PRISMA. Pentru analiza univariată a datelor s-a folosit testul χ^2 (variabilele dihotomice). S-au folosit tabele de frecvență pentru obținerea datelor numerice și procentuale. S-au calculat mediile și deviația standard (DS). Diferențele au fost considerate ca având semnificație statistică la o valoare a parametrului *p* mai mică decât 0,05.

Capitolul 8. Rezultate: S-au constatat corelații între valorile parametrilor obținuți prin prelucrarea statistică a datelor, care demonstrează clar caracterul variabil al modelelor clinice și electroencefalografice al formelor de encefalopatie epileptică luate în studiu. Au reieșit date semnificative statistic, care atestă legături strânse între factorii etiologici, comorbiditățile EE, reprezentate într-un foarte mare număr de PC (ESI / ECI -encefalopatiile cronice infantile) sau într-unul mai mic de sindroamele neurocutanate (scleroza tuberoasă, neurofibromatoza, encefalopatia trigeminală), cât și evoluția într-o proporție semnificativă de cazuri spre retard sever mixt în dezvoltare (motor, psihic și de limbaj).

În ceea ce privește *antecedentele personale fiziologice*, au apărut cu o frecvență mai mare: disgravida emetizantă de prim trimestru (DEPT), sindromul asfixic primar (SAG) de diferite grade (SAG I, II, III), iminența (amenințarea) de avort (AA), convulsiile neonatale (CNN), scorul Apgar (SA) la 1 și 5 minute (vezi Tabelul nr. XII). În fig. Nr. 14 am expus corelațiile existente între scorul Apgar și sindromul West, cu un procent semnificativ de scor mic (Apgar 1 la aproape ¼ din cazuri). *Vârsta admiterii în studiu*, respectiv vârsta de debut a crizelor denotă particularități care vor fi expuse mai jos. Am insistat asupra cazurilor de SW care se transformă în SLG (SLG “secundar”) și asupra SLG “de novo”, cu debut precoce sau foarte precoce.

Tabelul XII Frecvența DEPT și SAG III în SW (regresie multivariată) cu *p* semnificativ statistic: 0,05 respectiv 0,034

Variabile	Coeficient nestandardizat		Coeficient standardizat	t	P value
	B	Eroarea standard	Beta		
(Constant)	0.344	0.154		2.241	0.036
DEPT	0.443	0.218	0.443	2.029	0.05
SAG I	0.573	0.293	0.393	1.959	0.063
SAG II	-0.299	0.330	-0.170	-0.905	0.376
SAG III	0.594	0.262	0.460	2.263	0.034
AA	0.466	0.253	0.395	1.845	0.079
CNN	0.248	0.243	0.192	1.018	0.320

Variabila dependentă: Sindromul WEST

În cazul SLG iese în evidență un aspect particular, care se referă la o incidență crescută a debutului crizelor în intervalul 1 – 4 luni (*neobișnuit !!!*), cu un vârf reprezentativ pentru luna a treia și de asemenea cu posibilități de debut constante între 1 și 5 ani, ceea ce corespunde datelor din literatură. Explicația pentru vârful de incidență din luna a treia constă în fenomenul de tranziție de la SW la SLG, chiar dacă primele crize care apar nu sunt spasmele infantile.

Ca și în cazul antecedentelor, **tipurile de crize** care au apărut mai frecvent, cum ar fi spasmele infantile, precum și crizele generalizate, mai ales crizele tonice generalizate (CTG) au fost supuse analizelor statistice. Metodele folosite nu au evidențiat un coeficient *p* cu semnificație statistică. În mod nu tocmai surprinzător, unele crize generalizate au dovedit o frecvență semnificativă statistic în *sindromul West*, chiar dacă sunt prezente la puține cazuri, așa cum reiese din *fig.20*.

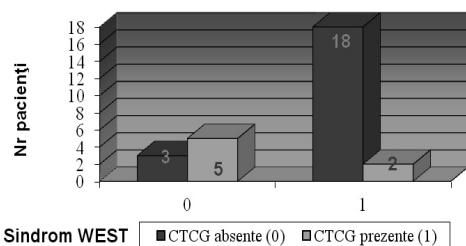


Figura 20. Frecvența CTG în SW.

Legenda: 0=prima examinare, 1= pe parcursul evoluției

Aceeași situație ca și în cazul crizelor tonico-clonice este întâlnită și în cazul *crizelor amiotonice (CA)*. Una dintre explicații ar putea fi confuzia generată de asemănarea dintre crizele cu căderea capului pe torace și spasmele în flexie (fără componenta flexiei membrului superior), denumite foarte sugestiv și tic Sa-laam (vezi *fig.21*).

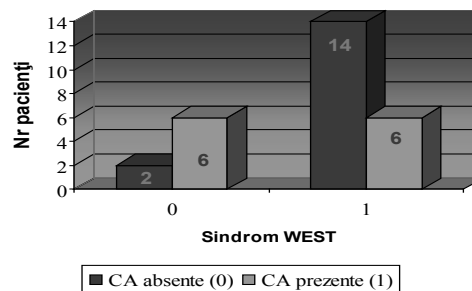


Figura 21. Frecvența CA în SW.

Legenda: 0 = la începutul studiului; 1 = la o examinare ulterioară

Așa cum era de așteptat, unul dintre tipurile de crize generalizate reprezentative pentru SLG, *criza tonico-clonică generalizată*, este reprezentată într-un procent foarte apropiat de 50%. Spre deosebire de acest tip de criză, *crizele tonice generalizate* sunt prezente în proporții mult mai mari, aproape duble.

Evoluția *dezvoltării motorii, psihice și a limbajului* a evidențiat în cazul SW valori ale lui *p* sub 0,05 atât în cazul retardului motor existent înaintea debutului crizelor epileptice, cât și în cazul în care regresul a survenit după debutul crizelor și a fost accentuat de lipsa de control asupra acestora. De asemenea s-au constatat asocieri semnificative statistic cu formele hipotone și spastice de ECI, iar analiza prin regresie multivariată a evidențiat același fenomen și în cazul formelor diston-diskinetice.

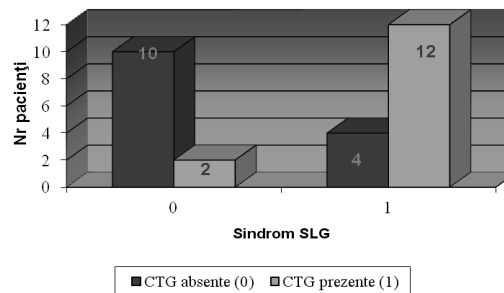


Figura 23. Frecvența CTG în SLG

Legenda: 0=prima examinare, 1= pe parcursul evoluției

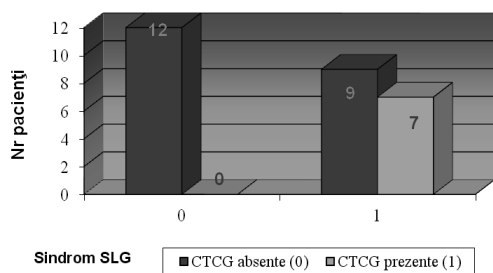


Figura 24. Frecvența CTGC în SLG

Legenda: 0=prima examinare, 1= pe parcursul evoluției

Din analiza cazurilor reiese foarte clar proporția în care *retardul motor inițial* este prezent în sindromul West și faptul că se accentuează în cazul persistenței crizelor. Fenomenul este mai evident și mai puternic în *formele simptomatice* de SW acolo unde modificările substratului structural cerebral pot fi evidențiate prin neuroimagistică. Formele hipotone de PC / ESI / ECI se asociază cu SW într-un procent important de cazuri, aproape 60%.

Comorbiditățile care se asociază cel mai puternic cu encefalopatiile epileptice sunt encefalopatiile cronice infantile (ECI) și microcefalia congenitală în cazul sindromului West, și în proporții diferite în SLG. Rezultatele au fost expuse în tabele și figure, care evidențiază predominanța unor forme / simptome neurologice diferențiat în cele două EE analizate, aspect care se modifică pe parcursul evoluției, probabil sub efectul medicației (vezi fig.30).

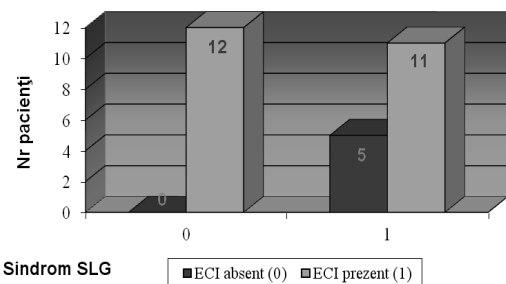


Figura 30. Frecvența asocierii între PC / ESI / ECI și SLG

Legenda: 0 = la intrarea în studiu; 1= la o examinare ulterioară (pe parcursul evoluției)

Aspectele imagistice surprinse prin explorarea computer tomografică (CT) și prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) au evidențiat câteva tipuri de modificări. Dintre acestea, cea mai frecvent constatată a fost *atrofia corticală*, urmată de tulburările de migrație și alte malformații cerebrale. Astfel de modificări (masive, asociate cu un titru mare de anticorpi anti-CMV, prezente la un pacient cu SW în vârstă de 8 luni) sunt prezentate în fig. 31 (vezi fig.31).

Din întreg lotul studiat, toți cei 30 de pacienți au beneficiat de *examinarea fundului de ochi*, la 14 cazuri examinarea FO a evidențiat *paloare papilară* (PP), iar la 12 din ei aspect normal.

Tipurile de crize au respectat în mare măsură încadrările nosologice, dar au existat și situații în care anumite tipuri de crize caracteristice unui sindrom să se regăsească într-o proporție semnificativă statistic într-un alt sindrom (ex. crizele generalizate, atât tonice, cât și tonico-clonice și amiotonice în sindromul West). Cu toate acestea, în toate cazurile de sindrom West sau SLG evoluat din SW luate în studiu, *spasmele infantile* au fost prezente.

Modificările electroencefalografice: în patru dintre formele de EE am constatat *patternurile* caracteristice consacrate, dar acestea au dovedit o mare variabilitate pe parcursul monitorizării. *Aceste patternuri nu sunt apanajul unei singure forme, ci patternul clasic sau variante ale acestuia se pot regăsi și în alte forme de EE.* Astfel, Patternul hipsaritmice se poate regăsi atât în sindromul Ohtahara (dar sub o formă modificată), precum și în formele de tranziție către sindromul Lennox-Gastaut, în care patternul de complexe vârf-undă lente se dezvoltă de regulă din patternul alternativ de hipsaritmie fragmentată. Toate aceste fenomene de transformare a unui pattern în altul, fac parte din fenomenul electrografic de *continuum epileptic encefalopatic*

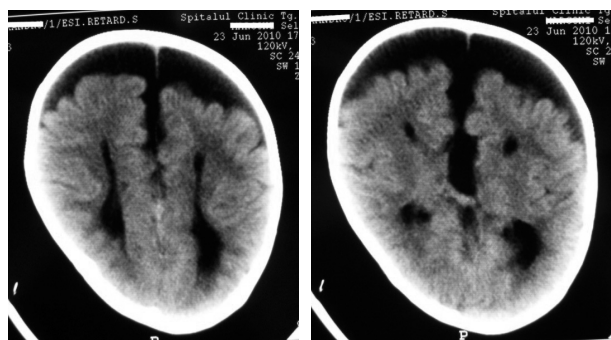


Figura 31. RMN la un pacient de sex masculin, în vârstă de 8 luni, diagnosticat cu sindrom West

Reprezentările grafice (vezi fig. 34 – 39) ale dinamismului *modificărilor patternurilor EEG* clasice și variantelor acestora pe parcursul monitorizării au fost rezumate, selectând câte *cinci etape*, considerate semnificative, din fiecare dintre EE studiate (SW, SLG, SLG evoluat din SW).

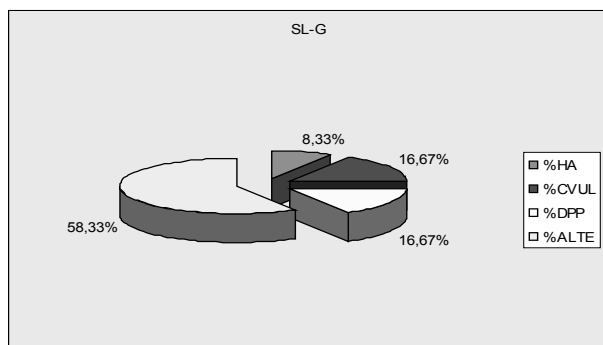


Fig. 34. Frecvența patternurilor EEG_1 în SLG

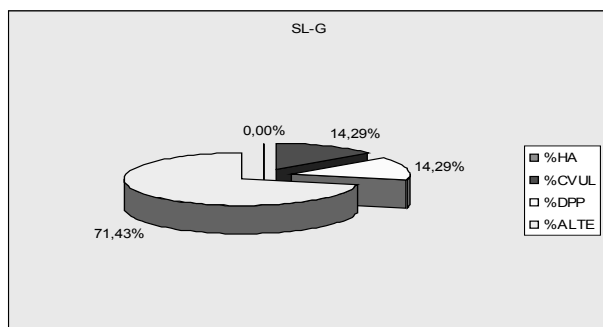


Fig. 35. Frecvența patternurilor EEG_5 în SLG

Legenda: Am ales prima (EEG_1) și a cincea etapă (EEG_5), considerate semnificative pentru a demonstra caracterul dinamic și variabil al modificărilor, mai ales în privința patternului hipsaritmnic.

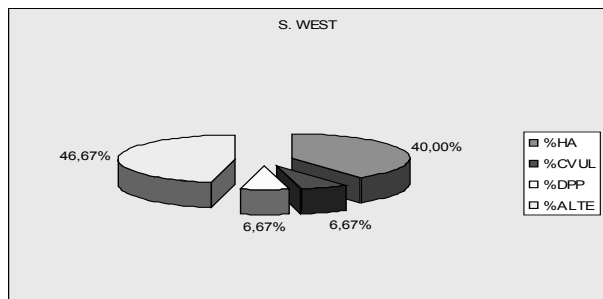


Fig. 36. Frecvența patternurilor din EEG_1 în SW

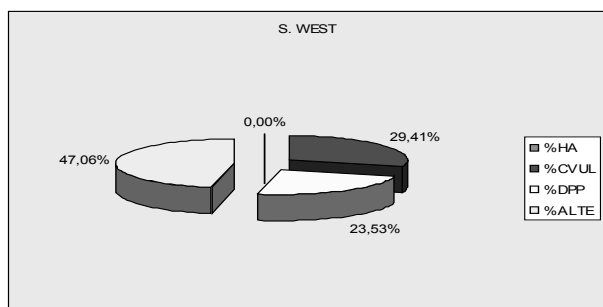


Fig. 37. Frecvența patternurilor din EEG_5 în SW

Legenda: HA = hipsaritmie, CVUL= complexe vârf-undă lente, DPP= descărcări periodice pseudo-ritmice.

Comparând evoluția patternurilor celor două sindroame se constată un control mai bun al patternului hipsaritmnic decât al celui de complexe vârf-undă lente, pe parcursul evoluției.

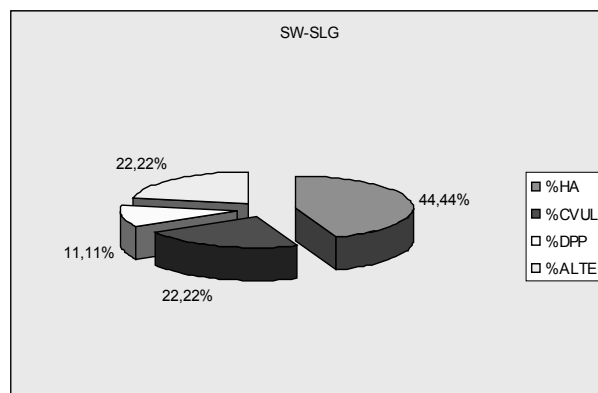


Fig. 38. Frecvența patternurilor din EEG_1

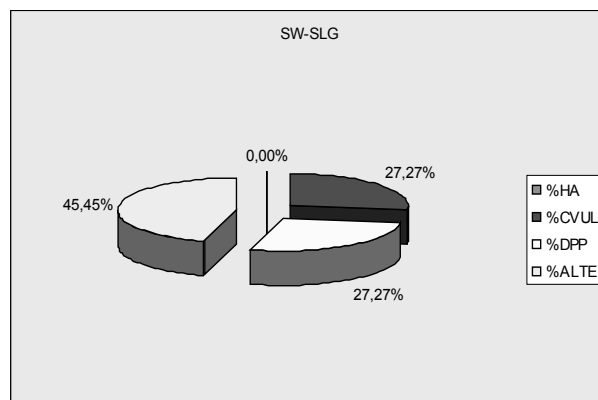


Fig. 39. Frecvența patternurilor din EEG_5

În formele de tranziție de la SW evoluând spre SLG (SW→SLG) la prima înregistrare am constatat prezența într-o proporție aproape de 50% a patternului hipsaritmnic, intricat cu CVUL și DPP (primul pattern jumătate din cel hipsaritmnic, în timp ce DPP jumătate din CVUL), așa cum poate fi observat în figura 51. Comparând această formă de tranziție a SW în SLG cu celelalte două forme analizate, din punct de vedere EEG există asemănări mai consistente cu sindromul West, cel puțin în ceea ce privește controlul periodic neregulat al patternului hipsaritmnic și lipsa de control suficient asupra patternului de CVUL. În acest context se poate specula o evoluție favorabilă a acestor cazuri în situația în care tranziția de la SW la SLG se face mai târziu. **Caracteristicile terapeutic-evolutive** au evidențiat modificări de reactivitate pe parcursul evoluției, în funcție de variabilitatea crizelor din tabloul clinic. Rezultatele au fost expuse detaliat în teză. Ne rezumăm aici la

mențiunea că făcând o medie a controlului medicamentos asupra celor trei grupe mari de tipuri de crize în cele trei sindroame, reiese că cel mai slab controlabile sunt crizele focale, în medie într-un procentaj de 25%, în timp ce crizele generalizate și spasmele infantile în fiecare dintre sindroamele în care sunt reprezentative au dovedit un grad de control în jurul unui procent sensibil egal, de 50%.

Capitolul 9. Discuții privind rezultatele obținute sunt grupate pe categorii: 9.1. Vârsta de debut a crizelor:

am constatat valori similare celor din literatură de specialitate, cu o excepție: În cazul SLG (debutul crizelor între 1 și 7 ani, cu un vârf între 3 - 5 ani), în mod surprinzător și diferit de datele curente privind incidența, „vârful” acesteia în cazul lotului studiat este între 3 și 4 luni, asemănător intervalului de debut al spasmelor infantile din sindromul West. Explicația ar fi aceea că procentual (din 57,1%) formele de SLG *de novo* sunt mai slab reprezentate decât cele de SLG evoluat din SW, ceea ce susține și debutul „precoce” al crizelor generalizate, în cea mai mare parte tonice (vezi figura 18).

9.3. factorii etiologici – rezultatele noastre corespund datelor din literatură, dar am constatat că o contribuție importantă la generarea acestor sindroame au avut-o infecțiile oportuniste, dintre care, herpesviridele (virusurile citomegalic și herpetic) sunt semnificativ reprezentate procentual și în proporții aproape egale, în comparație cu celelalte (vezi fig.67).

9.4. Afecțiunile comorbide identificate, sunt cele care se regăsesc și în literatura de specialitate studiată. Nu vom detalia aici, menționând doar că am constatat frecvent ca stări comorbide encefalopatiile sechelare / cronice infantile (paraliziile cerebrale – PC / ESI / ECI) prezente la 25 de cazuri, însumând procentual 83%, cu valori ale lui *p* diferite în cele două sindroame studiate și că formele spastice de PC / ESI / ECI se asociază mai frecvent cu sindromul Lennox-Gastaut, pe când formele hipotone se asociază mai frecvent cu sindromul West.

9.5. Investigațiile imagistice au pus în evidență aspecte patologice într-o proporție semnificativă: diferite grade de atrofiere corticală la un număr de 18 cazuri, însumând procentual 60% și alte aspecte la 10%, constând în: ventriculomegalie/hidrocefalie, calcificări intracerebrale, hipoplazie cerebelară, chiste porencefalice. Aspectul fundului de ochi a fost normal în la 14 dintre cazurile studiate (46,6%), iar paloare papilară s-a găsit la 12 pacienți (40%).

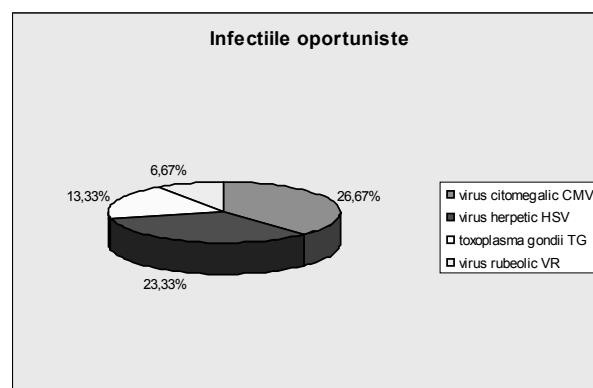


Figura 67. Frecvența infecțiilor oportuniste exprimate procentual

9.6. În ceea ce privește **tipurile de crize și frecvența** lor pe parcursul monitorizării, aspectul remarcat și care a atras atenția ca fiind particular lotului studiat, a fost procentul surprinzător al crizelor generalizate (tonice și tonico-clonice) la pacienții cu SW. Același aspect a fost întâlnit și la pacienții cu SLG evoluat din SW. Urmărirea longitudinală cu investigații repetitive a permis surprinderea procesului de transformare a unui sindrom în altul (SW → SLG) atât din punct de vedere clinic, cât și paraclinic, punând în evidență astfel evenimentele cunoscute sub denumirea de **continuum epileptic encefalopatic**. Crizele au fost grupate în trei categorii distincte: crize generalizate, crize focale și spasme infantile în decursul analizei pentru a ușura abordarea caracteristicilor terapeutic-evolutive.

9.7. Tratamentul EE este un proces foarte complex, datorită în principal polimorfismului crizelor identificate la fiecare entitate în parte și în toate formele clinice implică politerapia, care astfel devine o regulă, monoterapia rămânând un deziderat utopic. Rezultatele noastre sunt concordante cu cele din literatura de specialitate. Tratamentul farmacologic este inefficient într-un procent de aproximativ 20% din cazuri, ceea ce implică o calitate a vieții inacceptabilă. Aceste cazuri sunt încadrabile în termenul de **epilepsie rezistentă (refractară)**. După încercări repetate de definire, din 2009 este acceptată următoarea definiție: „eșecul unor încercări adecvate cu unul sau două droguri antiepileptice atent alese, bine tolerate și în mod obișnuit folosite, de a obține controlul total asupra crizelor”. **Controlul crizelor** - alt termen controversat, definit prin consens al specialiștilor, constă în: „control asupra tuturor tipurilor de crize pentru o perioadă de 12 luni sau echivalentul unei perioade de 3 ori mai mare decât intervalul de timp dintre crize înainte de

o nouă intervenție terapeutică, oricât ar reprezenta acesta.” (109, 143). Deoarece monoterapia rămâne un deziderat utopic, *regula devine politerapia rațională*, care are principii și reguli foarte clare, expuse în partea generală. În teză sunt inserate tabele referitoare la medicamentele de primă și a doua alegere, la farmacocinetica și efectele secundare ale MAE, inclusive date despre interacțiunile medicamentoase dintre MAE și alte medicamente, sunt atotcuprinzătoare și conțin date actualizate.

Concluzii

1. Encefalopatiile epileptice din cazuistica noastră sunt net dominate de două forme clinice: SW și SLG. Am împărțit cazuistica de celui de al doilea sindrom în SLG “de novo” și SLG provenit din SW. Vârful incidenței debutului în sindromul West a fost constatat la 3 luni (50% din pacienții studiați), cu o pondere importantă în prima și a patra lună (30%), iar în lunile a doua și a cincea 15%. Incidența debutului în sindromul Lennox-Gastaut a prezentat o rată constantă între vârsta de 1 și 5 ani, cu mențiunea că la lotul nostru am constatat o *excepție notabilă*: debut important în luna a treia (40%) și la vârsta de 6 ani (25%).
2. Factorii etiologici recunoscuți au fost constatați și la lotul nostru: prioritar cauze care acționează în perioadele ante, peri și postnatală imediată, cu producerea unor *sindroamele asfixice* de diferite grade, care au ca efect fragilizarea creierului oricum imatur, oferind condiții pentru dezvoltarea unor stări grave, de multe ori ireversibile. Am constatat și la lotul nostru

corelații strânse cu semnificație statistică între valorile scorului Apgar, sindroamele asfixice și semnificația lor de factori predictivi pentru EE în general și pentru SW și SLG în special.

3. În privința *factorilor etiologici ai EE*, din rezultatele noastre reiese că *infecțiile oportuniste* au un rol decisive. Datele cele mai semnificative statistic constatate au relevat procente sensibil egale pentru virusurile citomegalic și herpetic (26, respectiv 23%) și mai scăzute (13%) pentru *Toxoplasma gondii*.
4. *Comorbiditățile* care survin în EE sunt multiple, la lotul nostru au predominat paralizările cerebrale / *encefalopatiilor sechelare /cronice infantile* (sindroame neurologice diferite: forme spastice și hipotone în peste 60%, dar și ataxice și diskinetice), la care s-a asociat un grad sever de retard în dezvoltare. Retardul în dezvoltare constatat a precedat debutul encefalopatiei la 64% din cazuri, predominant în SW, pe când regresul s-a instalat după debutul crizelor și a fost prezent la 34% din pacienții urmăriți, predominant în SLG. Alte comorbidități importante constatate au fost sindroamele neurocutanate, sindromul autist, microcefalia și craniostenoză.
5. *Polimorfismul crizelor* este o regulă, chiar și în SW clasic, în care spasmele infantile, așa cum a reieșit din studiul de față pot coexista, cu crize generalizate, nemaivorbind de crizele focale care pot să se manifeste la începutul spasmului clinic sau ca manifestare clinică de debut. De asemenea, am constatat că în SLG spasmele infantile pot să persiste asociindu-se cu crizele generalizate reprezentative pentru SLG

*

*

*

Introduction

The study of this group of disorders requires both a definition of terms and a delimitation from conditions to which there are convergence points, made in Chapter 1 of the dissertation (thesis achieved under the guidance of Prof. Ion Pascu, PhD, Tg. Mures). *Epileptic encephalopathy (EE)* is a heterogeneous group

of epilepsies and epileptic syndromes characteristic to infants and children, who have some common features: a) polymorphic nature of the seizures that we define in terms of clinical aspects, b) electroencephalographic patterns (EEG) absolutely characteristic of almost every entity, pre-existing cognitive impairment or installed progressively, as a background producing seizures; resistance to treatment, in most cases requiring joint

antiepileptic drug (AED), in bi-therapy or polytherapy (1,14,161). *Encephalopathy (E)* refers to a disorder of brain function, especially in the intellectual activity or in the higher brain functions (14, 173). *Epileptiform encephalopathy's (EEP)* refers to disorders with EEG epileptiform activity recorded without critical clinical activity. Nonconvulsivant epilepticus condition, which in most cases consists only of a light degree of alteration of consciousness, together with a focal electrographic epilepticus status aspect is considered by some authors form of EE (14, 32, 173). *Epileptiform (Ep)* is a term that refers to graphic-elements as spikes, spikes and-wave activity or other rhythmic waves, implying epilepsy or not (173).

Note: Figures in brackets correspond to the bibliography, which, for lack of space, will appear in brackets in the bibliography. The *Table of Contents* is presented below because this summary includes only part of the processed data.

Table of contents

I. GENERAL PART: *Chapter 1.* Definition of terms; *Chapter 2.* Epileptic encephalopathy place in the various classifications of ILAE; *Chapter 3.* Variability of clinical symptoms in epileptic encephalopathy; *Chapter 4.* The etiology and pathophysiology of epileptic encephalopathy. Hypothetical models; *Chapter 5* EEG patterns in epileptic encephalopathy; *Chapter 6.* The value of modern methods in brain electrical activity exploration

II .SPECIAL PART *Chapter 7.* Material and Methods. Study group, Work equipment, Programs used in the study groups including cases of EE, *Chapter 8.* Results; *Chapter 9.* Discussions; *Chapter 10.* Conclusions; *Selective Bibliography.*

Chapter 1. Its content was summarized in the introduction

Chapter 2. After a review of different previous classifications of epileptic encephalopathies (EE), there are presented the current criteria for EE evaluation, established by the ILAE working group (the 2001 classification), which includes five axes as follows: **Axis I** - ictal phenomenology; **Axis II** - type or types of seizures; **Axis III** - specifying the syndrome; **Axis IV** etiology specification; **Axis V** - extent of neurological-psihological-social damage (optional). Following this approach, EE have gained a distinct, unitary position (9 entities) (14).

Chapter 3, entitled «*The variability of clinical symptoms of epileptic encephalopathies*» reviews the accepted criteria of definition, the nine EE recognized by the majority of epileptologists, namely: 3.1 *Early myoclonic encephalopathy*, 3.2. *Early infantile epileptic encephalopathy* (Ohtahara syndrome); 3.3 *West syndrome*, 3.4 *Dravet syndrome*, 3.5 *Myoclonic status in non-progressive encephalopathies*, 3.6 *Epilepsy with myoclonic – astatic seizures (Doose sdr.)*, 3.7 *Lennox-Gastaut syndrome*, 3.8. *Landau - Kleffner syndrome*, 3.9 *Epilepsy with continuous spike-wave during slow-wave sleep* (another syndrome. than LK).

In this short abstract we will describe briefly only the clinical characteristics of the West syndrome and the Lennox-Gastaut syndrome which was mainly considered in the study group.

3.3. West syndrome. The main clinical picture is infantile spasms. Based on concurrent studies, including EEG, EMG and imaging recordings, it has become possible to describe several types of spasms. *Symmetrical spasms* are those where both sides of the body are involved symmetrically. *Asymmetrical spasms* are those involving a single body part or one side is more heavily involved than the other. *Asynchronous spasms*, the spasms involves one side before the other in the same spasm. *Focal spasms* consist of brief muscle contractions, accompanied by lateral deviation of the eyes or « jerks » side of the head and associated with EEG changes characteristic spasms. *Spasms (S) combined with focal seizures (FS): a)* FS followed after several seconds of S, in bursts; **b)** alternating FS and S in bursts debuted with FS; **c)** FS gradually replaced by epileptic bursts, with overlapping of the two: *Spasms preceded by focal seizures in epilepsy evolution* assume occurrence of FS before the onset of spasms; *Subtle spasms* consist of contractions of the face muscles, opening or closing of the eyes, eye movements (up, down, converged), raising the shoulders, grimacing, yawning; *Spasms preceded by short atonia*, lasting muscle inhibition between 100 and 400 milliseconds; *Subclinical spasms* are difficult or no clinically observable, their presence being observed on EEG which show decreased amplitude and increased frequency followed by slow waves of high amplitude rhythmic fast activity, each lasting 1-2 sec. It repeats at intervals of 10 seconds. Seizures of drop attacks occur in cases with late onset and may signify the presence of the epileptic encephalopathy continuum (EEC) phenomenon. Transition to this kind of seizures is

common in the Lennox-Gastaut syndrome (60, 78, 143, 148, 188).

3.5. Lennox-Gastaut syndrome From clinical epileptic point of view it is characterized by seizure polymorphism comprising: *tonic seizures, atypical absences, atonic seizures, myoclonic seizures, drop attacks*, in association with nonconvulsive status epilepticus (32, 58, 121).

Chapter 4 of the thesis develops proposed *Hypothetical models* for mechanisms of these diseases, the areas involved, including the EE etiology and pathophysiology we will further enumerate, without going into details : **4.1.** Brainstem pathology (102) ; **4.2** . Cortico-subcortical interactions (87, 100) **4.3.** Hypothalamic-pituitary adrenal dysfunction, (96, 160) **4.4** Imune system dysfunction (44, 70) ; **4.5** The development desynchronisation model (DD), (56, 181) ; **4.6.** Sinaptogenesis (56); **4.7.** Myelination ; **4.8.** The glutamate neurotransmitter systems (GNT) (56); **4.9.** The serotonin neurotransmitter system (SNT) (56); **4.10.** Acetylcholine neurotransmitter systems (ANT) (56); **4.11.** Neuronal migration (NM) (56) **4.12.** Known genetic associations (but only 13 diseases with genetic determinism may be considered as etiologic or predisposing factor for infantile (IS.). They are: *tuberous sclerosis, Aicardi syndrome, Down syndrome, phenylketonuria syndrome, PEHO, lissencefalia, neurofibromatosis type I, Angelman syndrome, pyruvate dehydrogenase deficiency, hemimegalencephaly, Hypomelanosis Ito, X -linked infantile spasms and cortical dysplasia* (54, 56, 64)

Chapter 5, entitled « *EEG patterns in epileptic encephalopathies* » reviews in detail the known and described aspects. Here we will briefly cover only the WS and LGS patterns.

5.3. West syndrome . *Hypsarrhythmia* is the *interictal* archetypal pattern and is present in two thirds of patients with WS. In one third of cases occur hypsarrhythmia variants (asymmetric HA, modified HA, atypical HA, fragmented HA, sided HA). In the West syndrome whose etiology is tuberous sclerosis, there is a pattern of atypical hypsarrhythmia. *Ictal EEG* patterns are variable, amounting to at least 11 different types with a duration of 0.5 sec to 2 min. Infants with WS can be identified several weeks before the appearance of typical HA (49, 123).

5.5 Lennox-Gastaut syndrome (LGS) *Inter-ictal* EEG abnormalities in the beginning can be represented by background abnormalities with or

without generalized discharges of slow spike and wave complexe. *Ictal EEG* recordings involve different aspects, depending on the type of seizures. *Atypical absences* are associated with generalized discharges of spike and slow wave complex (frequency below 2.5 Hz) *Tonic seizures*, accelerate the rapid paroxysmal activity. *Atonic attacks* mainly appear with generalized discharge of slow spike and wave complex (GDSSWC) and fast paroxysms, alone or in combination. *Myoclonic attacks* are mainly accompanied by generalized discharges of polyspikes with or without slow waves and fast rhythms (13, 98, 171)

Chapter 6, entitled « *The value of modern exploration methods of the brain electrical activity in the EE electrical-clinical diagnosis* » includes two chapters that describe: **6.1.** *Modern techniques of automatic recording and interpretation of EEG*, with *EEG mapping* (197), special recording computer programs (digital EEG with creating automatic detection programs of ongoing events and their quantification), *quantitative EEG* (QEEG) including screening for possible epileptic spikes or seizures and long-term EEG monitoring or outpatient records in ICU (82.143) EEG monitoring of known or suspected seizures refers to continuous EEG recording for 24 hours to support the diagnosis and treatment. It can be performed on out or in- patients (127). *Ambulatory EEG new digital models (EEGA)* reduce review time by sequencing and have automatic detection programs for spike and seizures; they identify epileptiform discharges on the basis of changes in amplitude, frequency and regularity. They have some clinical application: a) confirm the clinical suspicion of epilepsy, b) evaluate interictal epileptiform activity; c) prove the presence of seizures in patients surprised by this fact; d) assess response to therapy; e) assess nocturnal sleep events or related to it; f) assess suspicion of pseudoseizures; g) assess syncope (194) Improvement of records followed in real time by the *video EEG* opportunity to highlight subclinical seizures or subtle ones, such as different types of infantile spasms, absence, very short myoclonic seizures (144). *Long time monitoring video - EEG* involves 24 hours recordings in those cases in which there is suspicion of the presence of seizures, but there is insufficient data. *MEG source imaging* creates the possibility of locating the source of epileptic spikes, even if they are several sources and will involve surgical approach divided into several stages (83) Subchapter **6.2.** presents *Combined methods*

of exploring brain activity. One is the EEG recording while exploring functional MRI. The result of this technique is to « map » the hemodynamic changes associated with epileptic activity performed by recording the BOLD (blood oxygen level dependent) signal (190).

Chapter 7. The material and the method include:

7.1. The group under study The group of patients under study consisted of 30 patients who were hospitalized with the Clinic of Pediatric Neuropsychiatry in Tirgu-Mures from 1999 to 2009 (for 10 years). On the date when they were admitted to the group the patients' age ranged from 2 months to 6 years. The patients were surveyed for 10 years as of the date when they were admitted. Given the heterogeneous character of the clinical and electroencephalographic entities belonging to the EE group, we included only 4 EE forms in the group, corresponding to the established inclusion criteria, namely the *West syndrome*, the *Lennox-Gastaut syndrome*, the *Landau-Kleffner syndrome* and the *Dravet syndrome*. In many cases we found this phenomenon of *epileptic encephalopathy continuum* (EEC) that involved two of the most common forms of EE, namely the West syndrome (WS) and the Lennox-Gastaut syndrome (LGS). Of the four clinical forms of EEG, the largest number of patients (28, i.e. 90.3%) was diagnosed as suffering from the *West syndrome* (20, i.e. 70%) and from the *Lennox-Gastaut syndrome* (8, i.e. 20.3 %); with 10.6 % of them we have managed to seize the phenomenon of „epileptic encephalopathy continuum” described in the first part of the paper. Basically, 90 % of the included pathology fell within the first two syndromes mentioned, and this is why we will give a brief presentation of their inclusion criteria.

Inclusion criteria for the West syndrome: *Types of seizures*: spasms (s) in flexion or in extension, combined spasms (in flexion and in extension), asymmetric spasms, asynchronous spasms, spasms preceded by short atony, spasms preceded by partially asymmetric seizures during the epileptic attack, focal spasms, subtle spasms and subclinical spasms; / *The onset of seizures*: from 3 to 7 months / *EEG pattern*: hypsarrhythmia, with its different variants (asymmetric, modified, atypical, fragmented, unilateral); / *Evolution of EEG abnormalities*: the rhythms are being organized during the process, and from 2 to 4

years the HA pattern is replaced by the pattern of slow spike and wave complex (SWC) of LGS; / *Psychomotor development*: Delayed per primam or only set in (regression) after the onset of spasms and maintained in most cases due to the lack of control or to the poor control of seizures; / *Neurological syndrome*: variable (spastic or hypotonic forms of quadriplegia, hemiparesis, paraparesis or dystonic-dyskinetic forms).

The inclusion criteria for the Lennox-Gastaut syndrome: *Types of seizures*: tonic seizures, atonic seizures, epileptic seizures, myoclonic seizures, drop attacks, status epilepticus (sometimes persistent infantile spasm); / *Onset of seizures*: after 1 year of age; / *EEG patterns*: • paroxysms of rapid rhythms or rapid rhythmic spikes characterizing *tonic seizures*, the most frequently observed in slow wave sleep; • general discharges of slow spike and wave complexes, bilaterally, synchronously, symmetrically and with high amplitude on the frontal derivations characteristic to *atypical absences*; • inter-ictal spikes and multifocal spikes or slow spike and waves complexes, prevalent in the frontal and occipital areas; • foci of multiple independent spikes in the transition from the HA pattern to the slow SWC pattern; / *Psychomotor development*: sometimes delayed at the onset of seizures (there are only symptomatic forms), sometimes set in after the seizure started (regression); / *The neurological syndrome*: variable (spastic, hypotonic or dystonic-dyskinetic forms of quadriplegia, hemiparesis and paraparesis).

7.2. Method (Work equipment): For efficiently monitoring the patients they had to be periodically re-evaluated, **clinically** and **paraclinically**.

Clinically, the patients received a thorough *medical history (anamnesis)*. The data were recorded on *diseases related to the family medical history and to the personal pathological history* and a synthesis of the data is summarized in the table titled “*Pre- and peri-natal antecedents, family history and personal pathology.*” We also insisted on the stages of *psychomotor development* and on the *epileptic seizures onset* and their type. All types of seizures were organized in the table titled “*Age of admission to the study, types of seizures, and ophthalmic and imaging investigations.*” All the patients received *general clinical examination*, an assessment of their *neurological and reflexo-psycho-motor development*, using *transient reflex examination* and *psychomotor development scales*, as well as *neurological examination*, also highlighting existing cranial malformations. A

data synthesis is shown in the tables called “*The neurological syndrome and the psychomotor development of language*” and “*Types of epileptic encephalopathies and comorbidities.*”

In terms of **paraclinical** tests the serial EEG recordings were of utmost importance. The recordings were made with a 16-channel device, the Nyhon Kodan brand. Longitudinal and transverse assemblies were used in the system 10 to 20, with a paper speed of 15 mm / sec. and a calibrated amplitude of 50 microV.

There was a large variability in the EEG patterns typical with the EE group, given the level of effectiveness of the anti-epileptic drugs (AED) associated according to the rigorous principles of rational polytherapy, however there have been cases when despite a “very good” seizure control, the EEG appearance remained significantly altered. There have also been cases when despite a poor control of the seizures the EEG appearance was improved.

All these findings related to the variability of EEG patterns and their variants and to the treatment formulas used for each monitored treatment, and last but not least the measurable quantitative parameters for the evolution of the seizure frequency were included in the table titled “*EEG aspects, antiepileptic treatments and seizure development under treatment.*”

The *imaging evaluations* performed consisted of ultrasound examinations (mainly transfontanelar ultrasound, abdominal or targeting other locations, too), skull radiography, computer tomography examinations and magnetic resonance imaging (MRI) of skull and brain, all included in a previously mentioned table.

The *eye fundus examination* revealed aspects suggestive of the acute and chronic stages of the intracranial hypertension syndrome and aspects typical with phakomatoses. *Laboratory analyses* mainly required that *blood samples* should be taken. The blood parameters were determined periodically, i.e. every 3 months, mainly targeting the liver and kidney, and the titer of the antibodies anti CMV, HSV and Toxoplasma Gondii. In rare situations the serum concentrations were determined of antiepileptic drugs.

7.3. Programs used in the studied groups including cases of EE. We have processed all available medical information. After processing the data we drew up the 5 tables previously mentioned. The statistical analysis was made using the SPSS program version 19 and GRAPH PAD PRISM. For univariate

analysis of the data the x2 test (dichotomous variables) was used. Frequency tables were used in order to obtain numerical and percentage data. We calculated the mean values and the standard deviation (SD). The differences were considered as statistically significant with a value of the *p* parameter smaller than 0.05.

Chapter 8. Results: We found correlations between the parameter values obtained by statistical processing of the data, which clearly demonstrates the variability of the clinical and electroencephalographic patterns for the forms of epileptic encephalopathy studied. They showed statistically significant data, proving close links between the etiological factors, the comorbidities EE, represented in a large number of cerebral palsies (CPs) or, in a smaller number, by neurocutaneous syndromes (tuberous sclerosis, neurofibromatosis, trigeminal encephalopathy) and the tendency in most of the cases towards severe, mixed (motor, mental and language) development delay.

As concerns the *personal physiological history*, more frequently occurred the following: first trimester pregnancy symptoms (FTPS), primary asphyxia syndrome (PAS) of various degrees (PAS I, II, III), threat abortion (TA), neonatal seizures (NNS), Apgar score (AS) at 1 and 5 minutes (see Table no. XII). In Fig. No. 14 we presented the correlations between the Apgar score and the West syndrome, with a significantly lower score (Apgar 1 for about ¼ of the cases). *The age of admission to study*, i.e. the age of seizure onset shows features which will be discussed below. We have insisted on cases of WS which turn into LGS (“secondary” LGS) and the “de novo” LGS with early or very early onset.

Table XII FTPS and SAG III frequency in WS (multivariate regression) with statistically significant *p*: 0.05 and 0.034 respectively

Variabile	Coefficient nestandardizat		Coefficient standardizat	t	P value
	B	Ero area standard	Beta		
(Constant)	0.344	0.154		2.241	0.036
DEPT	0.443	0.218	0.443	2.029	0.05
SAG I	0.573	0.293	0.393	1.959	0.063
SAG II	-0.299	0.330	-0.170	-0.905	0.376
SAG III	0.594	0.262	0.460	2.263	0.034
AA	0.466	0.253	0.395	1.845	0.079
CNN	0.248	0.243	0.192	1.018	0.320

Variabila dependentă: Sindromul WEST

A particular aspect stands out with LGS, which shows a high incidence of the onset of the seizures within 1 to 4 months (*most unusual!*), with a spike representative of the third month and with consistent possibility of onset from 1 to 5 years of age, which corresponds to literature data. The explanation for the spike of incidence in the third month is the phenomenon of transition from WS to LGS, even if the first seizures occurring are not the infantile spasms.

As seen in the disease history, the *types of seizures* that occurred more frequently, such as infantile spasms and generalized seizures, especially generalized tonic seizures were subjected to statistical analyses. The methods used did not reveal a statistically significant *p* coefficient. Unsurprisingly, some generalized seizures showed a statistically significant frequency with the WS, even when present in very few cases, as shown in Fig. 20. **Figure 20. CTCG frequency in SW.**

Caption: 0= first examination, 1= during the progress

A situation similar to the tonic-clonic seizures is seen in the case of *amyotonic seizures (AS)*. One explanation could be the confusion caused by the similarity between the seizures of head falling on the thorax and the spasms in flexion (without upper limb flexion) suggestively known as the Salaam tic (twitch) (see Figure 21)

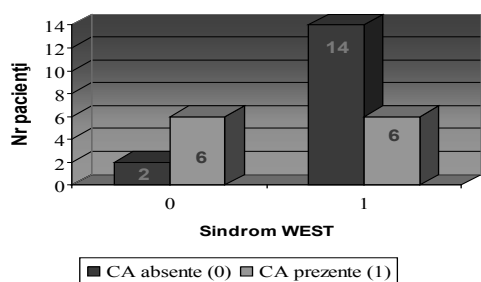


Figure 21. CA frequency inn SW.

Caption: 0 = at the beginning of the study; 1 = on a later examination

As expected, one of the types of generalized seizures representative for LGS, the *generalized tonic-clonic seizure*, is represented in a proportion very close to 50%. Unlike this kind of seizure, *generalized tonic seizures* are present in much higher, almost double, proportions.

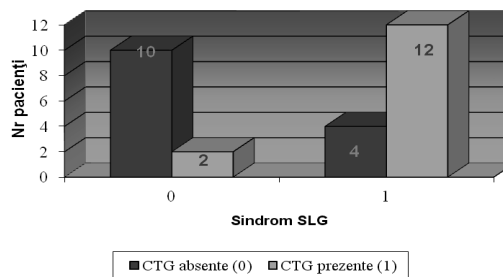


Figure 23. CTG frequency in SLG

Caption: 0=first examination, 1= during the progress

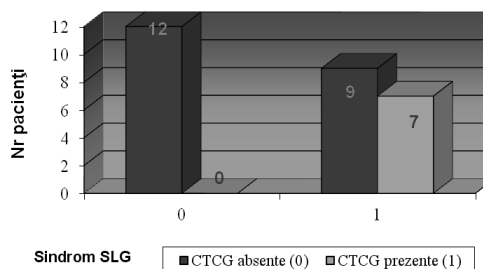


Figure 24. CTCG frequency in SLG

Caption: 0=first examination, 1= during the progress

The progress of *motor, mental and language development* highlighted with WS values of *p* less than 0.05, both for motor retardation existing before the onset of epileptic seizures and where regression occurred after the onset of seizures and was exacerbated by the lack of control over them. Also statistically significant associations were found with the hypotonic and spastic forms of CPs, and the multivariate regression analysis showed the same phenomenon with the dystonic-dyskinetic forms.

Analyzing the cases made it clear to what extent the *initial motor retardation* is present with the West syndrome and the fact that it increases with persistent seizures. The phenomenon is more obvious and stronger with the *symptomatic forms* of WS where the cerebral structural changes in the substrate can be identified by neuroimaging. Hypotonic forms of CP are associated with SW in most of the cases, i.e. in nearly 60% of the cases.

The **comorbidities** most strongly associated with epileptic encephalopathies are cerebral palsies (CPs) and congenital microcephaly with the West syndrome, and in different proportions with LGS. The results were presented in tables and figures, highlighting the predominance of neurological forms / symptoms, differentiated in the two EE forms analyzed, an aspect changing during the evolution, probably under the influence of medication (see Fig. 30).

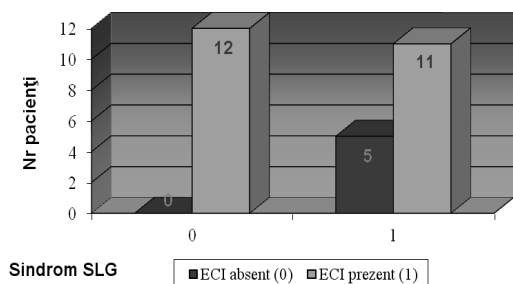


Figure 30. Frequency of the association between CP and LGS
Caption: 0 = at the study onset; 1= on a later examination (during the progress)

The imaging aspects captured by computer tomography (CT) and by magnetic resonance imaging (MRI) showed several types of changes. Of these, the most frequently observed was the *cortical atrophy*, followed by migration disorders and other brain malformations. Such modifications (massive and associated with a high titer of anti-CMV antibodies, present in a patient with WS, 8 months of age) are shown in Fig. 31 (see Fig. 31).

Of the whole studied group, all the 30 patients received *eye fundus examination*, and in 14 cases the EF examination revealed papillary pallor (PP), and 12 of them looked normal.

The types of seizures have largely fallen within the nosological markers, but there were situations when certain types of seizures characteristic of a certain syndrome were also present in a statistically significant proportion of another syndrome (eg, generalized seizures, both tonic and tonic-clonic and amiotonic with the West syndrome). However, *infantile spasms* were present in all cases of West syndrome or LGS evolved from the WS under study.

Electroencephalographic anomalies: we have found the well-known characteristic patterns with four of the EE forms, but they showed great variability during monitoring. *These patterns are not typical with a single form; they are the classic pattern or variants thereof that can be found in other forms of EE.* Thus, the hypsarrhythmia pattern can be found both with Ohtahara syndrome (but in an altered form), and in the forms of transition to the Lennox-Gastaut syndrome, in which the slow spike and wave complex pattern usually evolves from the alternative pattern of fragmented hypsarrhythmia. All these phenomena of a pattern transforming into another are part of the *epileptic encephalopathy continuum (EEC)* electrographic phenomenon.

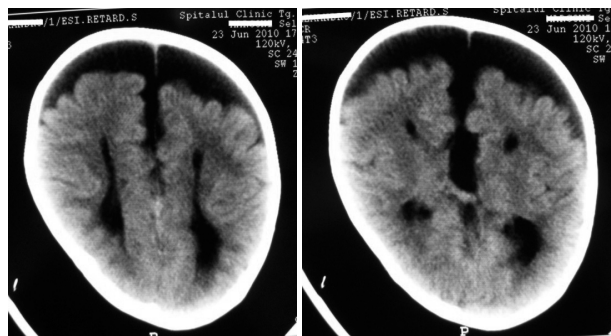


Figura 31. MRI of an 8 months' male patient, diagnosed with the West syndrome

The graphical representations (see Fig. 34-39) of the dynamics of classical *EEG pattern anomalies* and of the variants thereof during the monitoring were summarized, selecting *five stages* considered to be significant, for each of the studied EE (WS, LGS, LGS evolved from SW).

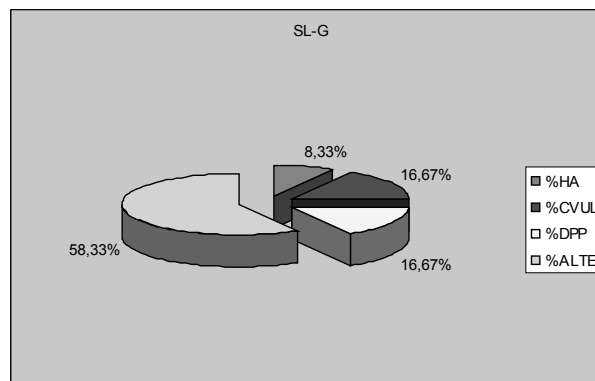


Fig. 34. Frequency of the patterns EEG_1 to SLG

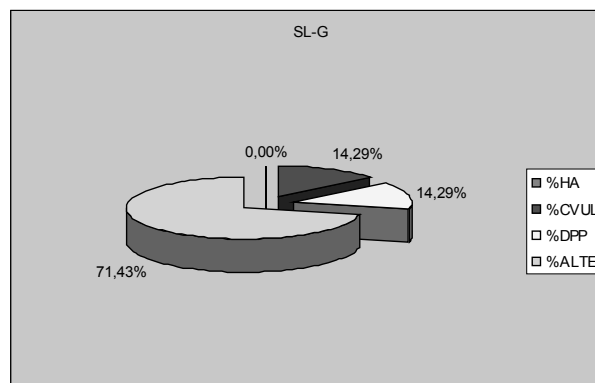


Fig. 35. Frequency of the patterns EEG_5 to SLG

Caption: We have chosen the first (EEG_1) and the fifth stage (EEG_5), considered to be significant for demonstrating the dynamic and variable character of changes, especially as concerns the hypsarrhythmia pattern.

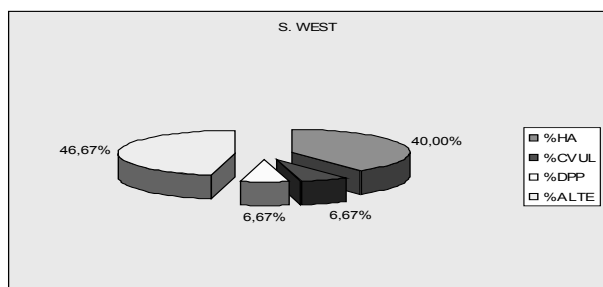


Fig.36. . Frequency of the patterns from EEG_1 to SW

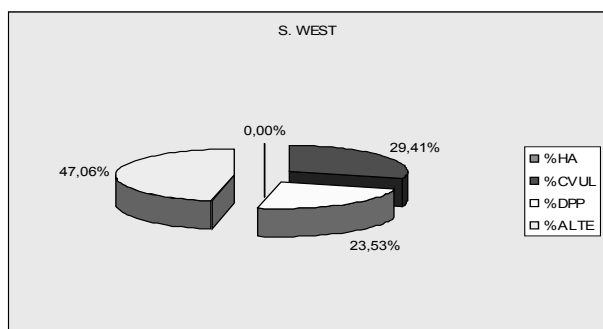


Fig.37. Frequency of the patterns from EEG 5 to SW

Caption: HA = hypsarrhythmia, SSWC = slow spike and wave complexes PPD = periodic pseudo-rhythmic discharges.

Comparing the evolution of patterns for the both syndromes we have found out a better control of the hypsarrhythmia pattern than the one of slow pike and wave complexes, during evolution.

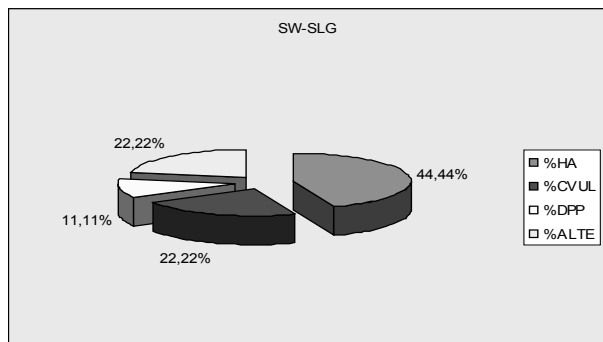


Fig. 38. Frequency of patterns from EEG_1

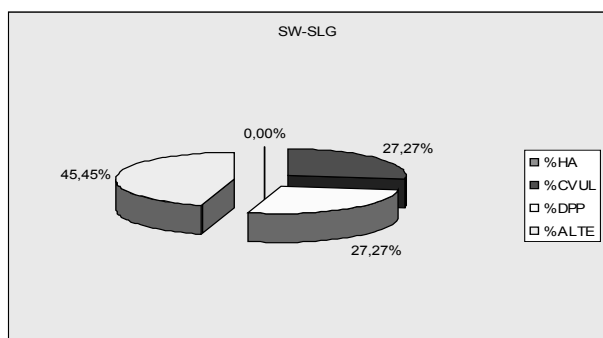


Fig.39. Frequency of patterns from EEG_5

With the transitional forms from WS to LGS (WS → LGS), we first recorded, at a rate close to 50%, the presence of the hypsarrhythmia pattern, intricate with SSWC and PPD (the first pattern being half of the hypsarrhythmic pattern, while PPD is half of SSWC), as can be seen in figure 51. Comparing this form of transition from WS to LGS with the other two forms analyzed, in terms of EEG there are consistent similarities with the West syndrome, at least in terms of irregular periodic survey of the hypsarrhythmia pattern and the lack of sufficient control over the SSWC pattern. In this context one can conjecture a favorable development of these cases if the transition from WS to LGS occurs later on.

The therapeutic-evolutive characteristics have shown reactivity changes during the evolution, depending on the variability of clinical seizures. The results have been presented in detail in this thesis. We only wish to note that by averaging the drug control over the three main types of seizures in the three syndromes, it appears that the least controllable are the focal seizures, i.e. 25% on average, while the generalized seizures and the infantile spasms have shown a high degree of control in a substantially equal proportion of 50%, with each of the representative syndromes.

Chapter 9. The discussions on the results are grouped by categories:

9.1. The age of onset of the seizures: we found values similar to those in the scientific literature, with one exception: With LGS (onset of seizures from 1 to 7 years, with a peak from 3 to 5 years), surprisingly and unlike the current data on incidence, the “peak” in the studied group is attained from 3 to 4 months, an interval similar to the onset of infantile spasms in the West syndrome. The explanation could be that the percentage (57.1%) of LGS *de novo* forms are less represented than the forms of LGS evolved from WS, which explains the “too early” onset of the generalized seizures, most of them tonic ones (see figure 18). 9.3. the etiologial factors - our results correspond to the literature data, but we found out that a significant contribution to the generation of these syndromes have had the opportunistic infections, of which the herpesviridae (cytomegalovirus and herpes viruses) are significantly represented by percent and in almost equal proportions, as compared the other viruses (see fig.67). 9.4. The comorbid disorders identified are those found in the literature studied. We will not go

into detail here, noting only that we frequently found disabling comorbidities such as *cerebral palsy* - CP present in 25 cases, accounting for 83%, with different p values of the two syndromes studied and that the spastic forms of CP are commonly associated with the Lennox-Gastaut syndrome, whereas the hypotonic forms are commonly associated with West syndrome.

9.5. The imaging investigations revealed *pathological* aspects in a significant proportion: different degrees of cortical atrophy with a number of 18 cases, totalling 60% and other aspects totalling 10%, consisting of: ventriculomegaly / hydrocephalus, intracranial calcifications, cerebellar hypoplasia, porencephaly cysts. The *eye fundus* appearance was normal in 14 of the cases studied (46.6%) and the papillary pallor was found with 12 patients (40%).

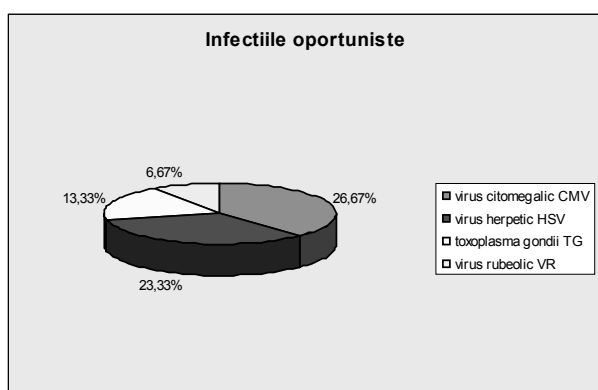


Figura 67. Frequency of the opportunistic infections in percentage

9.6. As concerns the *types of seizures* and their *frequency* during the monitoring, the aspect noted which drew our attention as being particular to the studied group was the surprising percentage of generalized seizures (tonic and tonic-clonic) in patients with WS. The same aspect was found in patients with LGS developed from WS. The longitudinal follow-up and the repetitive investigations allowed us *to discover the transformation of one syndrome into another (WS → LGS)* both clinically and paraclinically, thus highlighting the events known as the *epileptic encephalopathy continuum*. During the analysis the seizures were grouped into three distinct categories: generalized seizures, focal seizures and infantile spasms, in order to facilitate the approach to the therapeutic-evolutive characteristics.

9.7. EE treatment is a very complex process, mainly due to the polymorphism of the seizures identified with each entity and *it involves polytherapy* with all the clinical forms, *which thus becomes a rule, monotherapy*

remaining but an untouchable target. Our results are consistent with those in literature. Pharmacological treatment is ineffective in about 20% of the cases, which is seen as an unacceptable quality of life. These cases are termed as resistant / refractory epilepsy. After repeated attempts to define the disease, the following definition was accepted in 2009: “the failure of adequate tests with one or two carefully chosen, well tolerated, commonly used antiepileptic drug, to obtain total seizure control.” *Seizure control* - another controversial term, defined by the experts’ consensus, consists of: “a control over all the types of seizures for a period of 12 months or the equivalent of a period three times larger than the interval between seizures before further therapeutic intervention, however long it may be.” (109, 143). As monotherapy remains a unattainable target, *the rule should be rational polytherapy*, which relies on clear principles and rules, described in the general section. Tables on first and second choice drugs, the pharmacokinetics and side effects of the AED, including data on the interaction of the AED with other drugs are included in the thesis. They are comprehensive and contain updated information.

Chapter 10. Conclusions

1. Epileptic encephalopathies in our study are clearly dominated by two clinical forms: WS and LGS. We divided the casuistry of the second in LG syndrome “de novo” and LG coming from WS. The peak incidence of the onset West syndrome was found at the age of 3 months (50% of patients studied), with a significant share in the first and fourth month (30%), while at the second and fifth months it was 15%. The incidence of the onset in the Lennox-Gastaut syndrome showed a constant rate between the ages of 1 and 5 years, mentioning that in our study we found a notable exception: major debut in third month (40%) and at the age of 6 years (25 %).
2. The known etiologic factors were also identified in our control group: especially causes acting during immediate pre, peri and postnatal, producing some asphyxia syndromes of different degrees, which have the effect of weakening i.e. anyway immature brain, providing conditions for the development of serious, often irreversible conditions. We also found

in our control group significant strong correlations between Apgar score values, asphyxia syndromes and their significance as predictors for EE in general and for WS and LGS, in particular.

3. Regarding EE causative factors, our results show that opportunistic infections have a decisive role. The most significant data revealed almost equal percents for the cytomegalovirus and herpes viruses (26 and 23%) and lower (13%) for *Toxoplasma gondii*
4. Co-morbidities occurring in EE are multiple, at our control group prevailed cerebral palsies /chronic encephalopathy (various neurological syndromes: spastic and hypotonic forms in more than 60% but also in ataxic and dyskinesic ones), which was associated with

a highly severe retardation in development. The respective developmental delay preceded the onset of encephalopathy in 64 % of cases, mostly in WS, whereas regression was installed after the onset of seizures and was present in 34 % of the observed patient, mostly in LGS. Other important comorbidities found were neurocutaneous syndromes, autistic syndrome, microcephaly, and craniosynostosis.

5. Polymorphism seizures is a rule, even in classic WS where infantile spasms, as revealed in this study, can coexist, with generalized seizures, not to mention focal seizures that may occur in early clinical spasm or as onset clinical manifestation. I also found that in LGS infantile spasms may persist in association with generalized seizures representative for LGS

*

*

*

Bibliografie / Bibliography

1. Aicardi J. Epilepsy and other seizure disorders: Mechanisms of epileptic seizures. In: Aicardi J (Ed). *Diseases of the nervous system in childhood* (3 Ed) Mac Keith Press, Cambridge 2009: 575-577
3. Aicardi J, Ohtahara S, Severe neonatal epilepsies with suppression-burst pattern, in: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al. (Eds) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (4th edition), Montrouge, John Libbey Eurotext, 2006: 39-53
7. Arzimanoglou A, Aicardi J, *Epileptic Encephalopathies*, in: Aicardi J (Ed) *Disease of the Nervous System in Childhood*, (3 Ed). Mac Keith Press, Cambridge 2009: 593-602
13. Beaumanoir A, Blume WT., The Lennox-Gastaut syndrome, in: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, (Eds). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (4th edition), Montrouge, John Libbey Eurotext, 2006: 125 -148
35. Dalla Bernardina B, Fontana E, Darra F, Myoclonic status in non-progressive encephalopathies, in: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, (Eds). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (4th edition), Montrouge, John Libbey Eurotext 2006: 149-159
51. Engel J., Report of the ILAE Classification Core Group, *Epilepsia*; 2006, 47: 1558-1568,
58. Genton P, Dravet C, Lennox-Gastaut syndrome, in: Engel J Jr, Pedley TA. (Eds.) *Epilepsy, a comprehensive textbook* (2nd ed.), Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2008: 2417-2429
60. Glauser TA, Morita DA, Infantile spasms (West syndrome), *e-Medicine Specialties*, 2010: 2-4
78. Holmes G, Dulac O, Vigeveno F, Epileptic spasms, in: Engel J. Jr., Pedley T. A., (Eds.), *Epilepsy, a comprehensive textbook* (2nd ed.), Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2008: 625-635
121. Morita DA, Glauser TA, Lennox-Castaut syndrome, in: Pellok J., Bourgeois BFD (Eds.), *Pediatric epilepsy, diagnosis and therapy* (3th ed.), New York, Demos Medical Publishing, 2008: 307-323
123. Muzykewicz DA, Costello DJ, Halpern FK, et al., Infantile spasms in tuberous sclerosis complex: Prognostic utility of EEG, *Epilepsia*; 2009, 50: 290-296
147. Parisi P, Spalice A, Nicita F, et al., „Epileptic Encephalopathy” of Infancy and Childhood: Electro-Clinical-Pictures and Recent Understanding, *Curr Neurophar*; 2010, 8: 409-421
148. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S et al., Infantile spasms: A U.S. consensus report, *Epilepsia*; 2010, 51: 2175-2189
161. Scantlebury MH, Velisek L, Moshe S, Catastrophic epilepsies of infancy-from bedside to the bench and back, *Neurol Asia*, 2007; 12 (Suppl 1): 7 - 9
173. Stavros MH, *Epileptic and Epileptiform Encephalopathies*, 2006, e- Medicine, [http:// www.emedicine.com/neuro/topic 547.htm](http://www.emedicine.com/neuro/topic 547.htm) 293
174. Stephani V, The natural history of myoclonic-astatic epilepsy (Doose syndrome) and Lennox-Gastaut syndrome, *Epilepsia*; 2006, 47 (Suppl 2): 53-55
188. Vigeveno F, Fusco L, Pachatz C., Neurophysiology of spasms, *Brain Dev*; 2005, 23: 467-472
190. Vulliemoz S, Lemieux L, Daunizeau J et al., The combination of EEG Source Imaging and EEG-correlated functional MRI to map epileptic networks, *Epilepsia*, 2010, 51: 491-505
194. Waterhouse EJ, *Ambulatory EEG Monitoring*, [http://emedicine.medscape.com/ article/ 1139483](http://emedicine.medscape.com/article/1139483), 2008
197. Wong PKH, Lopes da Silva H F, Electroencephalogram mapping and dynamic analysis, in: Engel J. Jr., Pedley T. A., (Eds.), *Epilepsy, a comprehensive textbook* (2nd ed.), Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2008: 863-873
200. Zafeiriou DI, Myoclonic Status Epilepticus in Nonprogressive Encephalopathy, in: Panayotopoulos CP (Ed.), *Atlas of Epilepsies*, vol.2, Springer-Verlag London Limited, 2010: 919-923.