

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU"
CLUJ NAPOCA
FACULTATEA DE MEDICINĂ



LAURA POPESCU

ASPECTE NEUROFIZIOLOGICE DE SOMN ÎN
ENCEFALOPATIILE EPILEPTICE ȘI EPILEPTIFORME

TEZA DE DOCTORAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC
PROF.DR. ILEANA BENGA

2011

CUPRINS

Lista de abrevieri

1. PARTEA GENERALĂ

1.1. INTRODUCERE	1
1.2. DATE GENERALE.....	1
Definiții.....	1
Istoric	3
1.3. CLASIFICARE	4
A. Clasificarea epilepsiilor și sindroamelor epileptice (ILAE 1989).....	4
B. Propunerea de clasificare a epilepsiilor (2001).....	4
C. Alte propuneri în clasificarea pentru encefalopatiile epileptice și epileptiforme	5
1.4. EPIDEMIOLOGIE.....	7
A. Vârsta de debut	7
B. Incidența	8
C. Prevalența	8
1.5. ETIOPATOGENIE.....	10
Encefalopatii epileptice și epileptiforme idiopatice	11
Encefalopatii epileptice și epileptiforme simptomatice	11
1.6. NEUROFIZIOPATOLOGIE.....	15
A. Date de anatomie	15
B. Generarea potențialelor neuronale	15
C. Aspecte neurofiziologice de somn.....	17
Stadiile somnului.....	17
Somnul non-REM.....	17
Somnul REM.....	19
Alte ritmuri fiziologice de somn.....	21

D. Tehnica înregistrării eeg de somn.....	19
E. Aspecte neurofiziopatologice de somn in encefalopatii epileptice și epileptiforme.....	20
1.7. ASPECTE TERAPEUTICE	26
A. Medicația antiepileptică.....	26
B. Indicații terapeutice în encefalopatiile epileptice și epileptiforme.....	35
2. CERCETARE PERSONALĂ	
2.1. INTRODUCERE	39
2.2. LOTUL de la Spitalul Clinic de Copii Brașov	
2.1. Metoda de lucru.....	40
2.2. Rezultate.....	43
2.3. Discutarea rezultatelor.....	86
2.4. Concluziile studiului lotului din Brașov.....	106
2.3. LOTUL de la Clinica de Neurologie Pediatrică Spitalul Clinic „Prof. Alexandru Obregia” din București	
3.1 Metoda de lucru.....	108
3.2 Rezultate și Discuții.....	109
3.3 Concluziile lotului din București.....	127
2.4. COMPARAREA LOTURILOR	129
2.5. CONCLUZII	131
BIBLIOGRAFIE.....	i
ANEXE.....	I

Cuvinte cheie: Encefalopatii Epileptice și Epileptiforme, aspecte electroencefalografice epileptiforme de somn, Index de Vârfuri, Prednison, Synachten.

ASPECTE GENERALE

1.1. INTRODUCERE

Encefalopatiile epileptice și epileptiforme constituie o categorie importantă de boală neurologică la copii prin gravitatea handicapului psihomotor pe care îl creează, uneori generând chiar decesul la vârste fragede. Ele pot fi investigate neurofiziologic prin înregistrări tip electroencefalogramă de rutină și mai ales înregistrări de somn care facilitează apariția anumitor modificări.

Encefalopatiile epileptice și epileptiforme reprezintă o patologie cerebrală severă manifestată prin perturbarea progresivă a statusului psihomotor, consecință a descărcărilor electrice haotice ictale și interictale survenite pe un creier patologic sau indemn initial, în proces de maturare (1).

Există o multitudine de termeni sinonimi pentru această patologie cerebrală printre care: sindroame catastrofice epileptice, epilepsii catastrofice, afazia epileptiformă, sindroame epileptice maligne (2)

Încadrarea diverselor forme de epilepsie și sindroame epileptice în clasificări riguroase a întâmpinat greutăți de-a lungul timpului demonstrând caracterul lor perfectibil.

Dezbaterile ulterioare au definit și au extins permanent clasificarea cu noi propuneri (vezi tabelul nr 1)(14).

CLASIFICARE	IN VIGOARE	PROPUSA	TOTAL
I 1989 ILAE	Sindrom Landau-Kleffner		1

II 1997 (Engel)	Sindrom Landau-Kleffner	1.Tulburări de migrare neuronală difuză (Complexul agirie-pahigirie și heterotopia în bandă), 2.Hemimegalencefalia, 3.Sdr Hemiconvulsie-Hemiplegie- Epilepsie (Sdr HHE) 4.Sdr Sturge –Weber, 5.Deficiența de Piridoxină.	6
III 2001 (Engel)	Sindrom Landau-Kleffner	Encefalopatii Epileptice (7, 13): 1.Encefalopatia Mioclonică Precoce 2.Sdr Ohtahara 3.Sdr Dravet 4.Sdr West 5.Epilepsia Malignă Cu Crize Migratorii Ale Sugarului 6.Statusul Mioclonic din encefalopatiile neprogresive 7.Sdr Lennox-Gastaut 8.Epilepsia Cu Vârfuri-Undă Continue In Somnul Cu Unde Lente (ESES sau CSWS) 9.Sdr Rasmussen.	10
IV 2004 Riviello controversat (10)	Sindrom Landau-Kleffner	Encefalopatii epileptiforme (10): 1.Tulburarea pervazivă de dezvoltare 2.Tulburarea dezintegrativă a copilăriei (sindromul Heller/demența infantilă) 3.Tulburări de dezvoltare a limbajului (afazia congenitală) 4.Tulburări cognitive tranzitorii	5
V 2005 Panayioutopoulos (12)	Sindrom Landau-Kleffner	1.Engel 2001 + 2.Epilepsia parțială benignă atipică a copilului 3.Epilepsia gelastică hipotalamică	12
VI 2010	Sindrom Landau-Kleffner	1.Panayioutopoulos 2005 + 2.Riviello 2004+ 3.Engel 1997	21

Tabel nr 1: Propuneri de clasificare a encefalopatiilor epileptice și epileptiforme (14 modificat)

Există numeroase studii, unele în desfășurare, pentru a identifica mai corect și a înțelege mai bine această patologie neurologică extrem de complexă prin varietate, severitate și implicații sociale.

Encefalopatiile epileptice sunt boli multifactoriale complexe cu prognostic grav. Factorii etiologici se pot împărți în funcție de momentul acțiunii lor în factori prenatali, intranatali și postnatali.

I.6. NEUROFIZIOPATOLOGIE

Activitatea epileptiformă denotă o activitate neuronală hipersincronă și excesivă a unei arii de neuroni, condiție necesară producerii unor modificări bruște de potențial cu apariția de vârfuri pe EEG.

Activitatea epileptiformă este controlată prin circuite de feedback tip buclă în care sinapsa neuronului activat cu un neuron inhibitor induce inhibarea neuronului inițial. Prin mecanismul de feedback se generează activitatea EEG ritmică sincronă, vârfurile și potențialele lente inhibitorii în populațiile de neuroni. Astfel, aceste descărcări epileptiforme ale ariilor neuronale mici mențin aparent un comportament normal fără efecte clinice, fiind numite interictale sau subclinice. În schimb descărcărileacompaniate de crize se numesc ictale.

Somnul are rol facilitator pentru apariția descărcărilor epileptice ictale și interictale.

Interpretarea corectă a unui EEG la copil necesită înregistrarea fenomenelor de ațipire, somn și trezire care au morfologie diferită de cea a adulților, în funcție de vârstă.

Lipsa medicamentului antiepileptic ideal rămâne o problemă pentru aplicarea unui terapii eficiente în epilepsie și mai ales în cele refractare la tratament, în special encefalopatiile epileptice și epileptiforme.

2. CERCETAREA PERSONALĂ

2.1. INTRODUCERE

Lucrarea este un studiu deschis, observațional, în 2 centre, comparativ. Se desfășoară prospectiv pentru Brașov și retrospectiv pentru București pe o perioadă de 3 ani având intervalul de recrutare septembrie 2006-septembrie 2009. În studiul de față ne-am propus următoarele scopuri:

1. Identificarea cazurilor de copii cu Encefalopatie Epileptică și Epileptiformă internați în Spitalul Clinic de Copii Brașov și stabilirea indicatorilor epidemiologici de incidență, prevalență pentru comunitatea din Brașov, respectiv țară.
2. Identificarea aspectelor electroencefalografice epileptiforme în somnul cu unde lente la copii studiați în Spitalul Clinic de Copii Brașov și cei din Clinica de Neurologie Pediatrică din București; comparația acestor aspecte complexe de descărcări tip Vârf, Polivârf, Complexe Vârf-Unda, Complexe PoliVârf Unda, Unda-lentă între subgrupurile de Encefalopatii Epileptice și Epileptiforme precum și între lotul din Brașov și cel din București. Stabilirea corelației dintre diverse grafoelemente cu apartenența la cele 2 subgrupuri, cu caracterul simptomatic al diferitelor leziuni epileptogene, cu prognosticul și evoluția sub tratament.
3. Identificarea Indexului de descărcări paroxistice tip Vârf într-o epocă de 5 secunde la copii studiați în Spitalul Clinic de Copii Brașov și cei din Clinica de Neurologie Pediatrică din București; s-a ales epoca cu cele mai multe descărcări de vârfuri din traseele EEG efectuate la acești copii. Stabilirea corelației Indexului de descărcări paroxistice de Vârfuri cu diversele categorii de patologii și cu evoluția lor sub medicația anticonvulsivantă.
4. Urmărirea aspectelor clinico-evolutive și terapeutice la schema de tratament anterioară studiului și la schema cu Prednison propusă în lotul de la Brașov precum și aprecierea statistică a eficienței medicației cu Prednison.
5. Aprecierea eficienței terapeutice a Synachtenului față de alte medicamente la copii internați la Clinica de Neurologie Pediatrică București.

2.2. LOTUL I -BRAȘOV

2.2.1.METODA DE LUCRU

CRITERII DE SELECȚIE A PACIENȚILOR

Populația accesibilă a fost constituită din copii cu vârste între 2 luni și 18 ani din Brașov care s-au adresat pentru consult neuropsihic la Spitalul Clinic de Copii Brașov sau cabinetul privat de neurologie pediatrică, în perioada de recrutare septembrie 2006-septembrie 2009. Studiul prospectiv a avut o durată de 3luni.

Modalitatea de culegere a datelor calitative nominale a fost prin eșantionare consecutivă, longitudinal prospectiv.

METODELE STATISTICE utilizate s-au efectuat în programul Excel for Windows, utilizând teste parametrice de tip media aritmetică, deviație standard (SD), minim, maxim, varianță, coeficient de variație; testul t-Student pentru eșantioane independente a fost utilizat pentru compararea valorilor absolute. De asemenea a fost utilizat testul Hi-pătrat pentru stabilirea corelațiilor dintre două variabile numerice. Valoarea $\alpha=0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

Eșantionul simplu reprezentativ de 14 de pacienți din Brașov a fost divizat în două subgrupe: A. ENCEFALOPATIE EPILEPTICĂ și B. ENCEFALOPATIE EPILEPTIFORMĂ.

2.2.4. CONCLUZIILE LOTULUI I (BRAȘOV)

Au fost formulate 16 concluzii pentru Lotul din Brasov privind incidența, prevalența de perioadă pe grupe de vârstă, de sex, categoriile de varstă afectate, tipurile de diagnostic principale și secundare întâlnite, gravitatea handicapului secundar, tipuri de tratamente administrate anterior intrării în studiu, vârsta medie de diagnosticare, prognostic, aspect EEG paroxistice de somn de tip Vârf (V), Complex-Vârf-Undă (CVU), Complex-Poli-Vârf-Undă (CPVU), Poli-Vârf (PV), Unda-lentă (U-lentă) și identificarea diverselor entități ale Encefalopatiilor Epileptice și Epileptiforme. Pentru compararea a acestor cazuri clinice foarte diferite s-a definit Indexul de descărcări paroxistice de V ca numărul de descărcări de V identificate într-o epocă de 5 secunde în valoare absolută. S-a putut aprecia astfel eficiența tratamentului cu Prednison, medicație aleasă pentru Lotul din Brașov. Deși tratamentul nu a avut semnificație statistică, la testul t-Student, în schimb s-au identificat prin Index chiar rebound și recăderi.

2.3. LOTUL II (BUCUREȘTI)

2.3.1. METODA DE LUCRU

CRITERII DE SELECȚIE A PACIENȚILOR

Populația accesibilă a fost constituită din copii cu vârste între 2 luni și 18 ani din țara care s-au adresat pentru consult neuropsihic la Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Alex. Obregia” București, Clinica de Neurologie pediatrică în perioada de recrutare septembrie 2006-septembrie 2009. Studiul a fost retrospectiv și a urmărit în principal aspecte legate de tipurile și distribuția grafoelementelor și secundar tipuri de tratament în Encefalopatia Epileptică și Epileptiformă.

S-au utilizat aceleași criterii de includere și excludere ca la lotul Brasov.

Modalitatea de culegere a datelor calitative nominale a fost prin eșantionare consecutivă, longitudinal retrospectiv.

Lotul a cuprins 53 de pacienți. Lotul a fost divizat în 2 subgrupe: A) ENCEFALOPATIE EPILEPTICĂ și B) ENCEFALOPATIE EPILEPTIFORMĂ.

2.3.3. CONCLUZIILE LOTULUI DIN BUCUREȘTI

Au fost formulate 17 concluzii pentru Lotul din Brașov privind același aspect ca în Lotul Brasov. Pentru medicație s-a ales Synachten a cărei eficiență nu s-a dovedit semnificativ statistic în comparație cu alte medicații la evaluarea EEG prin Index de descărcări paroxistice de V după 5-7 zile. S-a utilizat testul Hi-pătrat tabel de contingență 2x2 cu valoarea tabelară $X^2_{\alpha=0,05, v=1}=3,841$.

2.4. COMPARAREA LOTURILOR

În intervalul septembrie 2006- septembrie 2009 au fost observați un număr de 67 de pacienți diagnosticați cu Encefalopatii Epileptice și Epileptiforme dintr-un total de 9038 de internări în cele două centre regionale din Brașov și București. Cei 67 de copii au avut 174 de internări, iar numărul de cazuri noi a fost de 4281. În lotul I Brașov au fost identificați 14 cazuri, iar în lotul II București 53 de cazuri.

S-a făcut o comparație detaliată a rezultatelor obținute în cele două loturi din punct de vedere al grafoelementelor întâlnite, sediului și frecvenței lor, a rolului în explicarea patologiei și corelării cu datele din literatura străină.

2.5. CONCLUZII

1. Această lucrare este primul studiu din țara noastră referitor la aspectele neurofiziologice de somn la pacienții cu Encefalopatii Epileptice și Epileptiforme.

2. În teză au fost unificate toate propunerile de clasificare existente din 1957 până în prezent, chiar și cele controversate din literatura străină, pentru o înțelegere complexă și unitară a entităților din această patologie și am identificat cazuri de diagnostice capcană doar prin efectuarea EEG-ului de somn. Prin acestea consider că lucrarea contribuie la informarea corectă, detaliată a medicilor neurologi pediatrii despre rolul primordial al EEG-ului de somn în Encefalopatiile Epileptice și Epileptiforme și la sensibilizarea pentru diagnosticare precoce a acestor pacienților.
3. În perioada 2006-2009 (3ani) s-a efectuat un studiu observațional regional deschis prospectiv care a identificat lotul I de 14 copii cu Encefalopatii Epileptice și Epileptiforme în cadrul Spitalului Clinic de Copii Brașov și a fost comparat cu un studiu observațional regional retrospectiv care a identificat lotul II de 53 de cazuri de copii cu Encefalopatii Epileptice și Epileptiforme în cadrul Clinicii de Neurologie Pediatrică a Spitalului Clinic de Psihiatrie "Prof. Alexandru Obregia".
4. Cazurile din ambele loturi au fost împărțite fiecare în două subgrupe: A) Encefalopatii Epileptice și B) Encefalopatii Epileptiforme. În ambele loturi au predominat cazurile de Encefalopatii Epileptice cu valori cuprinse între 78,57-92,45%, mai mari în lotul II București.
5. Gravitatea și comorbiditățile cazurilor au fost mai severe în lotul I Brașov determinând decesul în raport de 1/7, fiind afectat grupul de vârstă 2luni-2 ani. În lotul II nu s-au consemnat decese.
6. Incidența Encefalopatiilor Epileptice și Epileptiforme calculată pentru intervalul de 3 ani pentru cele 2 loturi a fost sensibil egală, cuprinsă între 1,26-1,67%, mai mare în lotul II București, posibil prin gradul mai crescut de adresabilitate pentru cazuri complicate.
7. Prevalența Encefalopatiilor Epileptice și Epileptiforme calculată pentru intervalul de 3 ani a fost sensibil egală, cuprinsă între 1,71-2,04%, mai mare în lotul II București, posibil prin gradul mai crescut de adresabilitate pentru cazuri complicate.
8. Vârsta medie de diagnosticare a fost aproape de 3 ori mai mare în Encefalopatiile Epileptiforme față de cele Epileptice în lotul I (4,16 ani față 12,7 ani) și doar de 2 ori în lotul II (3,34 ani față de 6,72 ani), diagnosticarea fiind mai precoce în lotul II București.
9. S-a constatat că sunt neglijate multe cazuri cu diverse afecțiuni psihice, în sensul că nu sunt investigați EEG de rutină, de altfel singura investigație ce poate reîncadra diagnosticul indiferent de rezultatele imagistice sau biologice și readapta corect tratamentul.
10. Introducerea EEG de somn în investigațiile de rutină indiferent de vârsta pacientului trebuie să devină obligatorie pentru cazurile unde se suspicionează regres psihic, motor, tulburări de comportament. Trebuie revizuite astfel protocoalele internaționale și naționale pentru implicarea EEG de somn ca investigație de rutină într-o paletă mult mai largă de afecțiuni neurologice și psihiatrice.
11. Aspectele electroencefalografice paroxistice de somn au fost asemănătoare în cele două loturi și au înregistrat predominant descărcări de tip CVU în ambele subgrupuri, reflectând aspectul epileptiform intercritic; descărcările de tip V, CPVU, U-lentă și PV nu s-au regăsit decât în subgrupul Encefalopatiilor Epileptice, reflectând caracterul epileptic intercritic caracteristic.
12. Sediul descărcărilor de tip CVU, V și CPVU din lotul I a fost preponderent unilateral cu caracter intermitent în Encefalopatiile Epileptice; în Encefalopatiile Epileptiforme sediul CVU a fost predominant difuz cu caracter intermitent. Pentru lotul II sediul descărcărilor CVU a fost preponderent difuz cu caracter intermitent atât în Encefalopatiile Epileptice cât și în Encefalopatiile Epileptiforme; descărcările de tip

V și CPVU au fost constatate doar în primul subgrup predominant unilateral cu caracter intermitent.

13. Grafoelementele epileptiforme intercritice paroxistice de somn au coincis ca sediu cu leziunile imagistice din Encefalopatiile Epileptice simptomatice demonstrând potențialul epileptogen al acestora. În cazul Encefalopatiilor Epileptice criptogenice prezența grafoelementelor epileptiforme intercritice paroxistice de somn determină un prognostic rezervat cum este cazul Sindromului West criptogenic care s-a transformat ulterior în sindrom Lennox-Gastaut criptogen. Evidențierea sediului descărcărilor de tip CVU cu sediu Frontal drept la cazul diagnosticat în lotul Brașov cu Tulburări Cognitive Tranzitorii vine în concordanță cu rezultatele școlare slabe din studiile neurofiziologice lui Binnie (55,56).
14. Fiind studiu observațional comparativ între două loturi cu o patologie foarte diversă ca manifestare clinică și neurofiziopatologică și mod de culegere diferit a datelor, prospectiv în Lotul din Brașov și retrospectiv în Lotul din București, am folosit un Index de descărcări paroxistice de Vârfuri în cifră absolută înregistrat în decurs de o epocă de 5 secunde, nu procentual pe o perioadă de 10 minute ca în literatura din străinătate (76). Astfel, acest nou tip de Index de descărcări paroxistice de Vârfuri a putut fi aplicat pentru toate entitățile identificate, nu doar Sdr Landau Klefner sau sindroame ESES ca Indexul procentual de până acum, pentru a putea cuantifica diversele entități din punct de vedere al potențialului epileptiform intercritic, compararea între cele două loturi și evidențierea beneficiului terapeutic.
15. Indexul de descărcări paroxistice de V definit prin numărul de descărcări EEG paroxistice de tip V în decurs de o epocă de 5 secunde a prezentat valori asemănătoare pentru cele 2 loturi mai reduse la lotul II în cadrul Sindromului West (44,8 față de 47,3), urmate de Sindromul Lennox-Gastaut (61 față de 79,6); Indexul de V cel mai mare s-a consemnat tot în lotul II subgrupul A (170,3 față de 167,6). Variațiile pot fi atribuite particularităților individuale de tip vârstă, schemă terapeutică anterioară și frecvența și complexitatea crizelor.
16. Diagnosticul a fost minimalizat de aparținători și/sau depășit terapeutic de 2 ori mai mult în lotul I (57% față de 28,3% din cazuri) prin absența medicației sau prezența doar a monoterapiei; schemele anterioare de tratament aplicate cazurilor din Brașov au evidențiat contraindicațiile Carbamazepinei în Epilepsia Parțială Benignă Atipică a Copilului dar nu au găsit soluția controlului acestei patologii.
17. Tulburările de integrare socială permanentă sau tranzitorie au fost constatate în ambele loturi la toți pacienții (100%), urmate de sechele psihice, motorii. Calitatea vieții poate fi ameliorată la multe cazuri dacă diagnosticarea și tratamentul sunt precoce.
18. Tratamentul cu corticosteroizi tip Prednison nu s-a dovedit a fi semnificativ statistic prin testul t-Student deși a produs ameliorări clinice și/sau electroencefalografice în unele cazuri iar Indexul de descărcări paroxistice de V a scăzut temporar după 6 săptămâni în medie cu 17,2%, de la 117,75 la 97,5. La 1 caz s-a înregistrat fenomen de rebound la scăderea dozei iar în alt caz s-a înregistrat fenomen de recădere după un interval de timp. Un factor ce poate explica lipsa semnificației statistice este aspectul tardiv al inițierii tratamentului după câțiva ani și corticofobia părinților care a determinat retragerea din studiu a copiilor. Oricum Prednisonul rămâne medicamentul de elecție pentru spamele infantile dacă pacientul a fost vaccinat recent antipoliomielitic.
19. Nu există o corelație clară între doza de Prednison și Indexul de descărcări paroxistice de V existând chiar o creștere inițială a acestuia la un caz după inițierea curei de Prednison. Absența unei relații biunivoce doza Prednison- Index de V poate fi

explicată prin particularități individuale și/sau limitarea inițierii dozei la 2mg/kg și la maximum de 60mg/zi datorită efectelor adverse, astfel că potența farmacodinamică a fost diferită de la un caz la altul. Dealtfel doza de inițiere aleasă în studiul din Lotul Brașov deși a fost similară cu cea indicată de Hadjiloizou în 2006, cura a fost mult mai scurtă din precauție pentru efectele adverse (2).

20. Tratamentul cu corticosteroizi tip Synachten intramuscular ½ fiolă, zilnic timp de 5 zile, apoi ½ fiolă la 2 zile, 2 fiole, apoi ½ fiolă la 3 zile, 2 fiole, apoi ½ la 7 zile, 2 fiole a adus ameliorări variabile electroencefalografice și/sau clinice tranzitorii, însă testul t-Student nu s-a dovedit a fi semnificativ statistic chiar dacă valoarea medie a Indexului de descărcări de Vârfuri a scăzut cu 26,78% după 5-7 zile de la 111,3 la 81,5.
21. Deși rămâne tratamentul cel mai des utilizat în Encefalopatiile Epileptice de tip West și Lennox-Gastaut nu s-a constatat o corelație clară între doza de Synachten și Indexul de descărcări paroxistice de V în Lotul București posibil datorită lipsei standardizării administrării medicației pe kgcorp sau suprafață corporală, astfel că potența farmacodinamică a fost diferită de la un caz la altul. Dealtfel doza de inițiere și durata curei aleasă în studiul din Lotul București a fost mult mai mică și mai scurtă din precauție pentru efectele adverse față de recomandările din studiul lui Hrachovy din literatura de specialitate americană (60).
22. Compararea eficacității curei de Synachten cu alte medicații prin testul Hi-pătrat aplicate în Clinica de la București arată că nu este semnificativă statistic. Explicația posibilă este intervalul scurt de 5-7 zile între evaluări prin limitările consecutive studiului retrospectiv.
23. Compararea eficacității curei de Prednison 6 săptămâni cu Synachten Depot 5-7 zile evidențiază o ameliorare mai rapidă a mediei de Indexului de descărcări paroxistice de V sub Synachten de 26,78% față de 17,2%, dar valoarea absolută a testului t-Student este favorabilă Prednisonului de 1,511 față de 0,573. Ambele medicații rămân cu eficiență nesemnificativ statistică pentru probabilitatea statistică $\alpha=0,05$.
24. Schemele de tratament aplicate în Encefalopatiile Epileptice și Epileptiforme au încă valoare empirică. Eficiența curei de Synachten rămâne probabil superioară celei de Prednison fapt demonstrabil doar când se vor standardiza schemele la nivel național.

BIBLIOGRAFIE 76

ANEXE

CURRICULUM VITAE

NUMELE: POPESCU LAURA (fostă Moșoiu)

ACTIVITATE: Medic primar neurologie pediatrică, Doctorand științe medicale, Spitalul Clinic de Copii Brașov, Secția Psihiatrie infantilă cu Compartiment de Neurologie Pediatrică

DATA ȘI LOCUL NAȘTERII: 12.12.1968, Brașov, Romania

PROFESIA: medic primar neurologie pediatrică

LIMBI STRAINE: engleza

DOMICILIUL: Brasov, Strada Constantin Brâncoveanu, nr 50 , cod 500132

STARE CIVILA: căsătorită, fără copii

UNIVERSITATEA: absolventă în 1996 a Universității de Medicină “Gr. T. Popa”, Iași

STUDII POSTUNIVERSITARE:

Rezident de neurologie pediatrică București: între 1998-2003, absolvit cu media 9,62

Cursul “Actualități în tratamentul epilepsiei, 2000 (București) Prof. Dr M Tardieu

Cursul “Explorări electrofiziologice în neurologie-EEG, EMG, EP, 2000 (București)

Cursul "Progrese în tratamentul epilepsiei", 2001 (Bucuresti)
Cursul "Explorări electrofiziologice în neurologie-EEG, EMG, EP, 2001 (București)

Cursul "EEG pediatric", 2002 (București)

Cursul "Actualități în tratamentul epilepsiei, 2003 (București) Prof. Dr J Aicardi

Competență EEG-2004, absolvent cu media 9,33

Examen de medic primar neurologie pediatrica, 2005, (Cluj) cu media 9,83

Doctorant în științe medicale la Cluj: „Aspect neurofiziologice de somn în encefalopatiile epileptice și epileptiforme” îndrumator Prof Dr. Ileana Benga

Cursuri acreditate de EUREPA (Academia Europeană De Epileptologie) și Colegiul Medicilor din Romania:

-EUREPA teaching session: "Aspect noi în diagnosticul clinic și electrofiziologic al epilepsiei" 2004, (București), ținut de Dr Walter van Emde Boas,

-EUREPA teaching session: "Probleme de diagnostic 1- este epilepsie?" 2005 (Paris), curs precongres ținut de Alla Guerkhht,

-EUREPA teaching session: "Probleme de diagnostic 1- este epilepsie parțială sau generalizată?" 2005 (Paris), curs precongres ținut de Vladimir Komarek

-EUREPA teaching session: "Epilepsii temporale și extratemporale-aspecte clinice și EEG", 2005, (Brașov) ținut de Dr Walter van Emde Boas,

-EUREPA teaching session: "Noi aspecte de diagnostic și tratament în neurologia pediatrică", 2006 (Bucuresti), atelier internațional ținut de Prof Dr Sergiusz Joswiak

-EUREPA teaching session: "Actualități în epilepsia copilului", 2006 (Neptun), atelier național precongres,

-EUREPA teaching session: "Epilepsia dincolo de întuneric. Perspective noi în îmbunătățirea calității vieții la persoanele cu epilepsie", 2006 (Brașov) ținut de Dr Walter van Emde Boas

Cursuri acreditate de EPNS (European Pediatric Neurology Society) și Colegiul Medicilor din Romania:

-“EPNS Training Course Neurogenetics”, 2009 (Cheile Grădiștei) prezidat de Dr Raoul Hennekam

-“EPNS Training Course Neuroimaging”, 2009 (Cheile Grădiștei) prezidat de Dr Linda Meiers

-“EPNS 2010 Training Course on Epilepsy”, 2010 (Cheile Grădiștei) prezidat de Dr Hellen Cross și Prof Dr A Arzimanoglu

-“EPNS 2010 Training Course on Central Motor Functional Disorders”, 2010 (Cheile Grădiștei) prezidat de Dr Florian Heinen și Prof Dr Antigone Papavassiliou

Cursuri acreditate de Colegiul Medicilor din Romania:

-“Introducere în diagnosticarea și terapia Vojta”, 2001 (Sibiu), ținut de Dr Bauer H Schikorra

-“Mișcări paroxistice neepileptice la copil”, 2001, (București) ținut de Prof Dr Sanda Măgureanu

-“Somnul și tulburările de somn- aspecte clinice și EEG de somn “, 2005, (București) ținut de Dr Walter van Emde Boas

- “Mișcări involuntare”, 2004, (Poiana Brașov) ținut de Prof Dr Eduardo Tolosa

-“EPI-EXPERT- Aspect clinice fundamentale în epilepsie”, 2004 (București), curs precongres ținut de Prof Dr Sanda Măgureanu, Prof Dr Ileana Benga, Prof dr Băjenaru

-“Criterii de diagnostic în Clasificarea Internațională a Dizabilităților”, 2004, (Băile Herculane) curs precongres

-“EPI-EXPERT- Aspect clinice fundamentale în epilepsie”, 2005 (Cluj) ținut de Prof Dr Sanda Măgureanu, Prof Dr Ileana Benga, Prof dr Băjenaru

- „Actualitati in metodologia de diagnostic clinic si tratament la sugar si copilul mic; Epilepsia la sugarul mic; Tehnici specifice de interventie in bolile neurologice la sugar si copilul mic”, Tg Mures, 25.09.2010
- TREAT-NMD Training „Standards of care in the management of people with DMD”, Bucuresti , 18.03.2011, conf Dr Dana Craiu si Thomas Sejersen

Coorganizator local (cu Conf. Dr Dana Craiu) al unor cursuri pentru medici, asistente și tehnicieni EEG:

- EUREPA teaching session:” Epilepsii temporale și extratemporale-aspecte clinice și EEG”, 2005, (Brașov) ținut de Dr Walter van Emde Boas,
- “Elemente teoretice și practice în tehnica înregistrării EEG”, 2007, ținut de tehnicieni EEG Therese Gutter și Willie Smith
- “EPNS Training Courses”, 2009,2010 și 2011 (Cheile Grădiștei)

Membru al următoarelor societăți:

- SNPCAR (Societatea de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din Romania) din 1998
- Asociația Română Împotriva Epilepsiei afiliată la ILAE (International League Against Epilepsy) din 2000
- EPNS (European Pediatric Neurology Society) din 2009

Experiența profesională: din 2003 până în prezent medic neurolog pediatru la Spitalul Clinic de Copii Brașov.

Activitate Științifică și de Cercetare:

-Studii multicentrice de medicament:

- 3 de faza IV- subinvestigator și 1 de faza III- investigator

-peste 8 lucrări prezentate la conferințe, ateliere și publicate în reviste naționale/ internaționale.

1. Cazuri clinice capcană de encefalopatii epileptice și epileptiforme - Popescu L, Benga I, Revista Medicina Modernă, nr 1, 2011, p11-15

2. Aspecte neurofiziologice de somn și terapeutice în encefalopatiile epileptice și epileptiforme - Popescu L, Benga I, Revista Medicina Moderna, nr 4, 2010, p202-207

Coautor la carte:

“Afecțiuni neuromusculare la sugar, copil și adolescent”, Amaltea, București, 2004

Secțiunea VI: Afecțiuni ale mușchiului

Cap 25. Abordarea pacientului cu boală musculară p579-592; autor

Cap 27. Distrofii Musculare congenitale p609-633; coautor

Cap 28. Distrofii muscular progresive cu afectare predominantă la nivelul centurilor p634-636; coautor

Cap 29. Distrofinopatii p637-668; coautor

Cap 30. Distrofii muscular forma centurilor p 669-700; coautor

Cap 31. Distrofia muscular Emery-Dreifuss p700-707; coautor

Cap 32. Distrofii musculare progresive cu afectare nelocalizată predominant la nivelul centurilor p708-730; coautor

Domenii de interes:

Epileptologie, EEG

Boli neuromusculare

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “IULIU HAȚIEGANU”
CLUJ NAPOCA
FACULTATEA DE MEDICINĂ



LAURA POPESCU

NEUROPHYSIOLOGICAL SLEEP ASPECTS IN THE
EPILEPTIC AND EPILEPTIFORM
ENCEPHALOPATHIES

PhD Thesis

Scientific Coordinator

PROF.DR. ILEANA BENGA

2011

Table of Contents

1. GENERAL OVERVIEW.....	1
I.1. INTRODUCTION	1
1. 2. GENERAL ASPECTS.....	1
Definition.....	1
History.....	3
1.3. CLASIFICATION.....	4
A. Classification of the Epilepsy and Epileptic Syndromes (ILAE 1989).....	4
B. Suggested classification of Epilepsy (2001).....	4
C. Other suggestions in classification of Epileptic and Epileptiform Encephalopathies	
.....	5
1.4. EPIDEMIOLOGY.....	7
A. Age onset.....	7
B. Incidence.....	8
C. Prevalence.....	8
1.5. ETIOPATOGENY.....	10
Idiopathic Epileptic and Epileptiform Encephalopathies	11
Symptomatic Epileptic and Epileptiform Encephalopathies	11
1.6. NEUROFIZIOPATOLOGIA.....	15
A. Anatomy	15
B. Neuronal Potential spread.....	15
C. Neurophysiology Aspects in Sleep	17
Sleep Stages	17
Non-REM stage of Sleep.....	17
REM stage of Sleep.....	19
Other physiological rhythms in Sleep.....	19
D. EEG Recording Technique in Sleep.....	21
E. Neurophysiology Aspects of Sleep in Epileptic and Epileptiform	
Encephalopathies.....	22

1.7. THERAPEUTICAL ASPECTS.....	26
A. Antiepileptic medication.....	26
B. Therapeutical aspects in Epileptic and Epileptiform Encephalopathies.....	35
2 PERSONAL RESEARCH.....	149
2.1. INTRODUCTION.....	149
21. LOT I (BRASOV).....	140
2.2.1. Methodology.....	140
2.2.2. Patient selection criteria.....	143
2. 2.3. Discussions.....	86
2. 2.4. Lot I Conclusions (BRAȘOV).....	106
2.3. LOT II (BUCHAREST).....	108
2.3.1. Methodology.....	108
2.3.2. Results and Discussions in Lot II Bucharest.....	109
2.3.3. BUCHAREST LOT Conclusions.....	127
2.4. LOT COMPARISON.....	129
2.5. CONCLUSIONS.....	131
BIBLIOGRAPHY.....	i
APPENDICES.....	I

Key Words: Epileptic and Epileptiform Encephalopathies, electroencephalographic epileptiform sleep aspects, Spike Index, Prednisone, Synactene.

GENERAL OVERVIEW

1.1. INTRODUCTION

Epileptic and epileptiform encephalopathies constitute an important category of neurological disease in children due to the gravity of the psychomotor handicap they create, in some cases generating death at an early age. They can be investigated on a neurophysiologic basis by making use of routine encephalogram recordings and in particular sleep recordings that can facilitate noticing certain changes.

Epileptic and epileptiform encephalopathies represent a severe cerebral pathology manifested through a progressive disturbance of the psychomotor status, a consequence of chaotic ictal and interictal electrical discharges occurring on a pathologic brain or initial stimulus, in the maturing process (1).

There are many synonym terms for this cerebral pathology which include: catastrophic epileptic syndromes, catastrophic epilepsies, aphasic epileptiform, malign epileptic syndromes (2).

Grouping diverse forms of epilepsy and epileptic syndromes in rigorous classifications has faced difficulties along time, proving their improvable character.

Previous debates have permanently defined and extended the classification with new propositions (see table nr 1). (14)

CLASSIFICATI ON	CURRENT	SUGESTED	TOTAL
I 1989 ILAE	Landau- Kleffner Syndrome		1
II 1997 (Engel)	Landau- Kleffner Syndrome	1. Difuse neuronal migration dysfunction (The agirie-pahigirie and ongoing heterotopathy complex), 2. Hemimegalencephaly, 3. Hemiconvulsion-Hemiplegia- Epilepsy Sdr. (HHE Sdr) 4. Sturge –Weber Sdr,	6

		5. Piridoxine Deficiency.	
III 2001 (Engel)	Landau- Kleffner Syndrome	Epileptic Encephalopathies (7, 13): 1. Premature Mioclinic Encephalopathy 2. Ohtahara Sdr 3. Dravet Sdr 4. West Sdr 5. Malign Epilepsy with Migrating Crisis on the Newborn 6. Mioclinic Status from Nonprogressive encephalopathies 7. Lennox-Gastaut Sdr 8. Continuous Peak-Wave Epilepsy in Slow-Wave Sleep (ESES or CSWS) 9. Rasmussen Sdr.	10
IV 2004 Riviello controversat (10)	Landau- Kleffner Syndrome	Epileptiform Encephalopathies(10): 1. Pervasive developmental disorder 2. Childhood disintegrative disorder (Heller syndrome/infantile dementia) 3. Developmental language disorder (congenital aphasia) 4. Transitory cognitive disorder	5
V 2005 Panayioutopoulos (12)	Landau- Kleffner Syndrome	1. Engel 2001 + 2. Child atypical benign partial Epilepsy 3. Hypothalamic gelastic Epilepsy	12
VI 2010	Landau- Kleffner Syndrome	1. Panayioutopoulos 2005 + 2. Riviello 2004+ 3. Engel 1997	21

Table nr 1: Epileptic and Epileptiform classification propositions (14 amended)

There are numerous studies, some undergoing, as to a better identification and understanding of this neurologic pathology of extreme complexity through its variety, severity and social implications.

Epileptic Encephalopathies are complex multifactorial diseases with severe prognostic. Etiologic factors can be classified based on their moment of impact in prenatal, intranatal and postnatal factors.

1.6. NEUROFIZIOPATOLOGY

Epileptiform activity denotes a hypersynchron and excessive neuronal activity of an area of neurons, a necessary factor in the appearance of sudden potential changes with EEG peaks appearing.

Epileptiform activity is controlled by loop type feedback circuits in which the neurons' synapsis activated with an inhibitor neuron induces inhibition of the initial neuron. Through the feedback mechanism synchronous rhythmic EEG activity is generated, the peaks and slow inhibitory potentials in the neuron populations. Epileptiform discharges of the small neuronal areas thus apparently maintain a normal behavior without clinical effects, being called interictal or subclinical. However, discharges accompanied by crisis are called ictal.

Sleep acts as a facilitator for ictal and interictal epileptic discharges.

A correct interpretation of an EEG for a child requires recording the doze off, sleep and waking phenomena which have a different morphology from that of adults, depending on age.

Lack of the ideal antiepileptic medicine remains a problem for applying an efficient treatment in epilepsy, especially in those refractory to treatment like Epileptic and Epileptiform Encephalopathies.

2.PERSONAL RESEARCH

2.1. INTRODUCTION

The paper is an open, observational study conducted in 2 centres, comparative. It acts on a prospective basis for Brasov and retrospective for Bucharest over a 3 year period deployed within the interval September 2006- September 2009. The study mainly consists of identifying the electroencephalographic aspects in slow wave sleep for children with epileptiform and epileptic encephalopathies. A second focus is obtaining within 3 months the safety and efficiency profile of the corticosteroid treatment with Prednisone or Synactene either at the start (as a first antiepileptic treatment), or consecutive with the association of any other antiepileptic treatment whose efficacy and/or safety proved unsatisfactory.

At the basis of this study is the idea that at the moment there aren't any adequate epidemiological studies in our country in regards to the frequency, severity mortality for Eplileptiform and Eplileptic Encephalopathies and the electroencephalographic aspects of wake and sleep are not always accessible to an unauthorized observer.

The following aims have been defined for the current study:

1. Identifying cases of child Epileptic and Epileptiform Encephalopathies in the Children's Clinic Hospital in Brasov and determining the epidemiological indicators for incidence and prevalence of these cases in Braşov county and in our country.
2. Identifying the electroencephalographic epileptiform aspects in the slow wave sleep in children in the Children's Clinic Hospital in Brasov and the Pediatric Neurology Clinic in Bucharest; comparing these two complex aspects of Spike (V), Polispikes (PV), Complex Spike-Wave (CVU), Complex Polispikes-Wave (CPVU), Slow Wave (U lenta) discharges within the subgroup of Epileptic and Eplileptiform Encephalopathies as well as within the Brasov and Bucharest lot. The correlation between these graphoelements and different groups of pathology, symptomatic aspect of the epileptogenic lesions, prognosis and the outcome with medication to be determined.
3. Identifying the paroxysmal discharge Spike type Index in a 5 second epoch in children studied in the Childrens' Clinical Hospital in Brasov and Pediatric Neurology Clinic in Bucharest; the epoch with most spike discharges from the EEG route ran on these children was chosen. The correlation with different disorders and the outcome with medication to be determined.
4. Following the clinico-evolutive and therapeutic aspects in the treatment scheme previous to the study and in the Prednisone scheme proposed in the Brasov lot as well as statistical testing of the efficiency in Prednisone treatment
5. Evaluating the therapeutic efficiency of Synactene compared to other medicines in children checked in at the Pediatric Neurology Clinic in Bucharest.

2.1. LOT I (BRASOV)

2.2.1METHODOLOGY

PATIENT SELECTION CRITERIA

The accessible population consisted of 2month -18 year old children from Brasov who addressed the Childrens' Clinical Hospital in Brasov or the private pediatric neurology cabinet for a neuropsychic consultation in the conscription period September 2006 – September 2009. The prospective study was undertaken over a 3 month period.

Personal financial resources were used and included the Neuron-Spectrum – 4/EP digital video-electroencephalograph device with 21 channels and video

surveillance system during EEG recordings, as well as the Micromed System Plus digital encephalograph with 21 electrodes available in the NPI section of the Children's Clinical Hospital in Brasov.

The qualitative data collection methodology consisted of consecutive sampling, longitudinal prospective.

STATISTICAL METHODS used were executed in Excel for Windows, utilizing parametric tests such as arithmetic average, standard deviation (SD), minimal, maximum, variance, variance coefficient; student t test for independent sampling was used to compare absolute values. Also the Hi-square test was used for establishing the correlation between two numerical variables. The $\alpha=0,05$ value was considered to be statistically significant.

The simple representative sample of 14 patients from Brasov was divided in 2 subgroups: A. EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY and B. EPILEPTIFORM ENCEPHALOPATHY

2.2.4. LOT I CONCLUSIONS (BRAȘOV)

16 conclusions for the Brasov Lot were formulated in regards to incidence, period prevalence by age, sex groups, age categories affected, main and secondary diagnostic types encountered, secondary handicap gravity, types of treatments administered ante study adoption, average diagnostic age, prognostic, Spike V-type paroxysmal sleep EEG aspects (V), Complex-Spike-Wave (CVU), Complex-Poly-Spike-Wave (CPVU), Poly-Spike (PV), Slow-Wave (U-Slow), and identifying the diverse entities of Epileptic and Epileptiform Encephalopathies. In order to compare these very different clinical cases, the V-type paroxysmal discharges Index were defined as the number of V-type discharges in an epoch of 5 seconds in absolute value. This made it possible to estimate the efficiency of Prednisone based treatment, the chosen medication for the Brasov Lot. Although the treatment lacked statistical significance, rebound and backsliding were identified through the Index at the Student's T test.

2.3. LOT II (BUCHAREST)

2.3.1. METHODOLOGY

PATIENT SELECTION CRITERIA

The accessible population consisted of 2 month -18 year old children from around the country who addressed the Clinic Psychiatry Hospital "Prof. Alex. Obregia" Bucharest, the Pediatric Neurology Clinic for neuropsychiatry consultation in the conscription period September 2006-September 2009. The study was retrospective and mainly followed aspects regarding the types and distribution of treatment in Epileptic and Epileptiform Encephalopathies.

Resources consisted of EEG observation sheets conducted on the Byologic and System Plus video-encephalograph devices.

The same criteria for inclusion and exclusion as for the Brasov lot were used.

Nominal qualitative data gathering consisted of consecutive sampling, longitudinal retrospective.

The lot included 53 patients. The lot was divided in 2 subgroups: A) EPILEPTIC ENCEPHALOPATHIES and B) EPILEPTIFORM ENEPHALOPATHIES.

2.3.3. BUCHAREST LOT CONCLUSIONS

17 conclusions were formulated for the Bucharest Lot in regards to the same aspect as for the Basov Lot. Synachtene was chosen as medication, the efficiency of which did not prove to be statistically significant in comparison to other medication for

the EEG evaluation based on the V-type paroxysmal discharges Index after 5-7 days. The square Hi test was used, contingency table 2x2 at a table value of $X^2_{\alpha=0,05,v=1}=3,841$.

2.4. LOT COMPARISON

Within the 2006-2009 period 67 patients with epileptic and During the 2006-2009 period 67 patients with Epileptic and Epileptiform Encephalopathies were identified from a total of 9038 check-ins in the two regional centres in Brasov and Bucharest. The 67 children had 174 check-ins, and the number of new cases was 4281. In Lot I Brasov 14 cases were identified, while in Lot II Bucharest there were 53 cases.

A detailed comparison of the results obtained for the two lots was done from the point of view of grapho-elements encountered, their premise and frequency, role in explaining the pathology and correlation with foreign literature data.

2.5. CONCLUSIONS

1. This paper is the first study from our country which looks at the neurophysiological sleep aspects in patients with Epileptic and Epileptiform Encephalopathies.
2. Within the thesis, all classification proposals existing from 1957 to present were unified, even the controversial ones from foreign literature, in order gain a complex and unitary understanding of this pathology's entities; and cases of trick-diagnostic were identified solely through sleep EEG. By doing so, the paper is considered to be a contribution towards a correct, detailed briefing of pediatric neurologist doctors on the primordial role of sleep EEG in the Epileptic and Epileptiform Encephalopathies and an increased susceptibility for early diagnosis for these patients.
3. In the 2006-2009 period (3years) a regional observational study opened prospectively was conducted and identified lot I of 14 children with Epileptic and Epileptiform Encephalopathies within the Children's Clinical Hospital in Brasov and was compared with a regional observational retrospective study that identified lot II of 53 children with Epileptic and Epileptiform Encephalopathies within the Clinic of Pediatric Neurology of the Psychiatric Clinical Hospital "Prof. Alexandru Obregia".
4. The cases present in both lots were split in two sub-groups: A) Epileptic Encephalopathies and B) Epileptiform Encephalopathies. In both lots the Epileptic Encephalopathies predominated with values between 78.57-92.45%, larger in lot II Bucharest.
5. The gravity and comorbidity of the cases were more severe in lot I Brasov and determined a death ratio of 1/7, the 2months-2year old group being affected. There were no deaths recorded in lot II.
6. The Epileptic and Epileptiform Encephalopathies incidence calculated for the 3 year interval for the 2 lots was sensibly equal, between 1.26-1.67%, larger in Bucharest's lot II, possibly due to the higher degree of addressability for complicated cases.
7. The Epileptic and Epileptiform Encephalopathies prevalence calculated for the 3 year interval for the 2 lots was sensibly equal, between 1.71-2.04%, larger in Bucharest's lot II, possibly due to the higher degree of addressability for complicated cases.
8. The average age at diagnosis was almost 3 times higher in Epileptiform Encephalopathies than Epileptic ones in lot I (4.16 years compared to 12.7) and just 2 times larger in lot II (3.34 years compared to 6.72 years), diagnostics happening earlier in lot II Bucharest.
9. It was found that many cases with diverse psychical affections were neglected, in the sense that no routine sleep EEG investigations are conducted, the sole investigation that can reclassify the diagnosis regardless of imagistic or biologic results and correctly readapting treatment.

10. Introducing sleep EEG routine investigations regardless of the patients' age should become compulsory for all cases suspected of psychic, motor regression, behavioral disorders. National and International protocols should be revised for introducing sleep EEG as a routine investigation within a much larger palette of neurological and psychiatric diseases.
11. Paroxysmic electroencephalographic sleep aspects were found to be similar for the two lots and have predominantly recorded CVU type discharges in both subgroups, reflecting the intercritic epileptiform feature; V-type, CVU, U-slow and PV were only found in the Epileptic Encephalopathy subgroup, showing the characteristic intercritic epileptic character.
12. CVU, V and CPVU discharge premise was preponderantly unilateral with intermittent feature in Epileptic Encephalopathies; in Epileptiform Encephalopathies the CVU premise was predominantly diffuse with an intermittent feature. For lot II the CVU discharge premise was preponderantly diffuse with intermittent feature in Epileptic Encephalopathies as well as Epileptiform Encephalopathies; type V and CPVU discharges were only observed in the first unilaterally predominant sub-group with intermittent feature.
13. Paroxysmic intercritic epileptiform sleep graphoelements coincided in terms of premise with the imagistic lesions belonging to symptomatic Epileptiform Encephalopathies, proving their epileptogen potential. For the cryptogenic Epileptic Encephalopathies the presence of Paroxysmic intercritic epileptiform sleep graphoelements determines a reserved prognostic as in the case of the cryptogenic West Syndrome which later became the cryptogenic Lennox-Gastaut Syndrome. Showing the premise for CVU type discharges with frontal right premise in the diagnosed case from Brasov, with Transitory Cognitive Disorders, comes in agreement with poor school results present in Binnie's neurophysiological studies. (55,56).
14. This paper being a comparative observational study of two lots with a pathology very diverse in clinic and neuro physiopathological manifestation and with a different method for data collection, prospective for the Brasov Lot and retrospective for the Bucharest Lot, a paroxysmic Peak discharge Index in absolute digit was used during an epoch of 5 seconds and not procentual for a 10 minute period as found in foreign literature (76). Thus, this new type of paroxysmic Peak discharge Index could be applied for all identified entities and not just for Landau Klefner Sdr or ESES syndromes as in the case of the procentual Index used so far, for quantifying the diverse entities from the point of view of intercritic epileptiform potential and for revealing the therapeutic benefit.
15. The V Index consisting of the number of peak discharges within an epoch of 5 seconds showed rather equal values between the two lots, slightly higher for the Brasov Lot (47,3 compared to 44,8) for the West Syndrome, and 79,6 compared to 61 for the Lennox-Gastaut Syndrome. For the other Epileptic Encephalopathies the values of the Peak type discharges Index were slightly higher for the Bucharest lot (170,3 compared to 167,6). The variations can be attributed to the individual particularities of age, previous therapeutic scheme, frequency and complexity of seizures.
16. The diagnosis was minimized by caregivers and or was therapeutically overseen twice as much in lot 1 cases (57% compared to 28.3%) through the lack of medication or the presence of monotherapy; previous treatment schemes applied in cases from Brasov showed the side effects of Carbamazepine in Child Atypical Benign Partial Epilepsy but failed to find a solution for controlling this pathology.

17. Permanent or transitory social integration disorders were identified in both lots in all patients (100%), followed by psychic, motor sequel. The standard of life can be improved in many cases should there be an early diagnosis and treatment.
18. Treatment with Prednisone type corticosteroids did not prove statistically significant through the t-Student test even though it caused clinical improvements in some cases and the V Index was temporarily lowered after 6 weeks by 17.2% from 117.75 to 97.5. In one case a rebound phenomenon was recorded when the dosage was decreased and in another case a fall back phenomenon was recorded after a while. A factor that can perhaps explain the lack of statistical significance is the lateness aspect in initialising treatment after a few years and the parents' corticophobia which led to children being taken off study. In all cases, Prednisone remains the medication of choice for infantile spasms if the patient was not recently administered an antipoliomyelitic vaccine.
19. There is no clear correlation between the Prednisone dose and the V index, moreover an initial growth of the V Index existing in one case after the Prednisone treatment commenced. The absence of a biunivocal relationship between the Prednisone dosage and V Index may be explained by individual particularities or the limitations of the initial dosage in 2mg/kg at the 60mg/day maximum due to adverse effects, thus the pharmacodynamic potency was different in every case. The initiation dose chosen in the study for the Brasov Lot, although being similar to that indicated by Hadjiloizou in 2006, treatment was much shorter as a precaution for adverse effects (2).
20. Treatment with Synachten type corticosteroids ½ vial per day for 5 days, then ½ vials every 2 days, then ½ vials every 3 days, 2 vials, then ½ every 7 days, 2 vials brought variable encephalographic and or transitory clinic improvements., but the t-Student test did not prove statistically significant even though the average value of V Peak Index dropped by 26.78% after 5-7 days from 111.3 to 81.5.
21. Although remaining the most frequently used treatment in West and Lennox-Gastaut Epileptic Encephalopathies, no clear correlation was seen between the Synachten dose and the paroxysmic V-type discharges Index for the Bucharest Lot, possibly due to a lack of standardization for administering medicine per bodykg or body surface, thus the pharmacodynamics potency being different from one case to another. The initiation dose as well as the treatment period chosen in the study for the Bucharest lot was smaller and shorter as a precaution for adverse effects as compared with Hrachovy's study recommendations from American specialty literature (60).
22. Comparing the efficacy of the Synachten cure with other medications by using the Hi-square test at the Bucharest Clinic shows that it is not a statistically significant cure. The possible explanation is the short 5-7 days intervals between the evaluations by the consecutive limitations of the retrospective study.
23. Comparing the efficacy of the 6 weeks Prednisone cure with the 5-7 days Synachten Depot indicates a 26.78% faster improvement of the average V Index under Synachten compared to 17.2%, but the absolute value of the t-Student test favours Prednisone with 1.511 compared to 0.573. Both medications have no statistical significance for the statistical probability $\alpha=0,05$.
24. Treatment schemes applied in Epileptic and Epileptiform Encephalopathies still have an empirical value. Synachten treatment efficiency remains probably superior to Prednisone treatment, a matter which can be proved once schemes will be standardised at a national level.

BIBLIOGRAPHY 76

APPENDICES

CURRICULUM VITAE

NAME: POPESCU LAURA (former MOSOIU)

RANK: MD, Ph.D.-student, Pediatric Neurologist, Clinical Children Hospital, Pediatric Neuropsychiatry Ward, Brasov .

DATE AND PLACE OF BIRTH: 12.12.1968, Brasov, Romania.

PROFESSION: senior child neurologist

LANGUAGES: English.

HOME ADDRESS: 50 Constantin Brancoveanu St., cod 500132, Brasov, Romania.

MARITAL STATUS: Married with no child.

UNIVERSITY: - graduation - 1996, Gr.T. Popa University of Medicine, Iasi.

POSTGRADUATE CLINICAL APPOINTMENT:

- Pediatric Neurology Resident, between 1998-2003; graduated with 9,62;
- Course: 'Updates in Epilepsy Treatment', 2000 (Bucharest) Prof. M Tardieu, MD;
- Course: 'Electrical Explorations in Neurology'- EEG, EMG, EP, 2000 (Bucharest);
- Course: 'Progress in Epilepsy Treatment', 2001 (Bucharest);
- Course: 'Electrical Explorations in Neurology'- EEG, EMG, EP, 2001 (Bucharest);
- Course: "Pediatric EEG"- 2002
- Course: 'Updates in Epilepsy Treatment', 2003(Bucharest), Prof. J Aicardi MD;
- Competence – EEG – 2004; graduated with 9,33.
- Senior Pediatric Neurologist – from 2005; graduated with 9,83 (first graduate of the national appointment);
- Ph.D.- student: Neurophysiological Aspects Of Sleep In Epileptic And Epileptiform Encephalopathies.

Courses credited by EUREPA (European Academy of Epileptology) and Medical College Romania:

- EUREPA TEACHING SESSION: „ NEW ASPECTS IN THE CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL DIAGNOSIS OF EPILEPSY”, at Spitalul Al Obregia, chaired by Walter van Emde Boas M.D., Ph.D, Department of EEG adviser for epilepsy Holland , 2004, Bucharest
- EUREPA TEACHING SESSION: „ DIAGNOSTIC ISSUE 1- IS IT EPILEPSY?” Chaired by Alla Guerkht (from Russia), 1 day, Paris, 2005 Pre Congress Course
- EUREPA TEACHING SESSION: „ DIAGNOSTIC ISSUE 2- IS IT A PARTIAL OR A GENERALIZED SEIZURE?” Chaired by Vladimir Komarek (from Czech Republic), 1day, Paris, 2005 Pre Congress Course
- EUREPA TEACHING SESSION: International Workshop (Prof.Dr. Sergiusz Joswiak - Poland) “New aspects of diagnostic and treatment in child neurology”, in Bucharest, 2006.
- EUREPA TEACHING SESSION: National workshop: “Updates in child epilepsies” Pre Congress Course, Neptun, 2006
- EUREPA TEACHING SESSION “Epilepsy beyond the darkness. New perspective in life quality improvement of epileptic individuals”: 2006, Brasov, chaired by Walter van Emde Boas.
- “Temporal and Extratemporal Epilepsies- clinical and EEG aspects”: Brasov, Clinical Children Hospital, 2005, chaired by Walter van Emde Boas M.D., Ph.D

Courses credited by EPNS (European Pediatric Neurology Society) and Medical College Romania:

- “EPNS Training Course Neurogenetics”- Cheile Gradistei, 2009, chaired by Dr Raoul Hennekam (from Holland)
- “EPNS Training Course Neuroimaging”- Cheile Gradistei, 2009, chaired by Dr Linda Meiners (from Holland)
- “EPNS 2010 Training Course on Epilepsy”- Cheile Gradistei, 2010, Course Directors: Hellen Cross MD (from UK), Prof A. Arzimanoglou, MD, PhD (from France)
- EPNS Training Course on Central Motor Function Disorders”- Cheile Gradistei, 2010, Course Directors: Florian Heinen MD, PhD (from Germany), Prof Antigone Papavassiliou MD, PhD (from Greece)

Courses credited by Medical College Romania:

- „Introduction in VOJTA diagnosis and therapy”, Sibiu, 2001, Dr. Bauer H, Schikorra W. (from Germany)
- “Paroxistic nonepileptic movements in children”, Bucharest, 2001, Prof S Magureanu MD, PhD.
- “Sleep and it's disorders-clinical and EEG aspects”- Bucharest, 2005, - Walter van Emde Boas M.D., Ph.D. (from Holland)
- „MOVEMENT DISORDERS”, Poiana Brasov, 2004, Prof. Eduardo Tolosa MD, PhD (from Spain);
- “EPI-EXPERT-Fundamental Clinical Aspect in Epilepsy”- Pre Congress Course, Bucharest, 2004
- “Diagnosis Criteria in Disabilities International Classification”-Pre Congress Course Baile Herculane, 2004
- “EPI-EXPERT-Fundamental Clinical Aspect in Epilepsy”- Pre Congress Course Bucharest, 2005
- „Updates in methodology of clinical diagnostic and treatment in infants and children; Epilepsy in infants; Specific Techniques in management of neurological disease in infants and children”, Tg Mures, 25.09.2010

Local Coorganizer (with Dana Craiu MD, PhD) in Courses for Medical Doctors, Nurses and EEG-technicians:

- “Temporal and Extratemporal Epilepsies- clinical and EEG aspects”, Brasov 2005, chaired by Walter van Emde Boas M.D., Ph.D
- “Practical and theoretical elements in EEG-recording technique”, Brasov, 2007, Therese Gutter and Willie Smith(from Holland)
- “EPNS Training Courses”, Cheile Gradistei, 2009, 2010, 2011

MEMBERSHIP OF PROFESSIONAL SOCIETIES:

Member of Romanian Pediatric Neurology and Psychiatry Assoc. from 1998;
Member of Romanian Epilepsy Assoc., which is affiliated to ILAE (International League Against Epilepsy) from 2000;
EPNS member, from 2009;

EMPLOYMENT EXPERIENCE: 2003 – present: “Brasov Clinical Children Hospital, Brasov – Pediatric Neurologist.

RESEARCH/ SCIENTIFIC ACTIVITY:

- Multicentric multinational drug-studies:
 - 3 phase IV clinical studies- subinvestigator
 - 1 phase III clinical studies - investigator

- over 8 papers presented at conferences and published in national and international journals.
- 1. Peculiar clinical cases of Epileptic and Epileptiform Encephalopathies - Popescu L, Benga I, Revista Medicina Modernă.2011; (XVIII)1:11-15
- 2. Neurophysiological aspects of sleep and therapeutical in Epileptic and Epileptiform Encephalopathies - Popescu L, Benga I, Revista Medicina Modernă.2010;(XVII)4:202-207
- Co author for book:
 - “Neuromuscular disorders in infancy, childhood and adolescence”, Amaltea, Bucharest, 2004; The book has been awarded a prize of Romanian Academy Of Medical Science in 2006

SECTION VI : Muscle disorders:

- Cap25 The global approach in patients with Muscular Disorders p579-592; author
- Cap27 Congenital Muscular Dystrophies p609-633; coauthor
- Cap28 Progressive Muscular Dystrophies prevailing the Girdles p634-636; coauthor
- Cap29 Dystrophinopathies p637-668; coauthor
- Cap30 Muscular Dystrophies in Girdles p669-700; coauthor
- Cap31 Distrofia Musculara Emery-Dreyfuss p700-707; author
- Cap32 Progressive Muscular Dystrophies prevailing other then Girdles p708-730; coauthor

SPECIAL INTEREST IN:

Epileptology, EEG;
Neuromuscular Disease