

*UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU CLUJ-NAPOCA*



TEZĂ DE DOCTORAT

**EPILEPSIILE PARȚIALE IDIOPATICE ALE COPILĂRIEI – EPILEPSIA ROLANDICĂ:
ASPECTE CLINICE, ELECTROENCEFALOGRAFICE ȘI NEUROPSIHOLOGICE**

REZUMAT

DOCTORAND:
VINȚAN MIHAELA-ADELA

COORDONATOR:
PROF. DR. ILEANA BENGA

CLUJ-NAPOCA, 2012

CUPRINS

I. PARTEA GENERALĂ	5
LISTA DE ABREVIERI	6
INTRODUCERE	7
I. EPILEPSIA BENIGNĂ ROLANDICĂ – DATE DIN LITERATURĂ	8
I.1. Definire	8
I.2. Istoric	9
I.3. Terminologie	9
I.4. Încadrare sindromologică - aspecte clasice, propuneri de clasificare	10
I.5. Clasificarea spectrului epilepsiilor rolandice	13
I.6. Epidemiologie	14
I.7. Antecedente familiale și personale de crize epileptice – epilepsie, crize febrile	15
I.8. Aspecte genetice în epilepsia benignă rolandică	16
I.9. Manifestări clinice	17
I.10. Modificări electroencefalografice	23
I.11. Diagnostic	29
I.12. Tratament	36
I.13. Evoluție și prognostic	39
CONTRIBUȚII PERSONALE	41
II.1 STUDIUL I – EPILEPSIA BENIGNĂ ROLANDICĂ: ASPECTE CLINICE	42
II.1.1 METODOLOGIA CERCETĂRII	42
II.1.2. REZULTATE	45
II.1.3. DISCUȚII	53
II.1.4. CONCLUZII	59
II.2. STUDIUL II – EPILEPSIA BENIGNĂ ROLANDICĂ: ASPECTE NEUROPSIHOLOGICE	61
II.2.1. METODOLOGIA CERCETĂRII	61
II.2.2. REZULTATE	67
II.2.3. DISCUȚII	76
II.2.4. CONCLUZII	78
II.3. STUDIUL III – EPILEPSIA BENIGNĂ ROLANDICĂ: ASPECTE DE BIOLOGIE MOLECULARĂ	80
II.3.1. METODOLOGIA CERCETĂRII	80
II.3.2. REZULTATE	82
II.3.3. DISCUȚII	84
II.3.4. CONCLUZII	87
II.4. STUDIUL IV – EPILEPSIA BENIGNĂ ROLANDICĂ: ASPECTE ELECTROENCEFALOGRAFICE	88
II.4.1. METODOLOGIA CERCETĂRII	88
II.4.2. REZULTATE	92
II.4.3. DISCUȚII	117
II.4.4. CONCLUZII	124
CONCLUZII GENERALE	125
LIMITELE STUDIULUI; IMPLICAȚII TEORETICE ȘI PRACTICE	127
MULȚUMIRI	128
ANEXA 1 – LISTA DE TABELE	129
ANEXA 2 – LISTA DE GRAFICE	130
ANEXA 3 – LISTA DE FIGURI	130
ANEXA 4 – FORMULAR DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT	131
ANEXA 5 - LISTA DE PUBLICAȚII	132
BIBLIOGRAFIE	133

Cuvinte cheie: epilepsie, benignă, rolandică, CANTAB, EEG, QEEG

INTRODUCERE

Epilepsia benignă rolandică (EBR) – este condiție epileptică care evoluează cu crize focale la copil și modificări EEG caracteristice. Face parte din grupul epilepsiilor focale benigne ale copilului: sindroame manifeste doar prin epilepsie, fără leziuni cerebrale structurale, sau alte semne și simptome neurologice; sunt dependente de vârstă și se presupune că au etiologie genetică. Se caracterizează crize ușor tratabile, sau care nu necesită tratament, și se remit fără sechele (ILAE, 1989).

De la prima descriere în 1950, EBR a constituit o provocare pentru specialiștii în epileptologie. EBR, a fost de mai multe ori reevaluată, din punct de vedere al cauzalității, simptomelor neuropsihologice asociate și prognosticului. A fost considerată parte a grupului de sindroame care “nu necesită diagnostic de epilepsie” (2001) și, ulterior în grupul “sindroamelor electro-clinice de cauză necunoscută” (2010).

Obiectivul principal al acestei lucrări a fost de a evalua EBR – caracterizarea statusului neurologic și neurocognitiv la prima evaluare neurologică, evaluarea traseului EEG – din punct de vedere al descărcărilor epileptiforme EEG și activității de fond, prin analiză cantitativă a traseului de fond în somnul NREM, precum și identificarea unor eventuale corelații cu o etiologie genetică prin evaluarea permeabilității de membrană a copiilor cu EBR la debut comparativ cu copii fără epilepsie și copii cu epilepsie simptomatică.

STADIUL ACTUAL AL CUNOȘTERII

I. EPILEPSIA BENIGNĂ ROLANDICĂ – DATE DIN LITERATURĂ - CAPITOLUL CUPRINDE O TRECERE ÎN REVISTĂ A CELOR MAI RECENTE DATE PUBLICATE ÎN LITERATURA DE SPECIALITATE

CONTRIBUȚII PERSONALE

II.1 STUDIUL I – EPILEPSIA BENIGNĂ ROLANDICĂ: ASPECTE CLINICE

II.1.1 METODOLOGIA CERCETĂRII

Ipoteza de lucru

EBR este un sindrom manifest prin crize scurte, parțiale simple, cu fenomene motorii hemifaciale. Debutul crizelor apare între 3 și 13 ani și se remit înaintea vârstei de 15 – 16 ani. Predispoziția genetică este frecventă. Este raportată o predominanță la băieți. Pe traseul EEG sunt prezente vârfuri centrotemporale ample, adesea urmate de unde lente, care sunt activate de somn și au tendința de propagare spre regiunile corticale învecinate sau trec de la un hemisfer la altul. Studii de monitorizare a evoluției pe termen lung al copiilor cu epilepsie parțială benignă rolandică au confirmat prognosticul favorabil al acestui sindrom epileptic.

Obiectivele studiului

Caracterizare din punct de vedere al semiologiei crizelor, statusului neurologic, descărcărilor epileptiforme electroencefalografice, precum și din punct de vedere al evoluției, a copiilor cu EBR aflați la debutul crizelor epileptice.

Participanți

Studiu longitudinal, prospectiv de tip observațional, analitic, derulat în Clinica Neurologie Pediatrică Cluj-Napoca, în perioada 2004 – 2011.

Criteria de includere

1. crize parțiale motorii simple, unilaterale, cu manifestări motorii faciale, asociate cu simptome somato-senzoriale, cu tendință la generalizare secundară; și apariție frecventă în timpul somnului,
2. debut între 3 – 13 ani,
3. absența unor leziuni anatomice SNC care ar putea fi relaționate cu epilepsia;
4. absența antecedentelor sau a unor manifestări curente de afectare neurologică sau intelectuală

Criteria de excludere

1. semne neurologice clinice – care să sugereze prezența unei anomalii cerebrale structurale subiacente,
2. prezența antecedentelor personale de afectare neurologică – paralizii cerebrale, TCC, meningo-encefalite, abces cerebral, infarcte cerebrale, tumori cerebrale.

3. copii cu retard psihic sau deficite cognitive identificate prin evaluare neuropsihologică de specialitate.

Tuturor copiilor diagnosticați cu EBR și aparținătorilor lor legali li s-a solicitat acceptul pentru includere în studiu, precum și pentru participarea la celelalte trei studii. S-a obținut consimțământul informat de la aparținătorii legali ai copiilor pentru fiecare dintre studii și, ori de câte ori a fost posibil, și de la copii. În funcție de acesta, copiii care au îndeplinit criteriile de includere și excludere în studiile II, III respectiv IV, au continuat evaluarea.

Metodă

Evaluarea clinică: anamneza completă, examen somatic, examen neurologic. Datele anamnestică au fost obținute de la martorii crizelor, în majoritatea cazurilor – părinții. Examinarea neurologică standard a fost efectuată la toți copiii, în condiții de confort termic și psihic, după o perioadă de acomodare a pacientului cu examinatorul. Au fost evaluate antecedentele de evoluție a sarcinii, antecedente de evoluție perinatală precum și antecedentele heredo-colaterale.

Analiza statistică

Pentru analiza statistică a fost utilizat calculul descriptiv și calculul de semnificații. S-a folosit testul de corelație Pearson pentru studiul existenței și intensității corelației a două variabile cantitative cu distribuție normală. Din analiza statistic s-au eliminate valorile aberante folosind regula empirică a distribuției normale; au fost considerate ca fiind aberante acele valori depărtate de medie cu mai mult de trei deviații standard. Semnificația coeficientului de corelație este dată de valoarea lui p ; a fost considerată o corelație semnificativă statistic o valoare α o mai mică decât 0.05.

Datele au fost analizate folosind programul de prelucrare statistica a datelor Microsoft Excell/ SPSS 17.0 (media \pm deviația standard, analiza corelațională).

II.1.2. REZULTATE

Au fost identificate 28 de cazuri cu EBR (18 băieți, 10 fete) cu o dominanță a sexului masculin (raportul B:F=1.8:1).

Tabel 1. Date epidemiologice ale copiilor cu EBR evaluați

Grupul de copiii EBR evaluat – N = 28			
Vârsta 7.07 \pm 2.23 ani		Raport M:F 1.8 : 1	
Vârsta de debut a crizelor		6.97 \pm 1.86 ani (2.3–10.1 ani)	
Durata crizelor		126.78 \pm 187.2854 (10 – 900 sec) (2.113 minute)	
Frecvența crizelor		Crize frecvente (1 – 3/ săptăm)	8 copii (28.57%)
		Crize rare (1 – 2/an)	20 copii (71.42%)
Număr total de crize pe perioada menținerii sub observație	4.51 \pm 4.59 crize (1 – 21 crize)	Criză unică	4 copii (14.28%)
		2 – 5 crize	18 copii (64.28%)
		6 – 10 crize	2 copii (7.14%)
		peste 10 crize	4 copii (14.28%)
Apariție circadiană a crizelor	Somn	22.00 – 01.00 (orele)	20 copii (71.42%)
		04.00 – 06.00 (orele)	7 copii (25%)
		somn siestă	2 copii (7.14%)
	Somn + veghe	18 copii (64.28%)	
	Exclusiv veghe	0	

Analiza semiologică a crizelor epileptice prezentate de copiii incluși în grupul de studiu au evidențiat manifestări care reflectă focarul rolandic.

Nu au fost prezente episoade de status epileptic la nici unul dintre copii, și nici paralizie post-critică Todd.

Copiii incluși în grupul EBR au participat ulterior la unul, două sau trei dintre studii. În funcție de acceptul părinților sau aparținătorilor legali ai copiilor, de îndeplinirea criteriilor de includere și excludere în celelalte studii, precum și de posibilitatea validării testelor efectuate: 10 copii au participat la toate cele trei studii, 13 copii - la 2 dintre studii, 2 copii - la un singur studiu, în timp ce alți 3 copii au refuzat participarea la oricare dintre cele trei studii (refuz din partea pacientului sau a familiei).

II.2. STUDIUL II – EPILEPSIA BENIGNĂ ROLANDICĂ: ASPECTE NEUROPSIHOLOGICE

II.2.1. METODOLOGIA CERCETĂRII

Ipoteza de lucru

În EBR sunt publicate multiple studii care au identificat diverse tulburări neuropsihologice, adesea cu rezultate controversate, în ceea ce privește prezența sau absența anumitor deficite neuropsihologice și intensitatea lor. Sunt raportate deficite în: *dezvoltarea intelectuală globală – coeficientul de inteligență – QI; memoria auditiv-verbală; memoria vizuo-spațială; abilitățile motorii; funcțiile executive; limbaj; memoria de lucru și memoria de lungă durată.* EBR reprezintă o condiție care nu este întotdeauna benignă. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) este un sistem computerizat de evaluare cognitivă. Bateria poate fi administrată și la subiecți tineri, nu depinde de limbaj și de factorii culturali ai subiectului evaluat, la majoritatea sub-testelor. Sunt puține studii care au evaluat statusul neuropsihologic la debutul crizelor, fără terapie antiepileptică. Nu există încă studii publicate în care să fie prezentate rezultatele testării CANTAB la copiii cu EBR, la prima evaluarea neurologică (debutul crizelor) și fără terapie antiepileptică.

Obiective

Obiectivul studiului a fost de a evalua statusul neuropsihologic al copiilor cu EBR, folosind bateria de teste neuropsihologice CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery), la prima evaluare neurologică – la debutul crizelor și înainte de inițierea terapiei.

Participanți

Din cei 28 de copii cu EBR, au fost incluși în studiu 18 copii, care au fost evaluați prin bateria de teste neuropsihologice CANTAB – aceștia au constituit *grupul EBR*. *Grupul de control* a fost constituit din 18 copii sănătoși, cu vârste între 6 – 13 ani.

Metodă

Studiu observațional, transversal de tip caz-control. S-a realizat evaluare clinică, cu înregistrarea unor parametri semnificativi. Evaluare neuropsihologică globală și prin testare CANTAB. Înregistrare EEG cu menționarea unor parametri semnificativi.

Analiza statistică

Datele au fost analizate folosind media \pm deviația standard. Testele parametrice: testul t Student pentru grupuri independente a fost folosit pentru compararea variabilelor continue cu distribuție normală. Testul Mann-Whitney U a fost folosit pentru analizarea variabilelor non-parametrice sau a grupurilor de mici dimensiuni. Coeficientul de corelație Pearson (r) a fost aplicat pentru a calcula corelațiile între parametri. O valoare a $p < 0.05$ a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic. Pentru calcularea datelor am folosit Microsoft Excel Software și Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc Chicago, IL).

II.2.2. REZULTATE

Coeficientul de inteligență (QI) – evaluat prin Matrici progresive Raven, a fost mai mare de 85 la toți copiii (între 87 și 115). În nici unul din grupuri nu au fost copii cu deficite intelectuale globale. Rezultatele testelor din bateria CANTAB la copiii cu EBR și grupul de control sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabel 2. Rezultatele testelor bateriei CANTAB pentru copiii cu EBR și grupul de control.

Parametrul	Pacienți (N=18)		Control (N=18)		t	P
	Media	DS	Media	DS		
Vârsta	8.88	2.34	8.22	2.66		
IQ	93.77	7.59	95.44	8.12		
Inducția						
MOT Mean Error*	12.55	3.29	11.30	1.86	1.39	0.17
MOT Mean Latency*	1120.70	166.10	1104.33	156.28	0.30	0.76
Memoria vizuală						
DMS Percent Correct all Delays*	68.18	14.72	71.11	16.95	-0.55	0.58
DMS Percent Correct Simultaneous*	90.00	17.14	97.77	6.46	-1.80	0.08
DMS Probe Error Given Error*	0.17	0.18	0.25	0.17	-1.44	0.15
PAL Total errors adjusted*	14.55	16.37	7.88	5.06	1.65	0.10
PAL Total errors 6shapes adjusted*	3.50	5.22	2.72	3.15	0.54	0.59
PAL First Trial Memory Score*	19.27	3.70	20.22	2.81	-0.86	0.39
PAL Mean errors to success*	1.87	2.18	0.98	0.63	1.65	0.10
PAL Mean trial to success*	1.67	0.57	1.41	0.22	1.75	0.08
PAL Stages completed*	7.94	0.23	8.00	0.00	-1.00	0.32
PAL Stages completed on first trial*	5.72	0.89	5.88	0.83	-0.57	0.56
PRM Mean correct latency*	2922.74	513.02	2644.43	711.67	1.34	0.18
PRM Percent correct*	81.24	16.80	91.89	4.84	-2.58	0.01
SRM Mean correct latency*	2902.04	1118.91	2949.29	621.92	-0.15	0.87
SRM Percent correct*	71.88	1.09	79.72	4.99	-2.73	0.01
Funcții executive						
SSP Span length*	4.55	1.09	4.56	1.42	0.01	0.99
SSP Total errors*	11.38	5.11	9.94	2.71	1.05	0.29
SWM Between errors*	43.55	20.94	38.16	21.12	0.76	0.44
SWM Double errors*	0.88	1.02	1.38	2.63	0.75	0.45
SWM Strategy*	34.27	4.90	34.33	5.20	0.03	0.97

Comparativ cu grupul de control (n=18), copiii cu EBR au avut performanțe în limitele normei pentru inducție și funcțiile executive. Au fost identificate diferențe semnificative între cele două grupuri la unele subteste pentru evaluarea memoriei vizuale: *PRM Percent correct* (t=-2.58, p=0.01) și *SRM Percent correct* (t=-2.73, p=0.01). Nu au fost identificate corelații semnificative între rezultatele testelor CANTAB și majoritatea parametrilor clinici ai crizelor. Am identificat corelații semnificative între vârsta de debut a crizelor și subteste ale memoriei vizuale - *PRM Mean correct latency* (r=-0.59, p<0.05). Am identificat corelații semnificative între rezultatele testelor CANTAB și unii parametrii EEG.

II.3. STUDIUL III – EPILEPSIA BENIGNĂ ROLANDICĂ: ASPECTE DE BIOLOGIE MOLECULARĂ

II.3.1. METODOLOGIA CERCETĂRII

Ipoteza de lucru

EBR este un sindrom epileptic focal (relaționat cu o focalizare, idiopatic, benign), conform clasificării sindroamelor epileptice a ILAE (1989). Un criteriu esențial în încadrarea sindromologică este prezența de antecedente heredo-colaterale de epilepsie, și suspiciunea unei origini genetice.

Obiective

În studiul nostru, s-a avut în vedere evaluarea permeabilității pentru apă a membranei eritrocitare, printr-o tehnică RMN, pentru a identifica dacă există diferențe între epilepsia EBR, epilepsii simptomatice și un grup de control – fără crize epileptice.

Participanți

Am realizat un studiu transversal, observațional, de tip caz-control, care a inclus trei grupuri de copii: un grup de copii cu EBR, un grup de copii cu epilepsie simptomatică și un grup de control – fără crize epileptice.

Material

S-a folosit sânge recoltat prin puncție venoasă pe heparină (1 picătură de heparină la 5 ml sânge), utilizat în decurs de 4 ore de la recoltare. Prepararea probei pentru măsurătorile RMN efectuată din 1 ml sânge heparinizat și 0,5 ml soluție MnCl₂ (20 sau 40 mM în soluție salină fiziologică) introduse în tubul de RMN. După o agitare standard a tubului (10 rotiri ușoare în poziție aproape orizontală) pentru a se asigura o amestecare bună, s-a introdus tubul în aparat și s-a efectuat măsurarea. S-au folosit reactivi de puritate analitică.

Metoda

S-a folosit un spectrometru RMN produs de firma Bruker, tip Minispec 20, la 20 MHz. Temperatura a fost controlată cu dispozitivul aparatului. Măsurătorile s-au efectuat imediat după prepararea probei, așteptând câteva minute pentru echilibrarea termică.

Analiza statistică

Datele au fost analizate statistic folosind media \pm deviația standard. S-a folosit testul de varianță unifactorială ANOVA pentru compararea variabilelor diametru, arie și volum. Pentru compararea variabilelor T_{2i}, T_{2a}, T_e, Pd, Pds, dat fiind numărul mic de subiecți din fiecare grup, s-a utilizat testul parametric t pentru eșantioane independente, cât și testul neparametric U (Mann-Whitney). O valoare a $p < 0.05$ a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic. Pentru calcularea datelor am folosit Microsoft Excel Software și Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc Chicago, IL).

II.3.2. REZULTATE

În grupul EBR au fost incluși 22 copii (14 băieți, 8 fete), vârsta medie 8.26 ± 2.16 ani; grupul de control – a inclus 18 copii (11 băieți, 7 fete), vârsta medie 7.12 ± 3.04 ani, iar grupul cu epilepsie simptomatică a fost format din 20 copii (10 băieți, 10 fete), vârsta medie 7.38 ± 4.28 ani.

S-au efectuat măsurători ale permeabilității difuzionale pentru apă a membranei eritrocitare - Pd (exprimată în $\text{cm} \times \text{s}^{-2}$), evaluată la mai multe temperaturi (25°C, 30°C, 37°C și 42°C) precum și ale energiei de activare a transportului apei prin membrana eritrocitară – Ea (exprimată în kCal/mol), atât la pacienți cu epilepsii simptomatice, cât și la pacienți cu forme idiopatice (presupus genetice) de epilepsie

Compararea celor trei grupe s-a efectuat utilizând analiza de varianță unifactorială (ANOVA). S-a evidențiat că nu există diferențe semnificative între cele trei grupe sub aspectul variabilelor „diametru” - $F(2,56)=1.87$, $p=0.16$; „aria” - $F(2,56)=1.38$, $p=0.25$ sau „volum” - $F(2,56)=0.47$, $p=0.62$.

Valorile T_{2i}, T_{2a}, T_e, Pd și Pds au fost comparate între grupul EBR și control. Dat fiind numărul mic de subiecți din fiecare grup, s-a utilizat atât testul parametric t pentru eșantioane independente, cât și testul neparametric U (Mann-Whitney). Rezultatele obținute, atât prin testare parametrică cât și neparametrică au evidențiat ca nu există diferențe semnificative, pentru nici una dintre variabilele incluse în analiză.

II.4. STUDIUL IV – EPILEPSIA BENIGNĂ ROLANDICĂ: ASPECTE ELECTROENCEFALOGRAFICE

II.4.1. METODOLOGIA CERCETĂRII

Ipoteza de lucru

Diagnosticul de EBR implică prezența crizelor epileptice rolandice tipice și modificări electroencefalografice caracteristice și diagnostice: 1) activitate EEG de fond simetrică, bine organizată, cu reactivitate normală în veghe, și pattern-uri normale de somn. Elementele fiziologice ale somnului și organizarea ciclică sunt păstrate, chiar în prezența crizelor. 2) descărcări epileptiforme interictale de tipul vârfulor rolandice caracteristice.

Analiza cantitativă a traseului electroencefalografic (QEEG), este o modalitate de evaluare a activității electrice cerebrale care poate furniza date suplimentare, comparativ cu EEG analog, mai ales în tulburările neurologice care nu implică o afectare cerebrală structurală, ci mai degrabă o alterare a modalității în care creierul evaluează informația. În epilepsie, studiile QEEG sunt limitate în prezent, au fost evaluate mai ales modificările din epilepsia temporală, cu scleroză hipocampică. În alte forme de epilepsie ale copiului, studiile QEEG sunt puține ca număr, și se referă mai ales la identificarea și analiza descărcărilor epileptiforme.

Obiective

Obiectivele studiului au fost de a identifica dacă prin analiza cantitativă a traseului EEG de somn, obținut de rutină, în cadrul etapelor diagnostice ale EBR, sunt prezente modificări ale activității de fond la copiii cu EBR la debut, comparativ cu un grup de copii sănătoși; în condițiile în care această analiză cantitativă este efectuată cu programul de analiză cantitativă cu care sunt dotate majoritatea dispozitivelor de înregistrarea EEG.

Participanți

Am realizat un studiu observațional, transversal, de tip caz-martor, care a inclus două grupuri: un grup al pacienților cu epilepsie benignă rolandică, selectat din cei 28 de pacienți luați în studiu, și un grup de control, comparabil ca vârstă.

Metodă

Pentru ambele grupuri s-au efectuat următoarele evaluări:

1. Anamneza – pentru date referitoare la evoluția sarcinii, naștere, perioada neonatală, precum și evaluarea dezvoltării psihomotorii pe etape de vârstă
2. Examinare neurologică tradițională, adaptată vârstei copiilor.
3. Evaluarea clinică a acuității auditive și acuității vizuale,
4. Examinare psihiatrică clinică.
5. Testarea psihologică folosind matricele progresive
6. Înregistrare EEG digitală
7. EEG cantitativ (QEEG)
8. Evaluare neuropsihologică folosind bateria de teste CANTAB

Analiză statistică

S-au comparat puterile relative pentru fiecare bandă de frecvență între hemisferul drept și stâng. Treisprezece dintre pacienții incluși în grupul EBR au fost incluși și în studiul neuropsihologic, prin evaluare CANTAB. Acești pacienți au fost evaluați pentru existența unor corelații între puterile relative de frecvență și rezultatele le subtestele neuropsihologice din bateria CANTAB. Datele au fost analizate statistic folosind media \pm deviația standard. Testul Mann-Whitney (U) a fost folosit pentru analizarea variabilelor continue non-parametrice, sau grupuri mici. Testul t pentru eșantioane independente, cu corecția Bonferroni a fost folosit pentru a compara variabile continue cu distribuție normală. S-a folosit coeficientul de corelație Pearson (two-tailed) pentru a calcula concordanța între parametrii. Valoarea p de <0.05 a fost considerată semnificativă statistic. Microsoft Excel software și Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS Inc Chicago, IL) au fost folosite pentru calcule.

II.4.2. REZULTATE

Au fost obținute puterile relative pentru frecvențele de bandă delta (0.5 – 3.5 Hz), theta (4.0 – 7.5 Hz), alpha (8.0 – 12.5 Hz) și beta (13.0 – 30.0 Hz), la nivelul electrozilor: Fp1, Fp2, F7, F8, C3, C4, T5, T6, P3, P4, O1, O2. Puterea relativă dominantă a fost din banda delta la ambele grupuri, între 73.58 – 77.79% în grupul de EBR, și între 68.11 – 78.37% în grupul de control, reprezentare maximă la nivelul electrozilor occipitali pentru grupul EBR, occipital, central și frontal în grupul de control. Menționăm o distribuție mai uniformă a puterilor relative pentru fiecare bandă de frecvență la grupul EBR, comparativ cu grupul de control.

Media puterii relative pentru banda de frecvență delta a fost comparată între grupul pacienților și grupul de control, folosind testul t pentru eșantioane independente. Nu au existat diferențe semnificative decât la nivelul electrozilor C3 ($t=2.12$, $p<0.05$), unde puterea relativă delta este mai mare în grupul pacienților EBR.

În grupul EBR - s-a constatat că nu există diferențe semnificative între hemisferul stâng și drept pentru puterea relativă a frecvențelor delta, theta și alpha. În ceea ce privește puterea relativă pentru frecvența beta, există o dominantă a acesteia la nivelul hemisferului drept, pentru perechile de electrozi C3/C4 (1.42/1.55; $t=2.32$; $p<0.05$).

Amplitudinile traseului, la nivelul fiecărui electrod, au fost evaluate comparativ între grupul EBR și control – pentru secvențele furnizate de programul de prelucrare cantitativă, respectiv: 9.131 sec, 9.622 sec, 10.132 sec și 10.623 sec.

Treisprezece dintre pacienții incluși în grupul EBR, au participat și la studiul neuropsihologic și fost testați și prin bateria de teste neuropsihologice CANTAB. Am evaluat (deși nu a fost un obiectiv al acestui studiu)

dacă există corelație între puterile relative delta, theta, alpha și beta la nivelul electrozilor Fp1, Fp2, F7, F8, C3, C4, T5, T6, P3, P4, O1, O2 și rezultatele obținute la subtestele CANTAB pentru funcțiile executive, memoria vizuală și inducție.

Funcțiile executive –calculul corelației între puterile relative în fiecare bandă de frecvență și rezultatele subtestelor: *SSP Span Length*, *SSP Total errors*, *SWM Between errors*, *SWM Double errors* și *SWM Strategy* au evidențiat corelații mai consistente între:

- corelație pozitivă între rezultatele pentru *SSP Span Length* și puterea relativă delta la nivelul electrozilor fronto-centrali (F8, C3, C4, T5) și o corelație negativă între puterea theta și *SSP Span Length* la nivelul aceluiași electrozi fronto-centrali (F7, F8, C3, C4, T5).
- corelație negativă între *SWM Between errors* și puterea relativă delta la nivelul regiunilor fronto-centrale (Fp2, C3) și occipital (O2) și o corelație pozitivă între puterea relativă alpha și *SWM Between errors* la nivelul aceluiași electrozi (Fp2, C3, T6, O2).

Memoria vizuală – s-a evidențiat o corelație pozitivă între puterea relativă beta și *DMS percent correct all delays* la nivelul electrozilor fronto-centrali, mai ales stânga (Fp1, F7, C3, C4, O1)

Inducția – calculul corelațiilor a evidențiat o relație directă între puterea relativă beta la nivelul regiunilor fronto-centrale (Fp1, Fp2, F7, C3, C4, O1) și *MOT Mean error*.

Au mai fost identificate corelații izolate și pentru puteri relative din diferite benzi de frecvență și rezultate ale diferitelor subteste din bateria CANTAB dar, ținând cont de numărul redus al grupului evaluat sunt necesare studii suplimentare.

CONCLUZII GENERALE

1. EBR este o formă de epilepsie a copilului cu caractere de «benignitate»: crize rare la peste 70% dintre pacienți, cu durată scurtă (aproximativ 2 minute) cu apariție, cel mai adesea în somnul de noapte, imediat după adormire.
2. Debutul crizelor este la vârsta școlarului mic (6 – 8 ani), dar pot debuta și la vârste mai mici. Debutul la vârste mici (sub 3 ani) este relaționat cu evoluție nefavorabilă din punct de vedere a crizelor.
3. Aproximativ 60% dintre copii ajung la un consult neurologic de specialitate doar după apariția unei crize cu generalizare secundară, și prin urmare crizele rolandice tipice trec, mai probabil, neobservate.
4. Simptomatologia crizelor este facio-brahială tipică, reflectând focarul epileptic, dar sunt prezente și manifestări ale unor focare de vecinătate, cel mai adesea posterioare regiunii rolandice, corelate cu procesul de maturizare cerebrală.
5. La copiii cu EBR nu sunt prezente semne neurologice clinice care să evidențieze o afectare structurală subiacentă, pot fi prezente semne sugestive pentru o alterare funcțională și/sau imaturitate cerebrală.
6. Sunt prezente antecedente heredo-colaterale de epilepsie (mai frecvent de crize epileptice izolate) la peste 20% dintre copiii cu EBR.
7. Înregistrările EEG evidențiază descărcări epileptiforme cu localizare dominant centro-temporală (T5/T6, respectiv C3/C4), dar pot fi prezente și descărcări de vârfuri rolandice tipice cu localizare frontală, sau descărcări generalizate de CVU.
8. Descărcările de vârfuri rolandice prezintă o activare importantă în somn, cu creșterea frecvenței lor de cel puțin două ori comparativ cu frecvența în veghe.
9. În ciuda evoluției favorabile, terapia antiepileptică este preferată de peste 70% dintre pacienți și familiile lor, relaționat cu prezența de crize secundar generalizate, cu efecte anxiogene pentru familie. Răspunsul la terapie este favorabil, peste 60% dintre copii sunt controlați din punct de vedere al crizelor după primul antiepileptic.
10. Peste 90% dintre copii rămân fără crize, cu sau fără terapie antiepileptică, pentru o perioadă de cel puțin 2 – 4 ani ; persistența modificărilor EEG nu influențează frecvența crizelor epileptice.
11. Copiii cu EBR au o dezvoltare intelectuală globală în limite normale.
12. Evaluarea neuropsihologică evidențiază deficite subtile – deficite ale memoriei vizuale de recunoaștere a pattern-urilor și memoria de recunoaștere spațială – care nu sunt de o asemenea intensitate încât să perturbe viața de zi cu zi sau performanțele academice globale ale copilului.
13. Debutul crizelor la vârstă mică are impact asupra dezvoltării memoriei vizuale (latența de răspuns) și, posibil și a altor funcții cognitive.
14. O frecvență a vârfurilor rolandice de peste 10/minut în veghe afectează memoria vizuală (PAL first trial memory), în timp ce o frecvență a vârfurilor rolandice în somn de peste 10/minut afectează copilul cu EBR –

latența de răspuns la efectuarea unor teste complexe care implică funcții motorii, funcții vizuale, comprehensiune.

15. Localizarea vârfulor rolandice la nivelul hemisferului drept – influențează performanțele memoriei vizuale (PAL stages completed).
16. Prezența vârfulor rolandice izolate în somn – afectează funcțiile executive (SSP Span length).
17. Performanțele cognitive nu sunt influențate de localizarea predominant temporală sau centrală a vârfulor rolandice.
18. Funcțiile executive sunt relaționate direct cu banda de frecvență delta în somn, și invers corelate cu frecvența theta și alpha, ceea ce confirmă relația între somnul NREM și memorie (de lucru și vizuală).
19. Există o relație directă între activitatea electrică cerebrală de fond la nivelul regiunilor fronto-centrale și funcțiile cognitive: memorie (de lucru, vizuală) și funcția motorie, dar sunt implicate și alte regiuni cerebrale, ceea ce sugerează afectarea unor rețele neuronale complexe.
20. La copiii cu epilepsie benignă rolandică există un exces de unde lente (delta) și diferențe de amplitudine, comparativ cu copiii sănătoși, în somnul NREM, la nivelul regiunilor centro-temporale, ce ar putea sugera o alterare funcțională a acestei regiuni cerebrale.
21. La copiii sănătoși sunt prezente diferențe de distribuție a diferitelor benzi de frecvență, între hemisferul drept și stâng, în somnul NREM, concordante cu diferențe de maturizare a activității electrice interhemisferice. Aceste diferențe nu au fost constatate la copiii cu EBR, ce ar putea sugera tulburări de maturizare a activității electrice cerebrale în somnul NREM la acești copii.

LIMITELE STUDIULUI

Studiul de față, are unele limitări rezultate din dificultățile prezente în majoritatea studiilor clinice ce includ populații de pacienți cu boli relative rare, comparativ cu populația generală:

- numărul mic de copii incluși în grupul evaluat, caracteristică pentru studiile realizate pe grupuri de copii cu epilepsie. Menționăm însă, că au fost luați în studiu doar copiii aflați la debutul bolii, înainte de inițierea terapiei, care au fost evaluați pentru prima dată în Clinica Neurologie Pediatrică Cluj-Napoca. De asemenea, nu toți copiii (sau familiile lor) au acceptat includerea în toate sub-studiile ulterioare.
- copiii au fost evaluați doar cu o parte din testele bateriei CANTAB, datorită limitărilor bateriei disponibile și datorită fatigabilității fizice și mentale care au apărut la copii în timpul testării.

IMPLICAȚII TEORETICE ȘI PRACTICE

- este primul studiu care a realizat evaluarea neuropsihologică a copiilor cu EBR cu crize la debut, înainte de inițierea terapiei, prin bateria de teste neuropsihologice CANTAB – sistem computerizat de evaluare cognitivă, care poate fi administrat la copii, fără să depindă de limbaj sau de factorii culturali. Rezultatele evaluării neuropsihologice oferă o viziune a statusului cognitiv determinat de epilepsie *per se*, fără să fie influențat de terapia antiepileptică.

- este primul studiu care realizează evaluarea cantitativă a activității de fond în somnul NREM la copiii cu EBR – oferind o viziune cuantificabilă (și nu doar o analiză vizuală) a statusului electroencefalografic la acești copii.

*UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
IULIU HATIEGANU CLUJ-NAPOCA*



PhD Thesis

**PARTIAL IDIOPATHIC EPILEPSIES IN CHILDHOOD – ROLANDIC EPILEPSY:
CLINIC, ELECTROENCEPHALOGRAPHIC AND NEUROPSYCHOLOGICAL
ASPECTS**

Synopsis of the doctoral thesis

PhD candidate:
Vințan Mihaela-Adela

Scientific coordinator:
Prof. Dr. Ileana Benga

Cluj-Napoca, 2012

TABLE OF CONTENTS

I. GENERAL PART	5
ABBREVIATION LIST	6
INTRODUCTION	7
I. BENIGN ROLANDIC EPILEPSY – CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	8
I.1. Definition	8
I.2. History	9
I.3. Terminology	9
I.4. Syndromic framing – classical aspects, proposal of classification	10
I.5. Classification of the spectrum of rolandic epilepsy	13
I.6. Epidemiology	14
I.7. Family and personal history of epileptic seizures – epilepsy, febrile seizures	15
I.8. Genetical aspects in benign rolandic epilepsy	16
I.9. Clinical picture	17
I.10. Electroencephalographic abnormalities	23
I.11. Diagnosis	29
I.12. Treatment	36
I.13. Evolution and prognosis	39
PERSONAL RESEARCH	41
II.1 STUDY I – BENIGN ROLANDIC EPILEPSY: CLINICAL ASPECTS	42
II.1.1 STUDY METHODOLOGY	42
II.1.2. RESULTS	45
II.1.3. DISCUSSIONS	53
II.1.4. CONCLUSIONS	59
II.2. STUDY II – BENIGN ROLANDIC EPILEPSY: NEUROPSYCHOLOGICAL ASPECTS	61
II.2.1. STUDY METHODOLOGY	61
II.2.2. RESULTS	67
II.2.3. DISCUSSIONS	76
II.2.4. CONCLUSIONS	78
II.3. STUDY III – BENIGN ROLANDIC EPILEPSY: ASPECTS OF MOLECULAR BIOLOGY	80
II.3.1. STUDY METHODOLOGY	80
II.3.2. RESULTS	82
II.3.3. DISCUSSIONS	84
II.3.4. CONCLUSIONS	87
II.4. STUDY IV – BENIGN ROLANDIC EPILEPSY: ELECTROENCEPHALOGRAPHIC ASPECTS	88
II.4.1. STUDY METHODOLOGY	88
II.4.2. RESULTS	92
II.4.3. DISCUSSIONS	117
II.4.4. CONCLUSIONS	124
GENERAL CONCLUSIONS	125
STUDY LIMITATIONS. THEORETICAL AND PRACTICAL IMPLICATIONS	127
ACKNOWLEDGEMENTS	128
ANEXA 1 – LIST OF TABLES	129
ANEXA 2 – LIST OF GRAPHICS	130
ANEXA 3 – LIST OF FIGURES	130
ANEXA 4 – INFORMED CONSENT	131
ANEXA 5 – LIST OF ARTICLES	132
REFERENCES	133

Key words: epilepsy, benign, rolandic, CANTAB, EEG, QEEG

INTRODUCTION

Benign rolandic epilepsy (BRE) - is an epileptic condition that is evolving with focal seizures in childhood and characteristic EEG changes. It is part of the benign focal epilepsies child's group: syndromes manifest only by epileptic seizures, without structural cerebral lesions, or any other neurological signs and symptoms; they are age dependent, and they are presumed to have genetic cause. Seizures are characterized by the fact that are easy treatable, or do not require treatment, and remit without long-term sequelae (ILAE, 1989).

Since the first description in 1950, BRE has constituted a challenge for epileptologists. BRE was often reassessed in terms of causality, associated neuropsychological symptoms and prognosis. It was considered part of a group of syndromes that "requires no diagnosis of epilepsy" (2001) and subsequently in the group "electro-clinical syndromes of unknown cause" (2010).

The main objective of this study was to evaluate BRE - neurological and cognitive characterization at the first neurological evaluation, EEG assessment - in terms of EEG epileptiform discharges and background activity, the quantitative analysis of NREM sleep, and to identify if there are present any correlations with genetic etiology by assessing the membrane permeability for water of children with BRE at onset comparing with children without epilepsy and children with symptomatic epilepsy.

STATE OF KNOWLEDGE

I. BENIGN ROLANDIC EPILEPSY (BRE) – DATA FROM LITERATURE – the chapter presents a review of the most recent published data from the literature.

PERSONAL RESEARCH

II.1. STUDY 1 – BENIGN ROLANDIC EPILEPSY: CLINICAL ASPECTS

II.1.1. STUDY METHODOLOGY

Hypothesis

BRE is a syndrome manifested by short seizures, simple partial, with hemifacial motor phenomena. Seizures onset occur between 3 and 13 years and they usually resolve before the age of 15 to 16 years. Genetic predisposition is common. It is reported a male predominance. The EEG centro-temporal typical spikes are present, often followed by slow waves, which are activated by sleep and tend to spread to neighboring cortical regions or pass from one hemisphere to another. Studies that monitored long-term evolution in BRE children confirmed the favorable prognosis of this epileptic syndrome.

Objectives

Characterization in terms of seizures semiology, neurological signs, and electroencephalographic epileptiform discharges and in terms of evolution, of the BRE children, that is at the seizures onset.

Participants

We realized a longitudinal study, prospective, observational, analytical, conducted in Pediatric Neurology Clinic Cluj-Napoca, from 2004 to 2011.

Inclusion criteria

1. Motor simple partial seizures, unilateral, with facial motor symptoms, somatosensory symptoms associated with a tendency to secondary generalization, and frequent occurrence during sleep,
2. Seizure onset between 3 to 13 years,
3. Absence of anatomic CNS lesions that could be related to epilepsy,
4. No history or current manifestations of neurological or intellectual impairment

Exclusion criteria

1. Clinical neurological signs – suggesting the presence of underlying structural brain abnormalities,
2. Presence of personal history of neurological damage - cerebral palsy, brain trauma, meningitis, encephalitis, brain abscess, brain infarction, brain tumors.
3. Children with mental retardation or cognitive deficits identified by neuropsychological evaluation.

All children diagnosed with BRE and their respective caregivers were asked permission for study inclusion and participation in the other three studies. Informed consent was obtained from legal caregivers of children for each of the studies and, whenever possible, also from the children. Depending on this, children who fulfilled inclusion and exclusion criteria for II, III, IV studies respectively, continued evaluation.

Method

Clinical evaluation: complete medical history, physical examination, neurological examination. Anamnesis data were obtained from witnesses' crisis, in most cases - parents. Standard neurological examination was performed in all children under thermal and psychological comfort, after an adjustment period of the patient with the examiner. Were evaluated pregnancy evolution and birth history and also family history.

Statistical analysis

Statistical analysis was used, descriptive analysis and calculation of significance. Pearson correlation test was used to study the existence and intensity correlation of two quantitative variables with normal distribution. For statistical analysis, aberrant values were removed using the empirical rule of normal distribution, have been regarded as aberrant those far from the average values over three standard deviations. The significance of the correlation coefficient is given by *p* value, was considered statistically significant correlation value less than 0.05. Data were analyzed using statistical data processing program Microsoft Excell / SPSS 17.0 (mean \pm standard deviation, correlational analysis).

II.1.2. RESULTS

28 cases were identified with BRE (18 boys, 10 girls) with a dominance of males (ratio B: F = 1.8:1).

Table 2. Epidemiological data from the children with BRE

Group of BRE children evaluated - N = 28			
Age		Sex M:F	
7.07 \pm 2.23 years		1.8 : 1	
Age of seizures onset		6.97 \pm 1.86 years (2.3-10.1 years)	
Seizures duration		126.78 \pm 187.2854 (10 - 900 sec) (2.113 minutes)	
Seizures frequency		seizures 1 - 3/week	8 children (28.57%)
		seizures 1 - 2/year	20 children (71.42%)
Total number of seizures during the follow-up period	4.51 \pm 4.59 seizures (1 - 21 seizures)	Unique seizure	4 children (14.28%)
		2 - 5 seizures	18 children (64.28%)
		6 - 10 seizures	2 children (7.14%)
		More than 10 seizures	4 children (14.28%)
Circadian occurrence of seizures	Sleep	22.00 - 01.00 (hours of the day)	20 children (71.42%)
		04.00 - 06.00 (hours of the day)	7 children (25%)
		Day naps	2 children (7.14%)
		Sleep + awake	18 children (64.28%)
	Only awake	0	

Semiological analysis of the presented seizures in children included in the study group, showed signs reflecting the rolandic focus.

There were no episodes of status epilepticus in none of the children, and no post-critical Todd paralysis. Children included in the BRE group then participated in one, two or three of the subsequent studies. Depending on the legal consent of parents or careers of children, the inclusion and exclusion criteria in other studies and the possibility of validation tests: 10 children participated in all three studies, 13 children - 2 of the study, 2 children - to one study, while the other three children refused participation in any of the three studies (refusal of the patient or family).

II.2. STUDY II – BENIGN ROLANDIC EPILEPSY: NEUROPSYCHOLOGICAL ASPECTS

II.2.1. STUDY METHODOLOGY

Hypothesis

There are many published studies that have identified various neuropsychological disorders in BRE children, often with controversial results, regarding the presence or absence of neuropsychological deficits and their intensity. There were reported different deficits: global intellectual development - intelligence quotient - IQ, auditory-verbal memory, visual-spatial memory, motor skills, executive functions, language, working memory and long-term memory. BRE is a condition that is not always benign, that's why the new proposal includes this syndrome in the group of 'self-limited epileptic syndromes'. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) is a computerized cognitive assessment. The battery can be administered in young subjects, does not depend on language and cultural factors of the subject evaluated in most sub-tests. Few studies have evaluated neuropsychological status at the onset of seizures without antiepileptic therapy. There are still, no published studies that presented CANTAB test results in children with BRE, at the first neurological assessment (onset seizures) and without antiepileptic therapy.

Objectives

The objective of the study was to assess neuropsychological status of children with BRE, using CANTAB neuropsychological test battery (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery), at the first neurological evaluation – meaning the onset of seizures and before therapy.

Participants

Of the 28 children with BRE, 18 children were enrolled in this study. They were assessed by CANTAB neuropsychological battery of tests - they were the EBR group. The control group consisted of 18 healthy children, aged 6 to 13 years.

Method

We performed an observational, transversal, case-control type study. Clinical evaluation was performed, with recording of relevant parameters. Comprehensive neuropsychological evaluation and CANTAB testing was made in all children. Associated there were EEG recordings, where we mentioned significant parameters.

Statistical analysis

Data were analyzed using mean \pm standard deviation. Parametric tests: Student t test for independent groups was used to compare continuous variables with normal distribution. Mann-Whitney U test was used to analyze non-parametric variables or small groups. Pearson correlation coefficient (r) was applied to calculate correlations between parameters. A *p* value <0.05 was considered statistically significant. To calculate the data we used Microsoft Excel software and the Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc. Chicago, IL).

II.2.2. RESULTS

Intelligence quotient (IQ) – assessed by Raven Progressive Matrices was higher than 85 in all children (between 87 and 115). There were no children with global intellectual deficits both in patients and control group. CANTAB battery test results in children with BRE and control group are presented in the table below.

Table 8. CANTAB battery test results for the BRE and control group.

Parameter	Patients (N = 18)		Control (N = 18)		t	p
	Mean	SD	Mean	SD		
Age	8.88	2.34	8.22	2.66		
IQ	93.77	7.59	95.44	8.12		
Induction						
MOT Mean Error	12.55	3.29	11.30	1.86	1.39	0.17
MOT Mean Latency	1120.70	166.10	1104.33	156.28	0.30	0.76
Visual memory						
DMS Percent Correct all Delays	68.18	14.72	71.11	16.95	-0.55	0.58
DMS Percent Correct Simultaneous	90.00	17.14	97.77	6.46	-1.80	0.08
DMS Probe Error Given Error	0.17	0.18	0.25	0.17	-1.44	0.15
PAL Total errors adjusted	14.55	16.37	7.88	5.06	1.65	0.10
PAL Total errors, 6 shapes adjusted	3.50	5.22	2.72	3.15	0.54	0.59
PAL First Trial Memory Score	19.27	3.70	20.22	2.81	-0.86	0.39
PAL Mean errors to success	1.87	2.18	0.98	0.63	1.65	0.10
PAL Mean trial to success	1.67	0.57	1.41	0.22	1.75	0.08
PAL Stages completed	7.94	0.23	8.00	0.00	-1.00	0.32
PAL Stages completed on first trial	5.72	0.89	5.88	0.83	-0.57	0.56
PRM Mean correct latency	2922.74	513.02	2644.43	711.67	1.34	0.18
PRM Percent correct	81.24	16.80	91.89	4.84	-2.58	0.01
SRM Mean correct latency	2902.04	1118.91	2949.29	621.92	-0.15	0.87
SRM Percent correct	71.88	11.09	79.72	4.99	-2.73	0.01
Executive functions						
SSP Span length	4.55	1.09	4.56	1.42	0.01	0.99
SSP Total errors	11.38	5.11	9.94	2.71	1.05	0.29
SWM Between errors	43.55	20.94	38.16	21.12	0.76	0.44
SWM Double errors	0.88	1.02	1.38	2.63	0.75	0.45
SWM Strategy	34.27	4.90	34.33	5.20	0.03	0.97

Compared with the control group (n = 18), BRE children have performed in the normal range for induction and executive functions. Significant differences were identified between groups in some subtest that assess visual memory: *PRM Percent correct* (t = -2.58, p = 0.01) and *SRM Percent correct* (t = -2.73, p = 0.01). No significant correlations were identified between CANTAB test results and clinical parameters of most crises. We found significant correlations between age of onset of seizures and visual memory subtests - *PRM Mean correct latency* (r = -0.59, p <0.05). We identified significant correlations between CANTAB test results and some EEG parameters.

II.3. STUDY III – BENIGN ROLANDIC EPILEPSY: ASPECTS OF MOLECULAR BIOLOGY

II.3.1. STUDY METHODOLOGY

Hypothesis

BRE is a focal epilepsy syndrome (related to a focus, idiopathic, benign), according to the ILAE classification of epileptic syndromes (1989). An essential criterion for syndromic framing is the presence of family history of epilepsy, and suspicion of genetic origins.

Objectives

In our study, it was intended to assess erythrocyte membrane permeability for water through NMR technique to identify whether there are differences between BRE epilepsy, symptomatic epilepsy and a control group – without seizures.

Participants

We conducted a transversal, observational, case-control type study, which included three groups of children: a group of children with BRE, a group of children with symptomatic epilepsy and a control group – without seizures.

Material

We used blood collected by venipuncture in heparin (a drop of heparin in 5 ml blood), used within 4 hours of collection. Sample preparation for NMR measurements performed in 1 ml of heparinized blood and 0.5 ml MnCl₂ (20 or 40 mM in physiological saline) introduced into the NMR tube. After a standard mixing tube (10 turns light almost horizontal position) to ensure good mixing, the tube was inserted in the device and measurement was performed. Used reagents were analytical grade.

Method

We used a NMR spectrometer manufactured by Bruker, type Minispec 20, at 20 MHz Temperature was controlled with the device camera. Measurements were performed immediately after sample preparation, waiting several minutes for balancing.

Statistical analysis

Data were statistically analyzed using mean \pm standard deviation. I used unifactorial ANOVA test of variance to compare variables diameter, area and volume. To compare variables T_{2i}, T_{2a}, T_e, Pd, PDS, given the small number of subjects in each group, we used parametric t test for independent samples and U non-parametric test (Mann-Whitney). A *p* value <0.05 was considered statistically significant. To calculate the data we used Microsoft Excel software and the Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc. Chicago, IL).

II.3.2. RESULTS

The BRE group included 22 children (14 boys, 8 girls), mean age 8.26 ± 2.16 years; for control group - 18 children (11 boys, 7 girls), mean age 7.12 ± 3.04 years and the group with symptomatic epilepsy was composed of 20 children (10 boys, 10 girls), mean age 7.38 ± 4.28 years.

We made measurements of diffusion permeability for water of membrane erythrocyte - Pd (in cm xs⁻²), evaluated at several temperatures (25° C, 30° C, 37° C and 42° C) and the activation energy for the transport of water through erythrocyte membranes - E_a (in kcal/mol), both in patients with symptomatic epilepsy and in patients with idiopathic (supposed genetic) epilepsy.

We compared the three groups using single factor analysis of variance (ANOVA). It was showed that no significant differences were present between the three groups in terms of variables "diameter" - F (2, 56) = 1.87, *p* = 0.16; "area" - F (2, 56) = 1.38, *p* = 0.25 or "volume" - F (2, 56) = 0.47, *p* = 0.62.

T_{2i} values, T_{2a}, T_e, Pd and PDS were compared between BRE and control group. Given the small number of subjects in each group, we used the parametric t test for independent samples and U non-parametric test (Mann-Whitney). The results, obtained by both parametric and nonparametric test, showed that no significant differences were present for any of the variables included in the analysis.

II.4. STUDY IV – BENIGN ROLANDIC EPILEPSY: ELECTROENCEPHALOGRAPHY ASPECTS

II.4. STUDY METHODOLOGY

Hypothesis

Diagnosis of BRE implies the presence of typical Rolandic seizures and electroencephalographic changes that are characteristics and diagnostic: 1) symmetric background EEG activity, well organized, with normal reactivity during wakefulness and normal sleep patterns. Physiological elements of sleep and cyclic organization are kept, even during period active regarding seizures. 2) Interictal Rolandic epileptiform discharges in the form of characteristic spikes.

Quantitative analysis of the EEG recording (QEEG) is a way of assessing the brain's electrical activity. It may provide additional data, compared with analog EEG; especially in neurological disorders do not involve any structural brain damage, but rather an alteration of how the brain evaluates information. In epilepsy, QEEG studies are currently limited.

There have been evaluated changes in epilepsy, especially in temporal epilepsy with hippocampal sclerosis. In other forms of epilepsy in children, QEEG studies are few in number, and are mainly related to identification and analysis of epileptiform discharges.

Objectives

Study objectives were to identify whether the quantitative analysis of sleep EEG, obtained routinely in the diagnostic stages of the BRE, are present changes in background activity in children with BRE at seizures onset, compared with a group of healthy children; given that this quantitative analysis is carried out with quantitative analysis software that have most EEG recording devices.

Participants

We performed an observational, transversal, case-control type study, which included two groups: one group of patients with benign Rolandic epilepsy, selected from the 28 patients studied, and a control group of comparable age.

Method

For both groups have made the following assessments:

1. History - for data on the evolution of pregnancy, birth, neonatal period, and evaluation of psychomotor development in stages by age
2. Traditional neurological examination, age-adjusted for children.
3. Clinical evaluation of auditory and visual acuity,
4. Clinical psychiatric examination.
5. Psychological testing using Raven progressive matrices
6. Digital EEG recording
7. Quantitative EEG (QEEG)
8. Neuropsychological assessment using CANTAB battery tests

Statistical analysis

We compared the relative power for each frequency band between right and left hemispheric. Thirteen of the patients from BRE group were included also in the CANTAB neuropsychological study. These patients were evaluated for the existence of correlations between relative powers of frequency and the results of neuropsychological CANTAB battery tests. Data were statistically analyzed using mean \pm standard deviation. Mann-Whitney test (U) was used to analyze non-parametric continuous variables, or small groups. Independent samples t test with Bonferroni correction was used to compare continuous variables with normal distribution. We used Pearson correlation coefficient (two-tailed) to calculate the correlation between parameters. A *p* value of <0.05 was considered statistically significant. Microsoft Excel software and the Statistical Package for Social Sciences software (SPSS Inc. Chicago, IL) were used for calculations.

II.4.2. RESULTS

Relative powers were obtained for delta (0.5 - 3.5 Hz), theta (4.0 - 7.5 Hz), alpha (8.0 - 12.5 Hz) and beta (13.0 - 30.0 Hz) band frequencies, for the electrodes: FP1, FP2, F7, F8, C3, C4, T5, T6, P3, P4, O1, O2. Relative power was dominant in the delta band in both groups, between 73.58 - 77.79% in the BRE, and between 68.11 - 78.37% in the control group, represented maximum at the occipital electrodes in BRE group; occipital, central and frontal in the control group. We mention a more uniform distribution of relative power for each frequency band the BRE group, compared with control group.

Average relative power for delta band frequency was compared between patients group and control group using t test for independent samples. There were no significant differences, except for the C3 electrode ($t = 2.12$, $p < 0.05$), where delta relative power was higher in the BRE patients.

In the BRE group - there were found not significant differences between left and right hemispheric relative power of delta, theta and alpha frequencies. In terms of relative power for beta frequency, it is a dominance for the right hemisphere for pairs of central electrodes C3/C4 (1.42/1.55, $t = 2.32$, $p < 0.05$).

Amplitudes of the background activity, in each electrode, were evaluated and compared between the control and BRE group - for sequences provided by quantitative processing program, respectively: 9.131 sec, 9.622 sec, 10.132 sec and 10.623 sec.

Thirteen of the patients in the BRE group also participated in the neuropsychological study and they were tested using CANTAB battery of neuropsychological tests. We evaluated (although not an objective of this study) if there is correlation between delta, theta, alpha and beta relative powers, at the level of FP1, FP2, F7, F8, C3, C4, T5, T6, P3, P4, O1, O2 electrodes and the results in CANTAB subtests for executive functions, visual memory and induction.

Executive functions - calculation of the correlation between relative powers in each frequency band and CANTAB subtests results for: *Span Length SSP*, *SSP Total errors*, *SWM Between errors*, *SWM double errors* and *SWM Strategy* showed more consistent correlations between:

→positive correlation between results for *SSP Span Length* and relative power for delta band of the fronto-central electrodes (F8, C3, C4, T5) and a negative correlation between theta power and *SSP Span Length* in the same fronto-central electrodes (F7, F8, C3, C4, T5).

→negative correlation between *SWM between errors* and relative delta power in the fronto-central regions (FP2, C3) and occipital (O2); and a positive correlation between alpha power and *SWM Between errors* on the same electrodes (FP2, C3, T6, O2).

Visual memory - it was shown a positive correlation between beta relative power and DMS percent correct all delays in the fronto-central electrodes, especially on the left side (FP1, F7, C3, C4, O1)

Induction - calculation showed a direct correlation between relative power for beta frequencies at the level of the fronto-central regions (FP1, FP2, F7, C3, C4, and O1) and *MOT Mean error*.

There were identified also isolated correlations between relative power of different frequency bands and results of various subtest of CANTAB battery, but given the small number of group evaluated further studies are needed.

GENERAL CONCLUSION

1. BRE is a form of child epilepsy with characteristics of "benignity": rare seizures in over 70% of patients, with short duration (about 2 minutes), that occur most often during the night sleep immediately after falling asleep.
2. The onset of seizures is at school age (6-8 years), but may occur at younger ages. Onset at younger ages (under 3 years) is related to poor outcome, in terms of seizures.
3. Approximately 60% of children reach a neurological specialist consultation only after the emergence of a seizure with secondary generalization, and therefore typical Rolandic seizures go probably, unnoticed.
4. Seizures symptoms are typical facio-brachial, reflecting the epileptic focus, but there are present also signs of outbreaks neighborhood, often posterior to Rolandic region, correlated with brain maturational process.
5. In BRE children there are no neurological clinical signs that show damage of the underlying structures, but may appear signs suggestive of a functional impairment and/or immature brain.
6. It is present a family history of epilepsy (more frequently isolated seizures) to over 20% of children with BRE.
7. EEG recordings show epileptiform discharges, dominant localized at the level of centro-temporal regions (T5/T6, C3/C4 respectively), but may be present typical Rolandic spikes in the frontal regions, or discharges of generalized spike-waves complexes.
8. Typical Rolandic spikes have a significant activation in sleep, increase their frequency at least twice the frequency compared with wakefulness.
9. Despite the favorable evolution, anti-epileptic therapy is preferred in over 70% of patients and their families, related with the presence of secondary generalized seizures, which have anxious effects on the family. Response to therapy is favorable, 60% of children are controlled, in terms of epileptic seizures, after the first antiepileptic drug.
10. Over 90% of children remain seizure free, with or without antiepileptic therapy, for a minimum of 2-4 years; the persistence if EEG changes does not influence the frequency of epileptic seizures.
11. BRE children have a normal global intellectual development.
12. Neuropsychological assessment shows subtle deficits - deficits of patterns visual recognition memory and spatial memory recognition - not of such intensity as to interfere with daily life or the child's overall academic performance.
13. The onset of the seizures at younger ages has impact on developing of visual memory (response latency) and possibly, on other cognitive functions.

14. A frequency of rolandic spikes in awakening state over 10/minute affect visual memory (PAL first trial memory), while the frequency of rolandic spikes in sleep over 10/minute affect the response latency to perform complex tests involving motor functions, visual functions, comprehension.
15. Localization of the rolandic spikes in the right hemisphere - influence visual memory performance (PAL stages completed).
16. The presence of isolated Rolandic spikes in sleep EEG recordings - affects executive functions (SSP Span length).
17. Cognitive performance is not influenced by predominantly temporal or central location of the Rolandic spikes.
18. Executive functions are directly related to the power of delta frequency band in sleep, and inversely correlated with theta and alpha frequency, which confirms the relationship between NREM sleep and memory (working and visual).
19. There is a direct relationship between brain electrical activity in the background fronto-central regions and cognitive functions: memory (working, visual) and motor function, but are involved and other brain regions, suggesting impairment of complex neural networks.
20. In children with benign rolandic epilepsy there is an excess of slow waves (delta) and amplitude differences compared with healthy children, in NREM sleep, at the level of centro-temporal regions, which could suggest a functional alteration of this brain region.
21. In healthy children there are present differences in frequency distribution for different bands between right and left hemispheric in NREM sleep, consistent with differences in maturation of electrical activity between both hemispheres. These differences were not observed in children with BRE, which might suggest impaired maturation of brain electrical activity in NREM sleep in these children.

STUDY LIMITATIONS

This study has some limitations resulting from the difficulties present in most clinical trials that include patient populations with relatively rare disease compared with general population:

1. Small number of children included in the group evaluated, even though characteristic for the clinical trials on groups of children with epilepsy. Noted, however, that was taken in the study only children at onset of disease, before initiation of therapy. Children were evaluated for the first time in the Pediatric Neurology Clinic of Cluj-Napoca. Also, not all children (or families) have accepted to be included in all subsequent sub-studies.
2. Children were assessed only with a part of CANTAB test battery, due to limitations of the availability of sub-tests and due to physical and mental fatigue that occurred during testing in children.

THEORETICAL AND PRACTICAL IMPLICATIONS

1. Is the first study that conducted a CANTAB neuropsychological assessment in BRE children at seizure's onset, prior to initiation of antiepileptic therapy. The CANTAB neuropsychological test battery - is a computerized cognitive assessment that can be administered to children without depending on the language or cultural factors. The results of neuropsychological assessment provide an overview of cognitive status caused by epilepsy per se, without being influenced by antiepileptic therapy.
2. Is the first study performed quantitative assessment of background activity in NREM sleep in BRE children - providing a quantifiable vision (and not just a visual analysis) of electroencephalographic status in these children.

*UNIVERSITÉ DE MÉDECINE ET PHARMACIE
„IULIU HATIEGANU” CLUJ-NAPOCA*



THÈSE DE DOCTORAT

**ÉPILEPSIE PARTIELLE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANCE – EPILEPSIE
ROLANDIQUE: ASPECTS CLINIQUE, ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE ET
NEUROPSYCHOLOGIQUES**

Synopsis de la thèse de doctorat

CANDIDAT AU DOCTORAT:
VINȚAN MIHAELA-ADELA

COORDINATEUR SCIENTIFIQUE:
PROF. DR. ILEANA BENGA

CLUJ-NAPOCA, 2012

TABLE DES MATIÈRES

I. PARTIE GÉNÉRALE	5
LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
INTRODUCTION	7
I. EPILEPSIE BÉNIGNE ROLANDIQUE – ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES	8
I.1. Définition	8
I.2. Histoire	9
I.3. Terminologie	9
I.4. Classification syndromique - aspects classiques, la proposition de classification	10
I.5. Classification du spectre de l'épilepsie rolandique	13
I.6. Épidémiologie	14
I.7. Antécédents personnels et familiaux de crises d'épilepsie - l'épilepsie, les convulsions fébriles	15
I.8. Aspects génétiques dans l'épilepsie bénigne rolandique	16
I.9. Tableau clinique	17
I.10. Anomalies électroencéphalographiques	23
I.11. Diagnostic	29
I.12. Traitement	36
I.13. Evolution et pronostic	39
RECHERCHE PERSONNELLE	41
II.1 ÉTUDE I – ÉPILEPSIE BÉNIGNE ROLANDIQUE: ASPECTS CLINIQUES	42
II.1.1 METHODOLOGIE DE L'ETUDE	42
II.1.2. RÉSULTATS	45
II.1.3. DISCUSSIONS	53
II.1.4. CONCLUSIONS	59
II.2. ÉTUDE II – ÉPILEPSIE BÉNIGNE ROLANDIQUE: ASPECTS NEUROPSYCHOLOGIQUE	61
II.2.1. METHODOLOGIE DE L'ETUDE	61
II.2.2. RÉSULTATS	67
II.2.3. DISCUSSIONS	76
II.2.4. CONCLUSIONS	78
II.3. ÉTUDE III - ÉPILEPSIE BÉNIGNE ROLANDIQUE: ASPECTS DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	80
II.3.1. METHODOLOGIE DE L'ETUDE	80
II.3.2. RÉSULTATS	82
II.3.3. DISCUSSIONS	84
II.3.4. CONCLUSIONS	87
II.4. ÉTUDE IV - ÉPILEPSIE BÉNIGNE ROLANDIQUE: ASPECTS ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIQUES	88
II.4.1. METHODOLOGIE DE L'ETUDE	88
II.4.2. RÉSULTATS	92
II.4.3. DISCUSSIONS	117
II.4.4. CONCLUSIONS	124
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	125
ÉTUDE LIMITES. IMPLICATIONS THÉORETIQUES ET PRATIQUES	127
REMERCIEMENTS	128
ANEXA 1 - LISTE DES TABLEAUX	129
ANEXA 2 - LISTE DES GRAPHIQUES	130
ANEXA 3 - LISTE DES FIGURES	130
ANEXA 4 - CONSENTEMENT EN CONNAISSANCE DE CAUSE	131
ANEXA 5 - LISTE DES ARTICLES	132
BIBLIOGRAPHIE	133

Mots clés: épilepsie, bénigne, rolandique, CANTAB, EEG, QEEG

INTRODUCTION

Épilepsie partielle bénigne – à paroxysmes rolandiques (ERB) - est une condition épileptique qui évolue avec des crises focales dans l'enfance et caractéristiques modifications de l'EEG. Il fait partie du groupe d'épilepsies bénignes focales de l'enfant; syndromes que se manifestent par des crises d'épilepsie, sans lésions cérébrales structurels, ou tous autres signes et symptômes neurologiques, ils dépendent de l'âge, et ils sont présumés avoir cause génétique. Les crises sont caractérisés par le fait que sont faciles traitable, ou ne nécessitent pas de traitement, et de remettre sans séquelles à long terme (Ligue Internationale contre l'Épilepsie - LICE, 1989).

Depuis la première description en 1950, le ERB a constitué un défi pour les épileptologues. ERB a souvent été réévalués en termes de causalité, les symptômes associés neuropsychologiques et le pronostic. Il a été considéré comme faisant partie d'un groupe de syndromes - "ne nécessite pas de diagnostic de l'épilepsie " (2001) et par la suite dans le groupe - "électro-cliniques des syndromes de cause inconnue" (2010).

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer ERB - caractérisation neurologique et cognitif à la première évaluation neurologique, l'évaluation EEG - en termes de décharges épileptiformes EEG et de l'activité de fond, l'analyse quantitative de sommeil lent, et d'identifier s'il ya des corrélations sont présents avec étiologie génétique par l'évaluation de la perméabilité de la membrane pour l'eau des enfants atteints de ERB à l'apparition comparant avec les enfants sans l'épilepsie et les enfants atteints d'épilepsie symptomatique.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

I. Épilepsie rolandique bénigne (ERB) - données de la littérature - le chapitre présente une revue des plus récentes données publiées dans la littérature.

RECHERCHE PERSONNELLE

II.1 ÉTUDE I – ÉPILEPSIE BÉNIGNE ROLANDIQUE: ASPECTS CLINIQUES

II.1.1 METHODOLOGIE DE L'ETUDE

Hypothèse

ERB est un syndrome qui se caractérise par des crises courtes, partielle simples, à des phénomènes moteurs hémifaciaux. Les crises surviennent apparition entre 3 et 13 ans, et ils disparaissent généralement avant l'âge de 15 à 16 ans. La prédisposition génétique est commun. Il est rapporté une prédominance masculine. Les EEG pointes centro-temporales typiques sont présents, souvent suivie d'ondes lentes, qui sont activés par le sommeil et ont tendance à se répandre aux régions voisines du cortex ou de passer d'un hémisphère à l'autre. Les études qui surveillés évolution à long terme chez les enfants ERB a confirmé le pronostic favorable de ce syndrome épileptique.

Objectifs

Caractérisation en termes de sémiologie des crises, des signes neurologiques, et des décharges épileptiformes en électroencéphalographie et en termes d'évolution, des enfants aux ERB, c'est au début des convulsions.

Les participants

Nous avons réalisé une étude longitudinale, prospective, observationnelle, analytique, réalisée en Clinique de Neurologie Pédiatrique de Cluj-Napoca, 2004 à 2011.

Les critères d'inclusion

1. Crises partielles simples, unilatérales, avec les symptômes moteurs faciaux, les symptômes associés somatosensoriels avec une tendance à la généralisation secondaire, ainsi que l'apparition fréquente pendant le sommeil,
2. Début de la crise entre 3 à 13 ans,
3. Absence de lésions anatomiques du système nerveux central qui pourraient être liés à l'épilepsie,
4. Pas d'histoire ou de courant de manifestations de la déficience neurologique ou intellectuelle

Les critères d'exclusion

1. Les signes cliniques neurologiques - suggérant la présence de anomalies structurelles sous-jacents du cerveau
2. Présence de l'histoire personnelle de dommages neurologiques - paralysie cérébrale, traumatisme crânien, méningite, encéphalite, abcès du cerveau, infarctus cérébral, ou les tumeurs cérébrales.
3. Les enfants présentant un retard mental ou des déficits cognitifs identifiés par l'évaluation neuropsychologique

Tous les enfants diagnostiqués avec le ERB et leurs carrières respectives ont été demandé la permission pour inclusion dans l'étude et la participation dans les trois autres études. Le consentement éclairé a été obtenu à partir de fournisseurs de soins légaux d'enfants pour chacune des études et, chaque fois que possible, aussi les enfants. Selon cela, les enfants qui remplissaient critères d'inclusion et d'exclusion pour les II, III, IV, respectivement des études, évaluation continue.

Méthode

L'évaluation clinique: antécédents médicaux complets, examen physique, examen neurologique. Les données ont été obtenues anamnèse de la crise des témoins, dans la plupart des cas - les parents. Norme examen neurologique a été réalisée dans tous les enfants dans un état de confort thermique et psychologique, après une période d'adaptation du patient avec l'examineur. Ont été évalués évolution grossesse et histoire de la naissance et aussi l'histoire de la famille.

L'analyse statistique

L'analyse statistique a été utilisée, l'analyse descriptive et le calcul de l'importance. Corrélation de Pearson a été utilisé pour étudier l'existence et la corrélation d'intensité de deux variables quantitatives avec une distribution normale. Pour l'analyse statistique, les valeurs aberrantes ont été éliminées à l'aide de la règle empirique de la distribution normale, ont été considérées comme aberrante ceux qui sont loin des valeurs moyennes sur trois écarts-types. L'importance du coefficient de corrélation est donnée par la valeur p, a été considéré comme valeur de corrélation statistiquement significative inférieure à 0,05. Les données ont été analysées à l'aide de données statistiques programme de traitement de Microsoft Excell / SPSS 17,0 (moyenne \pm écart type, l'analyse de corrélation).

II.1.2. RÉSULTATS

28 cas ont été identifiés avec ERB (18 garçons et 10 filles) avec une dominance des mâles (ratio M : F = 1,8:1).

Tableau 2. Les données épidémiologiques à partir des enfants atteints de ERB

Groupe d'enfants BRE évalué - N = 28			
Âge		M:F Ratio	
7.07 \pm 2.23 ans		1.8 : 1	
Âge d'apparition des crises		6.97 \pm 1.86 ans (2.3-10.1 ans)	
Crises durée		126.78 \pm 187.2854 (10 - 900 sec) (2.113 minute)	
La fréquence des crises		crises 1 - 3/semaine	8 enfants (28.57%)
		crises 1 - 2/ année	20 enfants (71.42%)
Nombre total de crises au cours de la période de suivi	4.51 \pm 4.59 crises (1 - 21 crises)	Crise unique	4 enfants (14.28%)
		2 - 5 crises	18 enfants (64.28%)
		6 - 10 crises	2 enfants (7.14%)
		Plus de 10 crises	4 enfants (14.28%)

Rythme circadien des crises	Pendant le sommeil	22.00 – 01.00 (Heures de la journée)	20 enfants (71.42%)
		04.00 – 06.00 (Heures de la journée)	7 enfants (25%)
		Siestes par jour	2 enfants (7.14%)
	Pendant le sommeil et le réveil	18 enfants (64.28%)	
	Que le réveil	0	

L'analyse sémiologique des crises présentées chez les enfants inclus dans le groupe d'étude, a montré des signes reflétant la mise au point rolandique.

Il n'y avait pas des épisodes de l'état de mal à aucun des enfants, et pas de paralysie post-critique Todd. Les enfants inclus dans le groupe ERB a ensuite participé à un, deux ou trois des études ultérieures. Selon le consentement légal des parents ou des carrières des enfants, les critères d'inclusion et d'exclusion dans d'autres études et la possibilité de tests de validation: 10 enfants ont participé à tous les trois études, 13 enfants, 2 de l'étude, 2 enfants, une étude, tandis que les trois autres enfants ont refusé de participer dans l'une des trois études (refus du patient ou la famille).

II.2. ÉTUDE II – ÉPILEPSIE BÉNIGNE ROLANDIQUE: ASPECTS NEUROPSYCHOLOGIQUE

II.2.1. METHODOLOGIE DE L'ETUDE

Hypothèse

Il existe de nombreuses études publiées qui ont identifié divers troubles neuropsychologiques chez les enfants ERB, souvent avec des résultats controversés, en ce qui concerne la présence ou l'absence de déficits neuropsychologiques et leur intensité. Il y avait fait état de déficits différents: développement intellectuel - quotient intellectuel - QI, la mémoire auditive-verbale, la mémoire visuo-spatiale, la motricité, les fonctions exécutives, le langage, la mémoire de travail et mémoire à long terme. ERB est une condition qui n'est pas toujours bénigne, c'est pourquoi la nouvelle proposition comprend ce syndrome dans le groupe des «syndromes épileptiques auto-limités».

Cambridge batterie automatisé de tests neuropsychologique (CANTAB) est une évaluation cognitif informatisé. La batterie peut être administré chez les sujets jeunes, ne dépend pas de facteurs linguistiques et culturels de l'objet évalué dans la plupart des sous-tests. Peu d'études ont évalué l'état neuropsychologique à l'apparition des crises sans traitement antiépileptique. Il ya encore, aucune étude publiée qui ont présenté les résultats des tests Cantab chez les enfants atteints ERB, à la première évaluation neurologique et sans traitement antiépileptique.

Objectifs

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'état neuropsychologique des enfants atteints de ERB, en utilisant la batterie de tests neuropsychologiques CANTAB (Cambridge batterie automatisé des tests), à la première évaluation neurologique - ce qui signifie au debut des crises et avant le traitement.

Les participants

Sur les 28 enfants atteints de ERB, 18 enfants ont été enrôlés dans cette étude. Ils ont été évalués par CANTAB batterie de tests neuropsychologiques - ils étaient le groupe ERB. Le groupe contrôle était constitué de 18 enfants en bonne santé, âgés de 6 à 13 ans.

Méthode

Nous avons effectué une étude observationnelle, transversale, étude de type cas-témoins. L'évaluation clinique a été réalisée, avec enregistrement des paramètres pertinents. Complète évaluation neuropsychologique CANTAB ont été réalisés à tous les enfants. Associé, il y avait des enregistrements EEG, où nous avons parlé des paramètres significatifs.

L'analyse statistique

Les données ont été analysées à l'aide moyenne \pm écart-type. Les tests paramétriques: test t de Student pour groupes indépendants a été utilisé pour comparer les variables continues avec une distribution normale. Mann-Whitney U test a été utilisé pour analyser les non-paramétriques des variables ou des petits groupes. Pearson coefficient de corrélation (r) a été appliquée pour calculer les corrélations entre les paramètres. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Pour calculer les données, nous avons utilisé le logiciel Microsoft Excel et le Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc Chicago, IL).

II.2.2. RÉSULTATS

Quotient intellectuel (QI) - évaluée par Raven Progressive Matrices était supérieur à 85 chez tous les enfants (entre 87 et 115). Il n'y avait pas les enfants avec des déficits intellectuels à la fois chez les patients et le groupe témoin. Résultats de la batterie CANTAB chez les enfants atteints ERB et le groupe témoin sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tabel 8. Résultats de la batterie des tests CANTAB pour le groupe ERB et de contrôle.

Paramètre	Les patients (N = 18)		Le groupe témoin (N = 18)		t	p
	valeur moyenne	écart-type	valeur moyenne	écart- type		
Âge	8.88	2.34	8.22	2.66		
QI	93.77	7.59	95.44	8.12		
Induction						
MOT erreur moyenne	12.55	3.29	11.30	1.86	1.39	0.17
MOT moyenne de latence	1120.70	166.10	1104.33	156.28	0.30	0.76
Mémoire visuelle						
DMS pourcentage corrigez tous les retards	68.18	14.72	71.11	16.95	-0.55	0.58
DMS pourcentage de bonnes réponses simultanée	90.00	17.14	97.77	6.46	-1.80	0.08
DMS sonde Erreur Compte tenu d'erreur	0.17	0.18	0.25	0.17	-1.44	0.15
PAL total des erreurs ajusté	14.55	16.37	7.88	5.06	1.65	0.10
PAL total des erreurs, 6 formes ajustées	3.50	5.22	2.72	3.15	0.54	0.59
PAL score d'abord la mémoire de première instance	19.27	3.70	20.22	2.81	-0.86	0.39
PAL moyenne des erreurs de la réussite	1.87	2.18	0.98	0.63	1.65	0.10
PAL moyenne procès à la réussite	1.67	0.57	1.41	0.22	1.75	0.08
PAL étapes terminée	7.94	0.23	8.00	0.00	-1.00	0.32
PAL étapes achevé le premier procès	5.72	0.89	5.88	0.83	-0.57	0.56
PRM moyenne de latence correcte	2922.74	513.02	2644.43	711.67	1.34	0.18
PRM Pourcentage correcte	81.24	16.80	91.89	4.84	-2.58	0.01
SRM moyenne de latence correcte	2902.04	1118.91	2949.29	621.92	-0.15	0.87
SRM pourcentage correcte	71.88	11.09	79.72	4.99	-2.73	0.01
Les fonctions executive						
SSP longueur de portée	4.55	1.09	4.56	1.42	0.01	0.99
SSP total des erreurs	11.38	5.11	9.94	2.71	1.05	0.29
SWM Entre erreurs	43.55	20.94	38.16	21.12	0.76	0.44
SWM erreurs doubles	0.88	1.02	1.38	2.63	0.75	0.45
SWM stratégie	34.27	4.90	34.33	5.20	0.03	0.97

Comparativement au groupe témoin (n = 18), les enfants ERB ont effectué dans la fourchette normale pour les fonctions d'induction et de l'exécutif. Des différences significatives ont été identifiées entre les groupes en sous-test qui évaluent certains mémoire visuelle: *Pourcentage PRM correcte* (t = -2,58, p = 0,01) et *SRM pourcentage correcte* (t = -2,73, p = 0,01). Aucune corrélation significative n'a été identifiée entre les résultats des tests CANTAB et les paramètres cliniques de la plupart des crises. Nous avons trouvé des corrélations significatives entre l'âge d'apparition de convulsions et sous-tests de mémoire visuelle - *PRM moyenne de latence correcte* (r = -0,59, p <0,05). Nous avons identifié des corrélations significatives entre les résultats des tests CANTAB et certains paramètres EEG

II.3. ÉTUDE III - ÉPILEPSIE BÉNIGNE ROLANDIQUE: ASPECTS DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

II.3.1. METHODOLOGIE DE L'ETUDE

Hypothèse

ERB est un syndrome épilepsie focale (liée à une mise au point, idiopathique, bénigne), selon la classification de la LICE des syndromes épileptiques (1989). Un critère essentiel pour l'encadrement syndromique est la présence d'antécédents familiaux d'épilepsie, et la suspicion des origines génétiques.

Objectifs

Dans notre étude, il a été conçu pour évaluer la perméabilité de la membrane érythrocytaire de l'eau grâce à la technique RMN pour identifier s'il existe des différences entre ERB l'épilepsie, l'épilepsie symptomatique et un groupe témoin sans crises.

Les participants

Nous avons mené une étude transversale, observationnelle, étude de type cas-témoins, qui comprenait trois groupes d'enfants: un groupe d'enfants avec ERB, un groupe d'enfants atteints d'épilepsie symptomatique et un groupe témoin.

Matériel

Nous avons utilisé le sang prélevé par ponction veineuse dans de l'héparine (une baisse de l'héparine dans 5 ml de sang), utilisée dans les 4 heures suivant le prélèvement. La préparation des échantillons pour les mesures RMN effectuées dans 1 ml de sang hépariné et 0,5 ml de MnCl₂ (20 ou 40 mM dans du sérum physiologique) introduit dans le tube RMN. Après un tube standard de mélange (10 spires de lumière de position presque horizontale) pour assurer un bon mélange, le tube a été inséré dans le dispositif et la mesure a été effectuée. Réactifs utilisés sont de qualité analytique.

Méthode

Nous avons utilisé un spectromètre de RMN fabriqués par Bruker, le type Minispec 20, à 20 MHz. Température a été contrôlée avec l'appareil photo du téléphone. Mesures ont été effectuées immédiatement après la préparation des échantillons, en attendant plusieurs minutes pour l'équilibrage.

L'analyse statistique

Les données ont été statistiquement analysées à l'aide moyenne \pm écart-type. J'ai utilisé test ANOVA unifactorielle de la variance pour comparer les variables diamètre, la surface et le volume. Pour comparer des variables T2i, T2a, Te, Pd, PDS, étant donné le petit nombre de sujets dans chaque groupe, nous avons utilisé le test t paramétrique pour échantillons indépendants et U non paramétrique de test (test de Mann-Whitney). Une valeur de p <0,05 a été considérée comme statistiquement significative. Pour calculer les données, nous avons utilisé le logiciel Microsoft Excel et le Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc Chicago, IL).

II.3.2. RÉSULTATS

Le groupe ERB comprenait 22 enfants (14 garçons, 8 filles), âge moyen 8,26 \pm 2,16 ans; pour le groupe témoin - 18 enfants (11 garçons, 7 filles), âge moyen 7,12 \pm 3,04 ans et le groupe avec épilepsie symptomatique était composée de 20 enfants (10 garçons, 10 filles) âgés en moyenne de 7,38 \pm 4,28 ans.

On fait des mesures de perméabilité pour l'eau de diffusion de la membrane érythrocytaire - Pd (en cm xs⁻²), évalué à plusieurs températures (25 ° C, 30 ° C, 37 ° C et 42 ° C) et l'énergie d'activation pour le transport

de l'eau à travers les membranes érythrocytaires - Ea (en kcal / mol), à la fois chez les patients atteints d'épilepsie symptomatique et chez les patients atteints idiopathique (génétique) l'épilepsie

Nous avons comparé les trois groupes en utilisant l'analyse factorielle unique de la variance (ANOVA). Il a été montré que pas de différences significatives étaient présents entre les trois groupes en termes de variables "de diamètre" - $F(2, 56) = 1,87, p = 0,16$; "zone" - $F(2, 56) = 1,38, p = 0,25$ ou "volume" - $F(2, 56) = 0,47, p = 0,62$. Les valeurs T2i, T2a, Te, Pd et le PDS ont été comparés entre les ERB et le groupe témoin. Étant donné le petit nombre de sujets dans chaque groupe, nous avons utilisé le test paramétrique t pour échantillons indépendants et U non paramétrique de test (test de Mann-Whitney). Les résultats, obtenus par les deux paramétrique et test non paramétrique, ont montré que pas de différences significatives étaient présents pour l'une des variables incluses dans l'analyse.

II.4. ÉTUDE IV - ÉPILEPSIE BÉNIGNE ROLANDIQUE: ASPECTS ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIQUES

II.4.1. METHODOLOGIE DE L'ETUDE

Hypothèse

Le diagnostic de la ERB implique la présence de crises rolandiques typiques et les changements électroencéphalographiques qui sont caractéristiques et de diagnostic: 1) l'activité de fond EEG symétriques, bien organisé, avec une réactivité normale au cours de l'éveil et le sommeil normal. Éléments physiologiques du sommeil et de l'organisation cyclique sont maintenus, même pendant la période active des saisies concernant. 2) décharges épileptiformes intercritiques rolandiques sous la forme de pics caractéristiques.

L'analyse quantitative de l'enregistrement EEG (QEEG) est un moyen d'évaluer l'activité électrique du cerveau. Il peut fournir des données supplémentaires, par rapport à l'EEG analogique; en particulier dans les troubles neurologiques ne comportent pas de dommages structurel au cerveau, mais plutôt une modification de la façon dont le cerveau évalue les informations. Dans ERB épilepsie, des études QEEG sont actuellement limitées.

Il a été évalué les changements dans l'épilepsie, en particulier dans l'épilepsie temporale avec sclérose hippocampique. En d'autres formes d'épilepsie chez les enfants, les études QEEG sont en petit nombre, et sont principalement liées à l'identification et l'analyse des décharges épileptiformes.

Objectifs

Objectifs de l'étude étaient de déterminer si l'analyse quantitative des EEG de sommeil, obtenue en routine dans les étapes diagnostiques de la ERB, sont présentes modifications à l'activité de fond chez les enfants atteints ERB à l'apparition des crises, comparativement à un groupe d'enfants en bonne santé; étant donné que cette analyse quantitative est réalisée avec un logiciel d'analyse quantitative les plus dispositifs d'enregistrement EEG ont.

Les participants

Nous avons effectué une étude observationnelle, transversale, étude de type cas-témoins, qui comprenait deux groupes: un groupe de patients avec épilepsie bénigne rolandique, choisis parmi les 28 patients étudiés, et un groupe témoin d'âge comparable.

Méthode

Pour les deux groupes ont fait les évaluations suivantes:

1. Histoire - pour les données sur l'évolution de la grossesse, l'accouchement, période néonatale, et de l'évaluation du développement psychomoteur dans les stades, selon l'âge
2. Examen neurologique traditionnel, l'âge ajusté pour les enfants.
3. L'évaluation clinique de l'acuité visuelle et auditive.
4. L'examen clinique psychiatrique.
5. Des tests psychologiques à l'aide de Raven Matrices Progressives
6. Enregistrement EEG
7. Quantitative EEG (QEEG)
8. L'évaluation neuropsychologique en utilisant des tests de batterie CANTAB

L'analyse statistique

Nous avons comparé la puissance relative de chaque bande de fréquence entre l'hémisphère gauche et droit. Treize des patients de ERB groupe ont été également inclus dans l'étude CANTAB neuropsychologique. Ces patients ont été évalués pour l'existence de corrélations entre les puissances relatives à la fréquence et les résultats de tests neuropsychologiques batterie CANTAB. Les données ont été statistiquement analysées à l'aide moyenne \pm écart-type. Mann-Whitney (U) a été utilisé pour analyser les non-paramétriques des variables continues, ou en petits groupes. Independent test t échantillons avec correction de Bonferroni a été utilisée pour comparer les variables continues avec une distribution normale. Nous avons utilisé le coefficient de corrélation de Pearson (bilatéral) pour calculer la corrélation entre les paramètres. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

II.4.2. RÉSULTATS

Puissance relatifs ont été obtenues pour delta (0,5 à 3,5 Hz), thêta (de 4,0 à 7,5 Hz), l'alpha (8,0 à 12,5 Hz) et bêta (de 13,0 à 30,0 Hz) bande de la fréquences, pour les électrodes: FP1, FP2, F7, F8, C3, C4, T5, T6, P3, P4, O1, O2. Puissance relative était dominante dans la bande delta dans les deux groupes, entre 73,58 à 77,79% dans le ERB, et entre 68,11 à 78,37% dans le groupe témoin, représenté au maximum au niveau des électrodes occipitales dans ERB groupe; occipitales, centrales et frontales dans le contrôle groupe. Nous mentionnons une répartition plus uniforme de la puissance relative de chaque bande de fréquence du groupe ERB, par rapport au groupe contrôle.

Puissance moyenne relative de la bande de fréquence delta a été comparée entre les patients du groupe et le groupe témoin en utilisant le test t pour échantillons indépendants. Il n'y avait pas de différences significatives, sauf pour l'électrode C3 ($t = 2,12$, $p < 0,05$), où delta de puissance relative était plus élevée chez les patients ERB.

Dans le groupe ERB - on a trouvé des différences non significatives entre gauche et droite de la puissance relative hémisphérique delta, thêta et les fréquences alpha. En termes de puissance par rapport à la fréquence bêta, il s'agit d'une position dominante pour l'hémisphère droit pour les paires d'électrodes centrales C3/C4 (1.42/1.55, $t = 2,32$, $p < 0,05$).

Amplitudes de l'activité de fond, dans chaque électrode, ont été évaluées et comparées entre le contrôle et la ERB groupe - pour les séquences fournies par le programme de traitement quantitatif, respectivement: 9.131 sec, 9.622 sec, 10,132 sec et 10,623 sec.

Treize des patients dans le groupe ERB a aussi participé à l'étude neuropsychologique et ils ont été testés en utilisant la batterie de tests neuropsychologiques CANTAB. Nous avons évalué (bien que n'étant pas un objectif de cette étude) s'il ya corrélation entre le delta, thêta, alpha et bêta puissance relatifs, au niveau de la FP1, FP2, F7, F8, C3, C4, T5, T6, P3, P4, O1, O2 électrodes et les résultats en sous-tests CANTAB pour les fonctions exécutives, la mémoire visuelle et l'induction.

Les fonctions exécutives - calcul de la corrélation entre les puissance relatifs à chaque bande de fréquence et sous-tests CANTAB résultats pour: SSP longueur de la travée, SSP erreurs total, SWM entre erreurs, SWM des erreurs doubles et SWM stratégie ont montré des corrélations plus cohérentes entre:

- Corrélation positive entre les résultats pour SSP longueur de portée et la puissance relative de la bande delta des électrodes fronto-centrales (F8, C3, C4, T5) et une corrélation négative entre le puissance de thêta et SSP dans les mêmes fronto-centrales électrodes (F7, F8, C3, C4, T5).

- Une corrélation négative entre les SWM entre les erreurs et rapport de puissance du delta dans les régions fronto-centrales (FP2, C3) et occipital (O2), et une corrélation positive entre la puissance alpha et SWM Entre les erreurs sur les mêmes électrodes (FP2, C3, T6, O2).

La mémoire visuelle - il a été montré une corrélation positive entre la puissance relative bêta et DMS pourcent corriger tous les retards dans les électrodes fronto-centrales, en particulier sur le côté gauche (FP1, F7, C3, C4, O1).

Induction - calcul a montré une corrélation directe entre la puissance relative des fréquences bêta au niveau des régions fronto-centrales (FP1, FP2, F7, C3, C4, et O1) et MOT erreur moyenne. Il a été identifié des corrélations également isolé entre le puissance relatif des différentes bandes de fréquences et les résultats des différents sous-test de la batterie CANTAB, mais étant donné le petit nombre de groupe a évalué les études supplémentaires sont nécessaires.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1. ERB est une forme d'épilepsie des enfants avec des caractéristiques "bénignité": crises rares dans plus de 70% des patients, avec une durée courte (environ 2 minutes), qui se produisent le plus souvent dans la sommeil de nuit immédiatement après l'endormissement.
2. Le début des crises est à l'âge scolaire (6-8 ans), mais peut survenir à des âges plus jeunes. Début chez les plus jeunes (moins de 3 ans) est lié à de mauvais résultats en termes de crises.
3. Environ 60% des enfants atteignent une consultation spécialiste en neurologie seulement après l'émergence d'une crise avec généralisation secondaire, et donc typiques des crises rolandiques aller, sans doute inaperçu.
4. Symptômes sont typiques facio-brachial, reflétant le foyer épileptique, mais il sont présents également des signes de flambées de voisinage, souvent postérieures à la région rolandique, en corrélation avec processus de maturation du cerveau.
5. Chez les enfants ERB il n'ya pas de signes neurologiques cliniques qui montrent les dommages des structures sous-jacentes, mais peuvent apparaître des signes évocateurs d'une déficience fonctionnelle et / ou du cerveau immature.
6. Elle est présente des antécédents familiaux d'épilepsie (crises plus fréquemment isolés) à plus de 20% des enfants atteints de ERB.
7. Enregistrements EEG montrent des décharges épileptiformes, localisées dominante au niveau de régions centro-temporales (T5/T6, C3/C4, respectivement), mais peuvent être présents pointes rolandiques typiques dans les régions frontales ou des complexes pointes-ondes généralisées.
8. Typiques pointes rolandiques ont une activation significative dans le sommeil, augmenter leur fréquence d'au moins deux fois la fréquence par rapport à l'état de veille.
9. Malgré l'évolution favorable, le traitement antiépileptique est préférable de plus de 70% des patients et de leurs familles, en relation avec la présence de crises généralisées secondaires, qui ont des effets anxieux sur la famille. La réponse au traitement est favorable, 60% des enfants sont contrôlés en termes de crises d'épilepsie après que le médicament antiépileptique en premier.
10. Plus de 90% des enfants restent sans crises, avec ou sans traitement antiépileptique, pour un minimum de 2-4 ans, la persistance, si modifications de l'EEG n'a pas influencer sur la fréquence des crises d'épilepsie.
11. Les enfants ERB ont un développement intellectuel global normal.
12. L'évaluation neuropsychologique montre des déficits subtils - les déficits de mémoire visuelle et la mémoire spatiale - pas d'une telle intensité que d'interférer avec la vie quotidienne ou de l'enfant ou de performance globale académique.
13. L'apparition des crises chez les plus jeunes a un impact sur le développement de la mémoire visuelle (temps de latence de réponse) et, éventuellement, sur d'autres fonctions cognitives.
14. Une fréquence de pointes rolandiques à l'état éveillé plus 10/minut affecter la mémoire visuelle (mémoire PAL premier procès), tandis que la fréquence des pointes rolandiques dans le sommeil plus 10/minut affecter la latence de réponse pour effectuer des tests complexes impliquant les fonctions motrices, les fonctions visuelles, la compréhension.
15. La localisation des pointes rolandiques dans l'hémisphère droit - influence performances de la mémoire visuelle (PAL stades terminé).
16. La présence de pointes rolandiques isolés dans des enregistrements EEG du sommeil - affecte les fonctions exécutives (SSP longueur de portée).
17. La performance cognitive n'est pas influencée par l'emplacement essentiellement temporel ou central des pointes rolandiques.
18. Les fonctions exécutives sont directement liés à la puissance de la bande de fréquence delta dans le sommeil, et inversement corrélé avec theta et alpha de fréquence, ce qui confirme la relation entre le sommeil lent et de la mémoire visuel.
19. Il existe une relation directe entre l'activité électrique du cerveau dans les arrière-plan fronto-centrales des régions et des fonctions cognitives: mémoire (visuelle) et la fonction motrice, mais sont impliqués et d'autres régions cérébrales, ce qui suggère une insuffisance de réseaux neuronaux complexes.
20. Chez les enfants avec épilepsie bénigne rolandique il ya un excès d'ondes lentes (delta) et les différences d'amplitude par rapport à des enfants sains, en sommeil lent, au niveau de régions centro-temporales, ce qui pourrait suggérer une altération fonctionnelle de cette région du cerveau.

21. Chez les enfants sains il ya des différences présentes dans la distribution de fréquence pour différentes bandes entre le droit et l'hémisphère gauche et le droit dans le sommeil lent, en conformité avec les différences dans la maturation de l'activité électrique entre les deux hémisphères. Ces différences n'ont pas été observés chez les enfants atteints ERB, ce qui pourrait suggérer la maturation avec facultés affaiblies activité électrique du cerveau pendant le sommeil lent chez ces enfants.

ÉTUDE LIMITES

Cette étude comporte certaines limites résultant des difficultés présentes dans la plupart des essais cliniques qui incluent les populations de patients atteints de la maladie relativement rare par rapport à la population générale:

- Un petit nombre d'enfants inclus dans le groupe évalué, même si caractéristique pour les essais cliniques sur des groupes d'enfants atteints d'épilepsie. A noté, cependant, qui a été prise dans l'étude que les enfants au début de la maladie, avant l'initiation du traitement. Les enfants ont été évalués pour la première fois dans la clinique de Neurologie Pédiatrique de Cluj-Napoca. En outre, tous les enfants (ou les familles) ont accepté d'être inclus dans tous les sous-suites des études.

- Les enfants ont été évalués uniquement avec une partie de la batterie de tests CANTAB, en raison des limitations de la disponibilité des sous-tests et en raison de la fatigue physique et mentale qui a eu lieu au cours des essais chez les enfants.

IMPLICATIONS THÉORETIQUES ET PRATIQUES

C'est la première étude qui a mené une évaluation neuropsychologique CANTAB chez les enfants ERB au début de la crise, préalablement à l'instauration du traitement antiépileptique. La batterie de tests neuropsychologiques CANTAB - est une évaluation informatisée cognitif qui peut être administré aux enfants sans dépendre de la langue ou les facteurs culturels. Les résultats de l'évaluation neuropsychologique de donner un aperçu de leur état cognitif provoqué par l'épilepsie en soi, sans être influencé par un traitement antiépileptique.

Est-ce la première étude ont effectué une évaluation quantitative de l'activité de fond dans le sommeil lent chez les enfants ERB - offrant une vision quantifiable (et pas seulement une analyse visuelle) de l'état électroencéphalographique chez ces enfants.