

Paraclinical findings and treatment response of children with refractory epilepsy in Mofid Children's Hospital in 2007-2008

Mohammad Mehdi Nasehi¹, Farhad Mahvalati Shamsabadi², Mohammad Ghofrani²

¹ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received 10 May, 2010 ; Accepted 19 April, 2010)

Abstract

Background and purpose: There are many challenges in diagnosis and treatment of patients with refractory epilepsy. The aim of this study was to survey the paraclinical findings in children with refractory epilepsy in Mofid Children's Hospital and their effect on treatment response.

Materials and methods: This cross-sectional study was undertaken in 2007 to 2008. One hundred and fifty patients with refractory epilepsy in Mofid Children's Hospital were studied. Demographic, Clinical and paraclinical information of all patients were collected using a questionnaire and the data analyzed with SPSS and chi-square test.

Results: The mean age of patients was 83.5 ± 51.1 months, 43.3% were female. Idiopathic epilepsy and symptomatic epilepsy were detected in 32.7% and 57.6% of the subjects respectively. There were abnormal biochemical findings (hypoglycemia, hypocalcaemia or abnormal liver function) in 3.3% of the subjects and abnormal metabolic findings in 8%. EEG findings were normal in 2.7%, non-specific in 42.7% and abnormal in 54.6% of the children. Abnormal brain CT-scan and MRI findings were observed in 39.3% and 42.7% respectively. No response and relative response were obtained in 49.3% and 13.3% of the subjects respectively and 37.3% were seizure free. Treatment response in patients with abnormal EEG, brain CT-scan and MRI were significantly poorer than that of the patients with normal EEG (normal or non-specific), CT-scan and MRI findings.

Conclusion: It seems that brain abnormality (abnormal findings in imaging) and cortical dysfunction in EEG were the factors that resulted in treatment response in patients with refractory epilepsy.

Key words: Refractory epilepsy, children, treatment response

J Mazand Univ Med Sci 2009; 20(75): 24-29 (Persian).

بررسی یافته های پاراکلینیک و نتایج درمانی در کودکان مبتلا به صرع مقاوم مراجعه کننده به بیمارستان مفید در سال ۸۷-۱۳۸۶

محمد مهدی ناصحی^۱ فرهاد محولاتی شمس آبادی^۲ محمد غفرانی^۲

چکیده

سابقه و هدف: چالش های تشخیصی و درمانی فراوانی در برخورد با بیماران مبتلا به صرع مقاوم به درمان وجود دارد. این مطالعه با هدف بررسی یافته های پاراکلینیک کودکان مبتلا به صرع مقاوم مراجعه کننده به بیمارستان مفید و تاثیر آنها در پاسخ درمانی بیماران انجام شد.

مواد و روش ها: مطالعه بصورت مقطعی در طی سال های ۱۳۸۶ لغایت ۱۳۸۷ انجام گردید. کلیه بیمارانی که با صرع مقاوم به درمان به بیمارستان کودکان مفید مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک، کلینیکال و پاراکلینیکال ۱۵۰ کودک در فرم اطلاعاتی طراحی شده وارد گردید. با استفاده از نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون های χ^2 یافته ها مورد تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها: میانگین سنی بیماران $51/14 \pm 83/58$ ماه و $43/3$ درصد دختر و $56/7$ درصد پسر بودند که $32/7$ درصد صرع ایدیوپاتیک و $57/6$ درصد صرع سیمپتوماتیک داشتند. نتایج آزمایشات بیوشیمیایی $3/3$ درصد بیماران غیرطبیعی (کاهش قندخون یا کاهش کلسیم یا تست های کبدی غیرطبیعی) بود، نتایج آزمایشات متابولیک 8 درصد بیماران غیرطبیعی گزارش شد. نتایج EEG در $2/7$ درصد طبیعی، $42/7$ درصد به صورت امواج غیراختصاصی و $54/6$ درصد غیرطبیعی بود. نتایج سی تی اسکن و MRI بترتیب در $39/3$ درصد و $42/7$ درصد موارد غیرطبیعی بود. عدم پاسخ در $49/3$ درصد و پاسخ نسبی در $13/3$ درصد مشاهده گردید و $37/3$ درصد موارد پاسخ درمانی کامل داده بودند. پاسخ به درمان در بیماران با EEG $(p=0/017)$ ، سی تی اسکن $(p=0/021)$ و MRI مغزی $(p=0/02)$ غیرطبیعی بطور معنی داری کمتر از بیماران با EEG طبیعی یا با امواج غیر اختصاصی، سی تی اسکن و MRI مغزی طبیعی بود.

استنتاج: بنظر می رسد وجود آنومالی در مغز (یافته های غیرطبیعی در تصویربرداری) و اختلال عملکرد کورتکس در نوار مغزی از عواملی می باشند که سبب عدم پاسخ مناسب درمانی در بیماران با صرع مقاوم می شود.

واژه های کلیدی: صرع مقاوم، کودکان، پاسخ درمانی

مقدمه

اگرچه بروز یک تشنج بدون محرک برانگیزاننده، مانند تب بالا اغلب بعنوان شروع یک اختلال تشنجی مزمن یا صرع در نظر گرفته می شود، ولی کمتر از نیمی از این کودکان دچار تشنج دوم خواهند شد. وجود دو

Email: mmnasehi@gmail.com

مؤلف مسئول: محمد مهدی ناصحی - ساری: بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی، بخش اطفال

۱. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۲/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۹/۱/۱۴ تاریخ تصویب: ۸۹/۱/۳۰

تشنج برانگیخته نشده با فاصله بیش ۲۴ ساعت مطرح کننده وجود یک اختلال صرعی در مغز می باشد که احتمالاً منجر به تکرار تشنجات در آینده خواهد شد (۱). مطالعات انجام شده در ایران حاکی از شیوع بالای تشنج در جامعه ایرانی می باشد بطوری که در مطالعه ای که توسط Alizadeh Taheri و همکاران در سال ۲۰۰۹ در کودکان زیر ۱۲ سال در تهران انجام شده بود شیوع تشنج در تمام عمر ۳۲ در ۱۰۰۰ نفر جمعیت بود و این میزان در پسران بیشتر از دختران گزارش گردید (۲). این درحالی است در مطالعات انجام شده در سایر کشورها شیوع تشنج در تمام عمر (بدون در نظر گرفتن تب تشنج) ۲ تا ۵ درصد گزارش شده است (۳). خوشبختانه اکثر موارد حملات تشنج با مصرف داروهای ضد تشنج بخوبی کنترل می شوند با اینحال در ۱۰ تا ۳۰ درصد موارد علی رغم استفاده از داروهای ضد تشنج، این حملات کنترل نشده و ادامه می یابند (۵، ۴، ۱). نتایج مطالعات متعدد دلالت بر این دارد، در صورتی که حملات تشنجی به دو نوع داروی ضد تشنج پاسخ نداده باشد شانس پاسخ آن به داروهای ضد تشنج بعدی بطور بارزی کاهش می یابد (۶، ۷).

اساس بیولوژی جهت عود تشنجات، احتمالاً مولتی فاکتوریال است و ممکن است شامل سندرم های شدید و یا بیماری های زمینه ای نوروپاتولوژی، سازمان دهی مجدد غیرطبیعی نورون ها، جایگزینی در رستورها و نوروترانسمیترها، اختلال کانال های یونی، اتوایمیونیتی راکتیو و استفاده نادرست از داروهای ضد صرع باشد (۴). درمان بیماران با صرع مقاوم، نوعی چالش در طب است، زیرا اغلب نامشخص است که چرا علی رغم اختلالات تشنجی یکسان و ضایعات مشابه در MRI (Magnetic resonance imaging) در بعضی بیماران، عده ای به درمان پاسخ می دهند و عده ای مقاوم به درمان می باشند. فاکتورهای تعیین کننده پاسخ به درمان در بیماران مصروع عبارتند از: اتیولوژی صرع، تیپ صرع، سندرم زمینه ای، دفعات تکرار تشنجات و فاکتورهای

محیطی مثل تروما و استفاده همزمان داروها و فاکتورهای ژنتیکی در متابولیسم داروها (۸). با توجه به شیوع نسبتاً بالای صرع مقاوم به درمان در جامعه کودکان ایرانی و عدم بررسی های کافی در این زمینه، بررسی عوامل دخیل در صرع مقاوم به درمان می تواند راهنمای مناسبی جهت تصمیم گیری های درمانی و تشخیصی در کودکان مبتلا به صرع باشد. چون بیمارستان مفید بعنوان مرکز ارجاعی بیماران تشنجی و تشنج های مقاوم به درمان از سراسر کشور می باشد می تواند نماینده مناسبی جهت جامعه کودکان مبتلا به این بیماری در ایران باشد. لذا این مطالعه با هدف بررسی یافته های آزمایشگاهی و تصویربرداری کودکان مبتلا به صرع مقاوم و تاثیر این یافته ها بر پاسخ به درمان در آنها انجام شده است.

مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی از مردادماه سال ۱۳۸۶ لغایت مردادماه ۱۳۸۷ به روش مستمر بر روی ۱۵۰ کودک مراجعه کننده به بیمارستان مفید با صرع مقاوم به درمان انجام شد. تعداد نمونه با در نظر گرفتن $\alpha = 0/05$ و $p = 0/5$ (احتمال یافته غیر طبیعی در بررسی پاراکلینیک نظیر EEG، CT یا MRI) و $d = 0/08$ و با کمک فرمول مربوطه حدود ۱۵۰ نفر برآورد شد. جامعه مورد بررسی کلیه کودکان مبتلا به صرع بوده که جهت پیگیری درمان خود به بیمارستان مفید مراجعه کرده بودند بیماران در موقع پیگیری درمان وارد مطالعه شدند که با مصاحبه و معاینه وضعیت بیماران در هنگام ورود به مطالعه و وضعیت پاسخ درمانی آنها مشخص شد و با بررسی پرونده ها (برای بررسی سابقه بیماران)، سن شروع تشنج، نوع تشنج، بیماری زمینه ای، اختلالات ساختمانی، یافته های آزمایشگاهی، یافته های سی تی اسکن مغز، الکتروانسفالوگرام (EEG)، MRI و داروهای مورد استفاده قبلی، در فرم جمع آوری اطلاعات ثبت گردید. تشخیص صرع مقاوم به درمان با پزشک فوق

تخصص اعصاب کودکان بوده است و به مواردی از صرع که علیرغم مصرف سه داروی ضد تشنج مناسب، به مقدار کافی و مدت کافی هنوز بیش از یک مرتبه در هفته تکرار می شد اطلاق شد (۹). صرع سمپتوماتیک به مواردی از صرع اطلاق شد که یک علت قابل تعیین جهت بیماری وجود داشت. صرع کریپتوژنیک به مواردی از صرع اطلاق شد که بررسی های پاراکلینیک نشان دهنده علت خاصی نبود اما علایم دیگر بجز تشنج که نشان دهنده درگیری سیستم اعصاب مرکزی می باشد، وجود داشت. صرع ایدیوپاتیک به مواردی از صرع اطلاق شد که هیچ علت خاصی جهت بروز بیماری در بررسی پاراکلینیک مشخص نشد. پاسخ به درمان (Seizure free) به مواردی اطلاق شد که بیمار برای حداقل یکسال، حمله تشنجی نداشت و کاهش بیش از ۵۰ درصد در فرکانس یا مدت تشنجات، کنترل نسبی در نظر گرفته شد (۱۰). پس از تکمیل فرم های اطلاعاتی آنالیز آماری با استفاده از آزمون χ^2 در نرم افزار SPSS ویرایش ۱۲ انجام شد و p کمتر از ۰/۰۵ بعنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته ها

توزیع جنسی بیماران بیانگر آن بود که ۶۵ بیمار (۴۳/۳ درصد) دختر و ۸۵ بیمار (۵۶/۷ درصد) پسر بودند. میانگین سنی آنها برابر $51/14 \pm 83/58$ ماه با دامنه ۲۴۰-۷ ماه بود. میانگین سن شروع تشنجات برابر $26/34 \pm 20/97$ ماه با دامنه ۱-۱۲۰ ماه بود. تمامی بیماران دارای تشنج نوع Mixed بودند و در ۱۰ بیمار (۶/۷ درصد) صرع پایدار گزارش شده بود. ۴۹ بیمار (۳۲/۷ درصد) صرع ایدیوپاتیک داشتند، ۱۰ بیمار (۶/۷ درصد) کریپتوژنیک و ۹۱ بیمار (۵۷/۶ درصد) صرع سمپتوماتیک داشتند.

بررسی یافته های آزمایشگاهی نشان دادند که ۵ بیمار (۳/۳ درصد) دارای نتایج آزمایشگاهی غیرطبیعی

بودند، به نحوی که در ۳ بیمار (۲ درصد) کاهش قندخون، یک بیمار (۰/۷ درصد) کاهش کلسیم و یک بیمار (۰/۷ درصد) تست های کبدی غیرطبیعی گزارش شده بود. نتایج آزمایشات متابولیک ۱۲ بیمار (۸ درصد) غیرطبیعی گزارش شده بود که در ۱۰ بیمار (۶/۷ درصد) افزایش آمونیاک، یک بیمار (۰/۷ درصد) افزایش لاکتات و یک بیمار (۰/۷ درصد) کروماتوگرافی غیرطبیعی آمینواسیدهای خون گزارش شده بود.

مطالعه میزان پاسخ درمانی بیماران به داروهای تجویز شده نشان داد که ۵۶ نفر از بیماران (۳۷/۳ درصد) سرانجام به داروهای ضد تشنج پاسخ داده بودند و Seizure free بودند و ۲۰ بیمار (۱۳/۳ درصد) به داروهای ضد تشنج پاسخ نسبی داده و ۷۴ بیمار (۴۹/۳ درصد) به داروهای ضد تشنج پاسخ نداده بودند.

فقط ۴ بیمار (۲/۷ درصد) دارای نتایج EEG طبیعی بودند. اما در ۶۴ بیمار (۴۲/۷ درصد) EEG دارای امواج غیراختصاصی بوده و ۸۲ بیمار (۵۴/۶ درصد) دارای EEG غیرطبیعی بصورت امواج صرعی مشخص مانند Spike wave، دیفیوز یا فوکال بودند. از ۱۵۰ بیمار مورد بررسی ۵۹ بیمار (۳۹/۳ درصد) سی تی اسکن غیر طبیعی و ۶۴ بیمار (۴۲/۷ درصد) MRI غیرطبیعی داشتند. وضعیت پاسخ به درمان در ارتباط با نتایج بررسی های مغزی در افراد مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آمده است و همانطور که مشاهده می شود پاسخ به درمان در بیماران با سی تی اسکن غیر طبیعی نسبت به بیماران با سی تی اسکن طبیعی اختلاف معنی داری را نشان می دهد. پاسخ به درمان بیماران با MRI غیرطبیعی نیز نسبت به بیماران با MRI طبیعی اختلاف معنی داری را نشان می دهد. همچنین داشتن EEG غیرطبیعی (در مقایسه به آنهایی که نتایج غیر اختصاصی یا نرمال داشتند) در پاسخ به درمان تاثیر داشته و باعث اختلاف معنی داری بین این گروه با سایر افراد شده است ($p=0/017$).

جدول شماره ۱: نتایج الکتروانسفالوگرام، سی تی اسکن و MRI به تفکیک پاسخ درمانی بیماران به داروهای ضد تشنج

نوع بررسی	پاسخ	عدم پاسخ	پاسخ نسبی	پاسخ کامل	p-value
الکتروانسفالوگرام	طبیعی	۲ (۲/۷)	۰ (۰)	۲ (۳/۶)	۰/۰۷۸
	غیر اختصاصی	۲۸ (۳۷/۸)	۵ (۲۵)	۳۱ (۵۵/۴)	
	غیر طبیعی	۴۴ (۵۹/۵)	۱۵ (۷۵)	۲۳ (۴۱/۱)	
	جمع	۷۴ (۱۰۰)	۲۰ (۱۰۰)	۵۶ (۱۰۰)	
سی تی اسکن	طبیعی	۴۲ (۵۶/۸)	۸ (۴۰)	۴۱ (۷۳/۲)	۰/۰۲۱
	غیر طبیعی	۳۲ (۴۳/۲)	۱۲ (۶۰)	۱۵ (۲۶/۸)	
	جمع	۷۴ (۱۰۰)	۲۰ (۱۰۰)	۵۶ (۱۰۰)	
	طبیعی	۴۰ (۵۴/۱)	۷ (۳۵)	۳۹ (۶۹/۶)	
MRI	غیر طبیعی	۳۴ (۴۵/۹)	۱۳ (۶۵)	۱۷ (۳۰/۴)	۰/۰۲
	جمع	۷۴ (۱۰۰)	۲۰ (۱۰۰)	۵۶ (۱۰۰)	

بحث

در مطالعه حاضر میانگین سن شروع تشنجات در بیماران مورد بررسی حدود ۲۱ ماهگی بود. در مطالعات دیگر نیز مشاهده شده است که سن شروع تشنج در بین بیماران با تشنج مقاوم به درمان پایین می‌باشد (۱۸-۱۱). اکثر بیماران مطالعه حاضر را گروه صرع سمپتوماتیک تشکیل می‌داد. در مطالعات قبلی دیده شده بود که صرع سمپتوماتیک نسبت به صرع ایدیوپاتیک پاسخ کمتری نسبت به داروهای ضدصرع نشان می‌دهند (۱۹، ۱۴، ۱۲، ۱۰) و این مطلب با شیوع بالاتر صرع سمپتوماتیک در بین بیماران ما، تطابق دارد.

در مطالعه حاضر تنها درصد کمی (۳/۳ درصد) از بیماران نتایج آزمایشگاهی غیرطبیعی داشتند و کاهش کلسیم در یک بیمار گزارش شده بود. در مطالعه ای که توسط Manandhar و همکاران در کودکان مبتلا به تشنج انجام شده بود هیپوکلسمی در ۵/۷ درصد بیماران گزارش شده بود (۲۰). Freitas و همکاران در یک گزارش مورد کودک مبتلا به تشنج مقاوم به درمانی را گزارش نمودند که مبتلا به سندرم متابولیک با سطح بالای از آمونیاک بود (۲۱) که بیانگر سطح پایینی از اختلالات آزمایشگاهی در این بیماران می باشد

در EEG ۵۴/۶ درصد بیماران امواج صرعی واضح بصورت Spike waves جنرالیزه یا فوکال به تعداد زیاد

مشاهده گردید. نتایج مطالعه ما نشان داد که وجود امواج غیرطبیعی بصورت Spike wave موضعی یا منتشر در EEG در پاسخ به درمان موثر بوده و اختلاف معنی داری بین این گروه با بیماران با EEG طبیعی یا با امواج غیر اختصاصی، مشاهده شد. در مطالعات قبلی نیز دیده شده بود که وجود امواج غیرطبیعی در EEG احتمال مقاوم بودن صرع را نشان می‌دهد (۲۳، ۲۲، ۱۵، ۱۴). در بررسی Berg و همکارانش روی ۶۱۳ کودک مصروع، مشاهده شد که وجود Slowing فوکال در EEG در بیماران با صرع مقاوم به درمان بیشتر مشاهده می‌شود (۱۶) و یا در بررسی Ohtsuka روی ۲۱۸ کودک مصروع، در ۱۳۷ بیمار امواج غیرطبیعی در EEG مشاهده شد که وجود امواج Spike wave موضعی یا Spike wave های منتشر در EEG نشان‌دهنده احتمال مقاومت به درمان طبی در آینده بود (۱۱). بررسی نتایج مطالعه ما نشان داد که پاسخ به درمان در بیماران با CT اسکن مغزی یا MRI مغزی غیرطبیعی نسبت به بیماران با CT اسکن یا MRI طبیعی، اختلاف معنی داری داشت. در بررسی Tobias روی ۱۰۰۰ کودک مصروع، تعداد اسکن‌های مغزی غیرطبیعی در بیماران با عدم پاسخ درمانی نسبت به بیماران با پاسخ درمانی کامل، بیشتر بود (۲۲) و یا در بررسی Bootsma و همکارانش روی ۳۰۱ کودک با صرع مقاوم به درمان، ۱۷/۳ درصد بیماران سی تی اسکن مغزی غیرطبیعی و ۳۱/۹ درصد دارای MRI مغزی غیرطبیعی بودند (۲۴).

در نهایت می‌توان نتیجه‌گیری کرد که سمپتوماتیک بودن صرع و وجود آنومالی در EEG و تصویربرداری مغز در بیماران با صرع مقاوم به درمان شیوع بیشتری دارد و احتمالاً از فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده مقاوم بودن صرع می‌باشد، همچنین در بیماران مقاوم به درمان، وجود این عوامل، احتمال پاسخ‌دهی به درمان‌های دارویی را کم می‌کند و فقدان این عوامل، نشان‌دهنده احتمال پاسخ به درمان‌های ضد تشنجی می‌باشد. از محدودیت‌های مطالعه ما ریفرال بودن مرکز مورد

زیاد صرع مقاوم به درمان، نقطه قوتی جهت بررسی بوده و نتایج حاصله قابل اطمینان می باشند.

مطالعه بود که به جهت تورش ارجاع نقطه ضعف محسوب می شود ولی از جهتی با توجه به تعداد موارد

References

1. Johnson MV. Seizures in childhood. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed, Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. P 1994-2004.
2. Alizadeh Taheri P, Naseri M, Lahooti M, Sadeghi M. The Life Time Prevalence of Childhood Seizure. Iranian Journal of Public Health 2009; 1(38): 69-73.
3. Angus-Leppan H, Parsons LM. Epilepsy: epidemiology, classification and natural history. Medicine 2008; 36(11): 571-578.
4. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? Seizure 2002; 11(2): 77-84.
5. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. Eur J Neurol 2006; 13(3): 277-282.
6. Camfield PR, Camfield CS. Antiepileptic drug therapy: when is epilepsy truly intractable? Epilepsia 1996; 37(Suppl 1): S60-65.
7. Sillanpaa M. Remission of seizures and predictors of intractability in long term follow-up. Epilepsia 1993; 34(5): 930-936.
8. French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. Epilepsia 2007; 48(1): 3-7.
9. Lagae L, Buyse G, Deconinck A, Ceulemans B. Effect of levetiracetam in refractory childhood epilepsy syndromes. Eur J Paediatr Neurol 2003; 7(3): 123-128.
10. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000; 342(5): 314-319.
11. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K. Refractory childhood epilepsy and factors related to refractoriness. Epilepsia 2000; 41 (Suppl 9): 14-17.
12. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Neurology 1998; 51(5): 1256-1262.
13. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. Epilepsia 1996; 37(1): 24-30.
14. Shorvon SD. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. Epilepsia 1996; 37 Suppl 2: S1-S3.
15. Perucca E. Pharmacoresistance in epilepsy: How should it be defined? CNS Drugs 1998; 10(3): 171-179.
16. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. Neurology 2001; 56(11): 1445-1452.
17. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. Epilepsia 1996; 37(2): 126-133.
18. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. Epilepsia 1997; 38(1): 31-46.
19. Reynolds EH, Elwes RD, Shorvon SD. Why does epilepsy become intractable? Prevention of chronic epilepsy. Lancet 1983; 2(8356): 952-954.
20. Manandhar DS, Hunt MCJ, Mohamed MI. A

- Study of Convulsions in Childhood. Med Principles Pract 1989; 1(4): 208-213.
21. Freitas A, Casella EB, Valente M, Buchpiguel CA, Valente KD. Neonatal seizures: the overlap between diagnosis of metabolic disorders and structural abnormalities, Case report. Arq Neuropsiquiatr 2003; 61(2B): 478-481.
 22. Tobias ES, Brodie AF, Brodie MJ. An outcome audit at the epilepsy clinic: results from 1000 consecutive referrals. Seizure 1994; 3(1): 37-43.
 23. Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. N Engl J Med 1998; 338(24): 1715-1722.
 24. Bootsma HP, Ricker L, Diepman L, Gehring J, Hulsman J, Lambrechts D, et al. Levetiracetam in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. Epilepsy Behav 2007; 10(2): 296-303.