

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V12220746

Selvlimiterende epilepsi med centrotemporale spikes

Camilla Sophie Kjær Hansen, Maria J. Miranda & Nanette Mol Debes

Afdeling for Børn og Unge, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital

Ugeskr Læger 2023;185:V12220746

Selvlimiterende epilepsi med centrotemporale spikes (SeLECTS) er den hyppigst forekommende epilepsi i barndommen. Den udgør 15-25% af alle tilfælde af børneepilepsi. SeLECTS har en samlet prævalens på 10-20 ud af 100.000 børn med sygdomsdebut i alderen 4-10 år [1].

HOVEDBUDSKABER

- Selvlimiterende epilepsi med centrotemporale spikes (SeLECTS) er ikke så benign som tidligere antaget.
- Flere studier viser, at patienter med SeLECTS har påvirket kognition på nogle specifikke områder.
- Flere studier er nødvendige for at undersøge effekten af antiepileptisk behandling på den kognitive funktion og prognosen.

SeLECTS er en genetisk betinget fokal epilepsi, som oftest medfører relativt sjældne anfald. De fleste har i alt under ti anfald, og disse kommer typisk under søvn. Anfaldene er ofte korte af en varighed på 1-2 min [2]. De fokale anfald, der er uden bevidsthedssvækkelse, kan være med halvsidige motoriske kontraktioner i ansigtet og evt. i ekstremiteterne. Herudover ses symptomer såsom lyde, manglende evne til at tale, betydelig savlen samt følelsesløshed i tungen og ansigtet [3, 4]. Anfaldene kan udvikle sig til tonisk-kloniske anfald dvs. fokale til bilaterale anfald. Postiktalt kan der opleves halvsidige lammelser, som remitterer spontant [5]. På eeg ses asynkrone spikes eller sharp waves med efterfølgende slow waves i de centrotemporale regioner især udtalt under non-REM-søvn [6].

SeLECTS blev tidligere kaldt rolandisk epilepsi og benign epilepsi med centrotemporale spikes (BECTS) og tilhører gruppen »selvlimiterende fokale børneepilepsier« med sandsynlig spontan remission af anfaldene senest ved 15-årsalderen [7, 8]. Navnet rolandisk epilepsi henviser til det strukturelle område, hvor de epileptiske anfald opstår. Syndromet har skiftet navn fra BECTS, da forskning har vist, at disse børn og unge ofte har ledsagende kognitive udfordringer på områder som opmærksomhed, hukommelse, adfærd og sprog, og tilstanden dermed formentlig ikke er så benign som tidligere antaget [7, 9].

Der er både national og international konsensus om, at beslutningen om, hvorvidt et barn med SeLECTS skal sættes i behandling med antiepileptisk medicin (ASM), er individuel og aftales i samarbejde med barnet og familien. Både hyppighed af anfald og angst for anfald kunne være indikationer for at påbegynde behandling med ASM. Indtil videre er der pga. manglende evidens ikke indikation for at igangsætte behandling med ASM udelukkende pga. kognitive udfordringer.

Formålet med denne artikel er at belyse den nuværende evidens og viden om den kognitive udvikling hos børn

med SeLECTS, herunder behandling og prognose, samt om SeLECTS fortsat kan betragtes som et lige så godartet syndrom som tidligere.

Der er primært fokuseret på nyere studier fra de seneste ti år, som omhandler kognition og SeLECTS.

KOGNITION

Kognition er individets evne til tilegnelse og anvendelse af viden samt for refleksion og social ageren [10].

Flere systematiske review, en metaanalyse og nogle mindre, kliniske kohortestudier viser, at børn med SeLECTS har en højere risiko for neuropsykologiske og kognitive vanskeligheder, adfærdsudfordringer og sociale udfordringer end børn uden epilepsisyndromet [4, 9, 11-16]

Der er beskrevet udfordringer ved de eksekutive funktioner (bl.a. fokuseret opmærksomhed og kognitiv fleksibilitet), hukommelsesproblemer samt påvirkning af sprog og læsefærdigheder (Tabel 1). Flere billeddiagnostiske studier og volumetriske målinger i hjernen har påvist ændringer i det talamokortikale netværk, hvilket kan være årsag til de kognitive udfordringer [18, 19]. Både sprogfunktion og behandling af verbal og auditiv information er beliggende i det kortikale område. Det er her, epileptisk aktiviteten udbredes, hvorfor det kan tænkes, at der er en årsagssammenhæng [14, 15]. Eftersom epilepsien forekommer i skolealderen, kan det forventes, at de beskrevne kognitive udfordringer kan påvirke skolepræstationerne og medvirke til, at børn med SeLECTS får dårligere akademiske resultater. Det er derfor vigtigt at være opmærksom på, hvordan barnet klarer sig fagligt i skolen. Ved mistanke om kognitive vanskeligheder bør både skolen og en pædagogisk psykologisk rådgivning (PPR)-psykolog involveres. Epitrack Junior er et nyt instrument til måling af kognitiv funktion blandt børn og unge med epilepsi og kan bruges til screening i ambulatoriet [16].

TABEL 1 Oversigt over studier, der har undersøgt kognitiv funktion hos børn og unge med selvlimiterende epilepsi med centrotemporale spikes (SeLECTS).

Reference	Studiedesign Studiemetode	Studier, n	Inkluderede patienter			Resultater
			type	n	(gennemsnits)- alder, år	
Wickens et al, 2017 [17]	Systematisk review og metaanalyse	42	Børn med SeLECTS	1.237	9,8	Lavere kognitiv funktion hos børn med SeLECTS på alle fig. parametre Generel intelligens, erhvervet viden, flydende ræsonnement, korttidshukommelse, forarbejdningshastighed, visuel behandling, langtidshukommelse, retrieval fluency
			Raske kontroller	1.137	-	
Teixeira & Santos, 2018 [14]	Systematisk review	18	Børn med SeLECTS	496	3,9-16	Børn med SeLECTS havde påvirkning af sproglige og semantiske færdigheder
Zanaboni et al, 2021 [9]	Systematisk review	23	Børn med SeLECTS	639	9,6	Børn med SeLECTS viste vanskeligheder med eksekutive funktioner, bl.a. fokuseret opmærksomhed, kognitiv fleksibilitet Alder på debuttidspunkt har størst indflydelse på eksekutive vanskeligheder
Ramos et al, 2022 [12]	Systematisk review	43	Børn med SeLECTS	1.179	9,8	Børn med SeLECTS havde dårligere præstation ift. hæmmende kontrol, kognitiv fleksibilitet og verbal fluency Arbejdshukommelse og nogle eksekutive funktioner såsom problemløsning og planlægning var ikke påvirket hos børn med SeLECTS
			Raske kontroller	1.086	10,3	
Currie et al, 2018 [15]	Tværsnittsstudie Undersøgelse af sprogforståelse og læsning	-	Børn med SeLECTS	25	9,08	Nedsat læseforståelse og læsning hos børn med SeLECTS
			Raske kontroller	39	9,08	
Vannest et al, 2019 [11]	Klinisk kohorte Funktional MR-skanning og historielæsningsopgave	-	Nydiagnosticerede børn med SeLECTS	24	8,1	Børn med SeLECTS havde ændringer i funktional konnektivitet under en sproglig opgave men ingen påvirkning af sproglige og kognitive evner
			Raske kontroller	40	7,9	
Lima et al, 2020 [13]	Klinisk kohorte Undersøgelse af social kognition og neuropsykologisk vurdering	-	Børn med SeLECTS	23	11,2	Social kognition var påvirket hos børn med SeLECTS og dette var korreleret med nogle eksekutive funktioner og ordination af antiepileptisk medicin men ikke med alder på debuttidspunkt, hyppighed af anfald og epileptiform aktivitet
			Raske kontroller	20	10,7	

BEHANDLING

Der foreligger evidens for, at ASM er effektive til forebyggelse af anfald hos en stor andel af børn med SeLECTS [20]. Iht. den nationale behandlingsvejledning [2] anbefales profylaktisk behandling med ASM (der kan vælges

mellem fem forskellige ASM) til børn med SeLECTS ved gentagne (dvs. > 2) anfald, som er langvarige eller belastende for patienten (individuel tilgang). De fem præparater kan ligeligt bruges afhængigt af bl.a. erfaring, effekt og tolerans hos den enkelte, idet der ikke er evidens for, at det ene er signifikant bedre end det andet. Den voksende evidens for, at SeLECTS er associeret med kognitive vanskeligheder, har åbnet spørgsmålet om, hvorvidt behandling med ASM, ud over at forebygge anfald, også vil kunne forebygge eller mindske de psykokognitive konsekvenser. *Miranda et al* [4] fandt, at et flertal af studierne (ni ud af 11 inkluderede studier i artiklen) viste, at der ved brug af ASM opnåedes anfaldsreduktion og forbedringer i eeg. Ingen af studierne var dog dobbeltblindet, og man kunne ikke konkludere, om det havde effekt på kognition [4].

Der findes enkelte studier, hvor man siden har set på behandlingseffekten af ASM på de kognitive funktioner [8, 21, 22]

Suo et al [23] undersøgte effekten på intelligens og kognitiv udvikling af levetiracetam (LEV) og oxcarbazepin (OXC) (nogle af de hyppigst brugte ASM-præparater) som monoterapi til børn med SeLECTS i et RCT [23]. Studiet viste stor effektivitet på anfaldsfrekvens og kun en diskret positiv effekt med lille forbedring i dele af testene på børnenes kognitive evner, sammenlignet med før de havde fået behandling, uden væsentlig signifikant forskel mellem de to ASM-præparater [23].

Liu et al viste i deres studie en positiv effekt af OXC på den neuropsykologiske funktion, men uden kontrolgruppe [21]. *Operto et al* fandt, at børn, der fik LEV i 24 måneder, havde en signifikant forbedring i generelle kognitive evner i forhold til en kontrolgruppe [22].

Kessi et al anbefalede LEV som førstelinjebehandling pga. dets effektivitet i anfaldskontrol og eeg-normalisering og for at forhindre kognitive deficit [20].

Cheng et al udførte en systematisk gennemgang af RCT'er for at evaluere effektiviteten af ASM hos patienter med BECTS (nu SeLECTS). De hyppigst brugte ASM mod denne epilepsi (OXC, carbamazepin, LEV, valproat og sultiam) blev undersøgt. Resultaterne viste, at der ikke var en signifikant forskel i effekten af forskellige ASM-præparater på anfaldsremissionen, og overordnet set var der heller ikke signifikant forskel i forbedringen af de kognitive funktioner hos patienter med SeLECTS, som blev behandlet med forskellige ASM-præparater [8].

Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen evidens for at behandle SeLECTS pga. kognitive udfordringer eller skolevanskeligheder alene.

PROGNOSE

Debutalderen, anfaldsfrekvensen og tidspunktet for remission kunne have betydning for udfaldet af den kognitive funktion [14, 17].

Tidlig debutalder er formentligt forbundet med dårligere sprogfunktion samt forringet lang- og korttidshukommelse [17, 24]. På trods af den normale variation hos alle individer viser en metaanalyse signifikant dårligere kognitiv funktion hos børn med SeLECTS [17].

Omfanget af de kognitive vanskeligheder er primært blevet undersøgt, mens børnene var i den aktive epilepsifase. I nogle studier har man med prospektive longitudinelle eller retrospektive design undersøgt, hvordan kognitionen bliver påvirket efter anfaldsremission, og resultaterne er divergerende [17]. Flere studier viser, at den kognitive svækkelse kan remittere sammen med anfaldsremissionen [17]. *Verrotti et al* inkluderede 25 patienter samt en kontrolgruppe på 12 matchede børn. Patienterne blev opdelt i en gruppe, som fik behandling med ASM, og en gruppe, som ikke fik behandling. Alle fik testet kognitionen ud fra udvalgte test under aktiv sygdom og to år efter anfaldsremission. Resultaterne viste, at der ikke var en signifikant forskel i

kognitionen mellem de patienter, som var i behandling, og dem, som ikke modtog behandling. To år efter epilepsiremission havde børnene med epilepsi en normalisering af de kognitive evner [25]. Det bemærkes dog, at dette er et lille studie.

Andre studier peger på, at der er risiko for vedblivende kognitive udfordringer med verbale og sproglige evner. *Garcia-Ramos et al* lavede en prospektiv undersøgelse, hvor man fulgte en kohorte på 24 børn med nyopstået SeLECTS/BECTS og 41 alders- og kønsmatchede børn i to år [26]. Omkring halvdelen af børnene opnåede anfaldsremission. Børnenes kognitive evner (inden for områder som sprog, akademisk præstation, verbal læring, motorik, psykomotorik, opmærksomhed og bearbejdningshastighed) blev testet ved start og igen to år senere. Både kontrolgruppen og børnene med SeLECTS udviste aldersrelateret kognitiv udvikling over den toårige periode, men børnene med SeLECTS fortsatte med at præstere dårligere end kontrolpersonerne. I SeLECTS-gruppen var både børn, der var i behandling med ASM, og børn, der ikke var i behandling med ASM inkluderet, og effekten af behandling på prognose eller kognitiv udvikling blev ikke undersøgt [26]. Selvom resultaterne er divergerende, og der er behov for yderligere studier for at undersøge kognitive følger og indflydelse af behandling, er det vigtigt at være opmærksom på den kognitive funktion hos børn med SeLECTS og iværksætte relevant støtte så tidligt som muligt, hvilket muligvis kan forbedre indlæringsmulighederne.

OPSUMMERING OG KONKLUSION

Den nuværende litteratur tyder på, at SeLECTS ikke er så benign som først antaget, hvorfor man også har ændret det tidligere navn BECTS. Litteraturen viser, at patienter med SeLECTS kan have påvirket kognitiv funktion, hvilket kan resultere i dårligere akademiske resultater end hos børn uden SeLECTS.

Det er afgørende at vælge behandling i samarbejde med familien og at vælge et ASM-præparat, som har færrest mulige bivirkninger og potentielt størst beskyttende faktor ift. de kognitive funktioner, selvom der ikke er evidens nok for den mulige effekt på kognitionen. Risikofaktorer som debutalderen, frekvensen af anfald og remission har indflydelse på prognosen og de kognitive udfordringer. Det er endnu ikke fastlagt, om de kognitive udfordringer kan remittere samtidig med epilepsien, eller om de kognitive udfordringer fortsætter efter remissionen.

Der er brug for flere prospektive randomiserede langtidsstudier til at undersøge: 1) om behandling med ASM har, og i bekræftende fald hvilke ASM-præparater, ikke alene effekt på anfaldshyppigheden, men også kognitionen, og 2) om kognitionen spontant forbedres i takt med remissionen af epilepsien, eller om der kan restere udfordringer i længere tid hos børn med SeLECTS. Professionelle skal være opmærksomme på de kognitive følger for at kunne give børnene den rigtige støtte. Ved mistanke om kognitive vanskeligheder anbefales det, at skolen og PPR bliver involveret, og at børnene bliver kognitivt testet mhp. at få den nødvendige støtte. Epitrack Junior kan bruges som screeningsinstrument i klinikken.

Korrespondance *Nanette Mol Debes*. E-mail: nanette.marinette.monique.debes@regionh.dk

Antaget 2. maj 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 3. juli 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V12220746

SUMMARY

Self-limited epilepsy with centrotemporal spikes

Ugeskr Læger 2023;185:V12220746

Side 4 af 6

Camilla Sophie Kjær Hansen, Maria J. Miranda & Nanette Mol Debes

Ugeskr Læger 2023;185:V12220746

Self-limited epilepsy with centrottemporal spikes (SeLECTS) is one of the most frequent epilepsies in childhood, characterised by typical clinical presentation with characteristic EEG findings. This review investigates the existing knowledge regarding cognitive function, the potential effect of anti-seizure medicines on cognitive development as well as prognosis of SeLECTS based on recent studies. There is evidence supporting that SeLECTS may not be as benign as previously assumed due to the possible neurocognitive comorbidities.

REFERENCER

1. Rolandisk epilepsi. Epilepsiforeningen. <https://www.epilepsiforeningen.dk/epilepsi/syndromer-epilepsiformer/rolandisk-epilepsi/> (3. okt 2022).
2. National Behandlings- og Visitationsvejledning for Epilepsi. Dansk Neurologisk Selskab, 2022. <https://neuro.dk/wordpress/blog/2022/08/08/national-behandlings-og-visitationsvejledning-for-epilepsi/> (30. nov 2022).
3. Tovia E, Goldberg-Stern H, Ben Zeev B et al. The prevalence of atypical presentations and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsia*. 2011;52(8):1483–8.
4. Miranda MJ, Ahmad BB. Behandling af rolandisk epilepsi. *Ugeskr Læger*. 2017;179:V06170482.
5. Childhood epilepsy with centrottemporal spikes. <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/ects-videos.html> (3. okt 2022).
6. Zhang J, Yang H, Wu D et al. Electroencephalographic abnormalities are correlated with cognitive deficits in children with benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes: a clinical study of 61 cases. *Epilepsy Behav*. 2020;106:107012.
7. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676–85.
8. Cheng W, Yang Y, Chen Y et al. Anti-seizure medication treatment of benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:821639.
9. Zanaboni MP, Varesio C, Pasca L et al. Systematic review of executive functions in children with self-limited epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsy Behav*. 2021;123:108254.
10. Den kognitive pyramide – vi ser nærmere på kognition. <https://www.psykologenikbh.dk/den-kognitive-pyramide/> (3. okt 2022).
11. Vannest J, Maloney TC, Tenney JR et al. Changes in functional organization and functional connectivity during story listening in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Brain Lang*. 2019;193:10–7.
12. Ramos IDSS, Coelho CVG, Ribeiro F, Lopes AF. [Formula: see text]Executive functioning in children with self-limited epilepsy with centrottemporal spikes: a systematic review and meta-analysis. *Child Neuropsychol*. 2022;28(1):30–60.
13. Lima EM, Rzezak P, Montenegro MA et al. Social cognition in childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Seizure*. 2020;78:102–108.
14. Teixeira J, Santos ME. Language skills in children with benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes: a systematic review. *Epilepsy Behav*. 2018;84:15–21.
15. Currie NK, Lew AR, Palmer TM et al. Reading comprehension difficulties in children with rolandic epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(3):275–82.
16. Helmstaedter C, Schoof K, Rossmann T et al. Introduction and first validation of EpiTrack Junior, a screening tool for the assessment of cognitive side effects of antiepileptic medication on attention and
17. Wickens S, Bowden SC, D’Souza W. Cognitive functioning in children with self-limited epilepsy with centrottemporal spikes: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(10):1673–85.
18. Kwon H, Chinappen DM, Huang JF et al. Transient, developmental functional and structural connectivity abnormalities in the thalamocortical motor network in Rolandic epilepsy. *Neuroimage Clin*. 2022;35:103102.
19. Smith SDW, Smith AB, Richardson MP, Pal DK. Neurodevelopmental origins of self-limiting rolandic epilepsy: Systematic review of MR imaging studies. *Epilepsia Open*. 2021;6(2):310–22.

20. Kessi M, Yan F, Pan L et al. Treatment for the benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a monocentric study. *Front Neurol.* 2021;12:670958.
21. Liu WT, Yan XX, Cheng DZ et al. Oxcarbazepine monotherapy in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes improves quality of life. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(14):1649-54.
22. Operto FF, Pastorino GMG, Mazza R et al. Cognitive profile in BECTS treated with levetiracetam: a 2-year follow-up. *Epilepsy Behav.* 2019;97:187-191.
23. Suo GH, Zheng YQ, Wu YJ, Tang JH. Effects of levetiracetam and oxcarbazepine monotherapy on intellectual and cognitive development in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Acta Neurol Belg.* 2021;121(5):1265-73.
24. Li Y, Sun Y, Zhang T et al. The relationship between epilepsy and cognitive function in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Brain Behav.* 2020;10(12):e01854.
25. Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S et al. Cognitive and linguistic abnormalities in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Acta Paediatr.* 2011;100(5):768-72.
26. Garcia-Ramos C, Jackson DC, Lin JJ, Dabbs K, Jones JE, Hsu DA, m.fl. Cognition and brain development in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia.* 2015;56(10):1615-22.