

Statusartikel

Kognitive vanskeligheder hos børn og unge med epilepsi

Mette Kraak¹, Camille Caroline Højer Winther², Laura Bogut², Kaja M. W. Andersen², Maria J. Miranda^{2, 3}, Nanette Mol Debes^{2, 3} & Line Carøe Sørensen^{1, 4}

1) Børne- og Ungeafdelingen, Syddansk Universitetshospital – Sygehus Lillebælt, Kolding, 2) Afdeling for Børn og Unge, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 3) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 4) Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V10230675. doi: 10.61409/V10230675

HOVEDBUDSKABER

- Børn med epilepsi har øget risiko for kognitive vanskeligheder.
- Screening for kognitive vanskeligheder kan hjælpe med at sikre optimal støtte og monitorere eventuelle bivirkninger af den medicinske behandling.
- EpiTrack Junior har vist sig som et brugbart screenings- og monitoreringsværktøj for kognitive vanskeligheder hos børn med epilepsi.

Epilepsi hører til blandt de hyppigste neurologiske sygdomme og kan forklares som tilbagevendende, spontane tilfælde af hyperexcitabilitet og hypersynkronisering i et område af hjernebarken med stereotype anfald til følge. Incidensraten for epilepsi er typisk højest i barneårene og blandt personer over 65 år. I Danmark er cirka 2% af alle børn og unge blevet diagnosticeret med epilepsi inden udgangen af deres 25. leveår [1]. I denne statusartikel ønsker vi at introducere læseren til kognitive vanskeligheder hos børn og unge med epilepsi samt EpiTrack Junior (ETJ), som er et diagnostisk screenings- og monitoreringsværktøj.

Mange studier har vist, at epilepsi hos børn er forbundet med en øget risiko for påvirket kognitiv funktion [2]. Kognitive vanskeligheder kommer til udtryk på forskellig vis, herunder påvirket hukommelse, koncentration, sprogfærdighed, indlæring og problemløsning. I Danmark foregår kognitiv testning af børn typisk i Pædagogisk Psykologisk Rådgivning (PPR) eller i børne- og ungdomspsykiatrien. Der er ringe mulighed for kognitiv testning af børn på somatiske afdelinger.

KOGNITION GENERELT

IQ-skalaen rangerer intelligensen og måler evnen til at løse problemer på tværs af mange forskellige kognitive domæner [3]. Udfordringen med anvendelse af IQ i forhold til vurdering af det kognitive funktionsniveau er, at et normalt intelligensniveau ikke nødvendigvis er lig med et velfungerende funktionsniveau. Derfor kan en isoleret vurdering af de eksekutive funktioner også være værdifuld. De eksekutive funktioner indeholder flere domæner – herunder inhibitorisk kontrol, kognitiv fleksibilitet, beslutningstagning, planlægning og arbejdshukommelse [4]. I samspillet mellem disse domæner bliver det muligt at løse komplekse problemstillinger og at planlægge samt adaptere til nye, komplekse situationer. Derudover spiller sådanne

funktioner en vigtig rolle i reguleringen af tanker, følelser og handlinger samt fastholdelse og skift af opmærksomhed. Alle disse faktorer er vigtige i forhold til et normalt kognitivt funktionsniveau [5].

KOGNITIVE VANSKELIGHEDER HOS BØRN OG UNGE MED EPILEPSI

Studier har vist, at op til halvdelen af børn og unge med epilepsi har kognitive vanskeligheder [4]. Det gælder fra globale problemer i alle kognitive domæner til specifikke problemer i en enkelt kognitiv funktion, typisk eksekutiv funktion [4]. I en undersøgelse havde nogle unge således specielt vanskeligheder med adfærdsregulering, herunder inhibition og emotionel kontrol, andre med initiering og planlægning, mens arbejdshukommelse var påvirket hos de fleste [4]. Helt op til 30% havde omfattende eksekutiv dysfunktion omfattende flere domæner, mens 45% udviste ingen tegn til eksekutiv dysfunktion.

Funktionsniveau, og hvilke vanskeligheder barnet eller den unge har, kan være relateret til det specifikke epilepsisyndrom. Det fokale epilepsisyndrom SeLECTS (selvlimiterende epilepsi med centrotemporale spikes) er associeret med relativt isolerede problemer i inhibition og kognitiv fleksibilitet [6]. For unge med juvenil myoklon epilepsi, et epilepsisyndrom, der fortsætter i voksenlivet, er påvirkning af de eksekutive færdigheder anset som et centralt karakteristikum og inkluderer deficit i alle de eksekutive funktioner samt forstyrrelser af opmærksomhed, langsom processeringshastighed og reduceret overblik [7, 8]. Børneabsenceepilepsi er associeret med mere begrænsede kognitive vanskeligheder karakteriseret ved manglende opmærksomhed og dårligere evne til at processere fonologiske data, hvilket kan resultere i sproglige udfordringer [3].

ÅRSAGER TIL KOGNITIVE VANSKELIGHEDER HOS BØRN OG UNGE MED EPILEPSI

Der er flere betydende faktorer, som er impliceret i udviklingen af kognitive vanskeligheder hos børn og unge med epilepsi: årsag, semiologi, varighed af ubehandlede anfald, antiepileptisk medicin (AEM) og psykiatrisk komorbiditet [2, 8]. Epilepsi tænkes som en network disease, så sygdommen kan have mange implikationer [9]. Mutationer i gener, typisk kodende for ionkanaler i CNS, f.eks. *SCN1A*, *SCN2A*, *KCNQ2* og *GRIN2A*, kan lede til kognitive vanskeligheder, sprog- og indlæringsvanskeligheder, epilepsi samt autisme, som kan ses isoleret eller i forskellig kombination hos den enkelte patient [2, 10]. For nogle mutationer kan der være inkomplet penetrans og intrafamilial varians i forhold til fænotype [10]. Ydermere viser familiestudier, at performance på diverse kognitive test for førstegenerationsslægtninge falder midt imellem niveau for rask kontrolgruppe og gruppe med epilepsi [3]. Det er dokumenteret, at patienter med epilepsi allerede har påvirket kognitiv funktion tidligt efter anfaldsdebut og før opstart med AEM. Det indikerer, at sammenhængen mellem epilepsi og nedsat kognitiv funktion ikke blot kan tilskrives de epileptiske anfald eller AEM [11]. Således kan den samme genetiske sårbarhed, som fører til udviklingen af epilepsi, måske også prædisponere til de kognitive vanskeligheder.

Tidlig debut af epilepsi er en af de mest validerede årsager til påvirket kognitiv funktion med størst risiko og sværhedsgrad ved debut af epilepsi før det femte leveår [2, 8]. Dette er formentlig fordi, den grundlæggende hjerneudvikling sker inden for de første leveår, som vil være sikret ved en højere alder ved debut [8]. På samme måde afhænger risikoen for udvikling af kognitive vanskeligheder af epilepsisyndrom eller årsagen til epilepsi. De tidligt debuterende epilepsisyndromer, f.eks. Dravets syndrom, har ofte en mere alvorlig fænotype med udvikling af epileptisk encefalopati til trods for AEM. En anden type epilepsi, der også kan debutere tidligt, er epilepsi betinget af kongenitale cerebrale misdannelser, perinatalt stroke, hjerneskade efter præmaturitet eller asfyksi, hvor årsagen til epilepsi i sig selv kan bidrage til påvirket kognitivt funktionsniveau. Det kan ses som infantile spasmer (infantile spasm syndrome), hvor spædbarnets udvikling kan stoppe eller regrediere [12].

Endelig kan AEM medvirke til udvikling af kognitive vanskeligheder. En lang række AEM, herunder valproat og topiramat, kan nedsætte hjernens processeringshastighed, give dårligere arbejdshukommelse og påvirke

koncentration [13-15]. Visse patienter vil have højere risiko for bivirkninger end andre, men de fleste AEM vil kunne give kognitive bivirkninger ved høj dosering og/eller ved kombinationsbehandling [13-15]. Dette bør indgå i overvejelserne omkring præparatvalg til den enkelte patient.

BETYDNINGEN AF VANSKELIGHEDER MED DE EKSEKUTIVE FUNKTIONER

Vanskeligheder med eksekutive funktioner hos børn med epilepsi står desværre ikke alene. I et studie fra 2019 fandt man, at børn med eksekutive vanskeligheder trives dårligere psykosocialt sammenlignet med børn med epilepsi uden samme vanskeligheder [4]. Ikke overraskende var påvirket opmærksomhed associeret med dårligere performance i skolen.

Der ses også en korrelation mellem påvirket kognitiv fleksibilitet og emotionel adfærd. Denne gruppe børn har sværere ved at ændre fokus fra en konfliktfyldt situation og bliver mere emotionelt påvirket end andre på samme alder [16].

Ydermere er der association mellem det eksekutive funktionsniveau og psykiatriske symptomer. I et norsk studie af børn og unge med epilepsi har man undersøgt sammenhængen mellem eksekutive funktioner og forældrerapporterede, psykiatriske symptomer [17], og der blev fundet en klar korrelation mellem eksekutive vanskeligheder og psykiatrisk komorbiditet. I gruppen med psykiatrisk lidelse havde 27% deficit i eksekutive funktioner sammenlignet med den psykiatrisk raske gruppe, hvor kun 5,4% havde deficit i eksekutive funktioner.

Påvirkede eksekutive funktioner, herunder påvirket adfærd, reduceret opmærksomhed og generel mistrivsel i barne- og ungdomsårene kan få store konsekvenser videre ind i voksenlivet.

EPITRACK JUNIOR

Det er ønskværdigt at afhjælpe kognitive vanskeligheder, der følger med epilepsi eller ses som bivirkning af AEM [18]. En forudsætning for at kunne iværksætte en tidlig, målrettet indsats i forhold til eventuelle kognitive vanskeligheder er at kunne opspore de børn, som har behov for øget støtte.

Fyldestgørende kognitive test, der typisk foretages i PPR-regi, er tids- og ressourcekrævende. Et tidseffektivt screeningsinstrument er derfor fordelagtigt. Ved de større kognitive test frarådes retest inden for to år grundet indlæringseffekt.

ETJ er et tysk screeningsredskab, der muliggør tidlig opsporing af kognitive vanskeligheder hos børn og unge med epilepsi. Det er oversat til dansk og er endvidere valideret til retest uden betydende indlæringsbias [15], hvorfor det er egnet til monitorering af den kognitive funktion over tid.

Screeningsredskabet er baseret på en række anerkendte, kognitive test og tester eksekutive funktioner, opmærksomhed og den psykomotoriske hastighed. Det er dokumenteret, at især disse områder kan påvirkes af nogle typer AEM [15, 18].&

EpiTrack blev udviklet i 2005 med henblik på at teste kognitive bivirkninger af AEM hos voksne. Siden hen blev Junior-udgaven udviklet og valideret; første gang i 2010. Rationalet bag testning af eksekutive funktioner, opmærksomhed og psykomotorisk hastighed er, at bivirkningerne af nogle AEM i udgangspunktet ikke kun rammer et enkelt område af den kognitive funktion, f.eks. hukommelse, men rammer de kognitive funktioner mere bredt [11, 14, 15, 19]. Samtidig er de eksekutive funktioner tæt relateret til global kognitiv funktion og intelligens [20].

Screeningsinstrumentet er bygget op omkring seks deltest, hvoraf fire tester eksekutive funktioner, og to tester opmærksomhed og hukommelsesfunktioner, hvor hver deltest giver point i forhold til en samlet præstation. Der beregnes en total score, som alderskorrigeres og graderes på en skala: god, middel, forringet og væsentligt forringet præstation. ETJ kan gennemføres af oplært fagpersonale på 15 minutter og kan anvendes til testning igen efter tre måneder.&

ETJ er valideret i to tyske studier. **Tabel 1** viser en oversigt over forskellige studier med anvendelse af ETJ, herunder to valideringsstudier.

TABEL 1 Eksempler på studier med anvendelse af EpiTrack Junior.

Reference	Kohorte			Resultater	Konklusion
	kontrol/cases, n	alder, år	epilepsitype		
<i>Helmstaedter et al, 2010 [15]</i>	277/155	6-18	Forskellige typer	14% fra kontrolgruppen havde forringet ETJ-score, hvor 50% af cases havde forringet ETJ-score Re-test practice effect 0,7 ± 2 point	Antal AEM, epilepsitype, alder ved debut, generaliserede tonisk kloniske anfald og tidligere febrile krampe påvirkede ETJ ETJ er et validt redskab til screening af eksekutiv funktion hos børn og unge
<i>Kadish et al, 2013 [21]</i>	0/22	8-17	Absenceepilepsi	59% af cases havde forringet ETJ-score Sammenlignet med validerede kognitive test fandtes sensitivitet på 40-100% og specificitet på 39-100%, afhængigt af deltest Korrelationstest viste signifikant korrelation i 4/6 deltest og total score	Sensitivitet var god, men specificitet var kun acceptabel Studiets størrelse er begrænsende ift. de statistiske metoder ETJ anbefales som et tidseffektivt, sensitivt instrument til detektion af kognitive udfordringer i klinisk sammenhæng, hvor mere udtømmende screening ikke er mulig Scorer under normalområdet bør følges op med yderligere udredning
<i>Hauger et al, 2023 [22]</i>	0/235	6-18	Forskellige typer	71% af cases havde forringet ETJ-score: 23% mildt, 48% betydeligt	Påvirket ETJ var associeret med større brug af AEM, komorbiditet og lav IQ Resultaterne tyder på, at ETJ kan anvendes som screeningsredskab for opmærksomhed og eksekutive funktion hos børn og unge
<i>Sousa et al, 2023 [23]</i>	36/18	6-18	SeLECTS	Ingen signifikant forskel mellem cases og kontrol Der var flere blandt cases med mildt-betydeligt forringet (61%) ETJ sammenlignet med kontrolgruppe (44%)	Selv om studiet ikke påviste forskel mellem cases og kontrolgruppe, havde en betydelig del af cases milde-betydelige eksekutive vanskeligheder Studiet understreger vigtigheden af screening for kognitive vanskeligheder hos patienter med SeLECTS
<i>Bogut et al, 2023 [24]</i>	204/90	6-16	Forskellige typer	I kontrolgruppen udviste 35% forringet ETJ-score, hvor 57% af cases havde forringet ETJ-score	Flere i kontrolgruppen scorede »godt« eller »over gennemsnittet« sammenlignet med cases Cases scorede signifikant lavere i 3/6 deltest, i total score og alderskorrigeret total score sammenlignet med kontrol ETJ er anvendeligt som kognitivt screeningsredskab for børn og unge med epilepsi Et dansk referencemateriale for normalområde vil være ønskeligt

AEM = antiepileptisk medicin; ETJ = EpiTrack Junior; SeLECTS = selvlimiterende epilepsi med centrotemporale spikes.

Helmstaedter og kolleger validerede ETJ i 2010 med inklusion af 277 raske børn og 155 børn med epilepsi. Kontrolgruppens rå testscore blev standardiseret, så testen i højere grad er sensitiv for påvirket kognitiv funktion sammenlignet med variation i normalområdet. Regressionsanalyser viste særdeles god sammenhæng mellem ikkekorrigerede ETJ-scoring og alder. I studiet konkluderede man ved sammenligning med forældrevurderet skolepræstation, at ETJ er velegnet til at detektere kognitive vanskeligheder hos børn og unge [15]. I 2013 blev 22 børn med børneabsenceepilepsi undersøgt med omfattende neuropsykologiske test, herunder ETJ, og det kunne konkluderes, at ETJ er et sensitivt og tidseffektivt screeningsværktøj [21].&

ETJ har siden valideringsstudierne været anvendt som screeningsredskab i et stigende antal studier. Alene i 2023 er der udgivet tre nye europæiske studier [22-24], hvor ETJ anvendes, herunder det første danske studie [24]. I dette studie var der signifikant lavere testscorer hos danske børn med epilepsi sammenlignet med kontrolgruppen (Tabel 1). ETJ er endnu ikke valideret i dansk sammenhæng, men da der er markante forskelle mellem det danske og det tyske uddannelsessystem, vil en dansk validering være relevant.

KONKLUSION

Børn med epilepsi er i øget risiko for kognitive vanskeligheder. Det er ønskværdigt at følge det kognitive funktionsniveau for at sikre optimal støtte. ETJ har i forskellige lande vist sig at være et godt redskab til screening af den kognitive funktion hos børn. I Danmark er ETJ under indførelse og er taget i brug, forskningsmæssigt og delvist i klinikken, på børne- og ungeafdelingerne i både Herlev, Kolding, Aarhus og Aalborg. Erfaringerne er indtil nu positive.&;

ETJ er endnu ikke valideret i dansk sammenhæng, men en validering vil være relevant på grund af forskellene i strukturen mellem det danske og det tyske uddannelsessystem.

Korrespondance Line Carøe Sørensen. E-mail: Line.caroe.sorensen2@rsyd.dk

Antaget 2. februar 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 25. marts 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V10230675.

doi 10.61409/V10230675

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

SUMMARY

Cognitive dysfunction in children with epilepsy

Cognitive dysfunction is a well-known consequence of epilepsy in children. This review summarizes cognitive difficulties presenting in different types of childhood epilepsy. The possibility of screening and monitoring cognitive dysfunction is desirable to provide optimal support and treatment. The clinical test tool EpiTrack Junior is introduced. It was developed for screening and continuous monitoring of cognitive function in children with epilepsy.

REFERENCER

1. Medicin.dk Professionel. <https://pro.medicin.dk/OmMedicinDK/OmProMedicinDK/52> (25. aug 2023).
2. Om produktresume.dk. <https://produktresume.dk/AppBuilder/Omproduktresume> (25. aug 2023).
3. Christensen J, Vestergaard M, Pedersen MG et al. Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark. *Epilepsy Res.* 2007;76(1):60-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.06.012>
4. Auvin S. Paediatric epilepsy and cognition. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(12):1444-1452. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.15337>
5. Ratcliffe C, Wandschneider B, Baxendale S et al. Cognitive function in genetic generalized epilepsies: insights from neuropsychology and neuroimaging. *Front Neurol.* 2020;11:144. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00144>
6. Modi AC, Gutierrez-Colina AM, Wagner JL et al. Executive functioning phenotypes in youth with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019;90:112-118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.11.026>
7. Diamond A. Executive functions. I: Gallagher A, Bulteau C, Cohen D, Michaud JL, red. *Handbook of clinical neurology.* Elsevier, 2020:225-33. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00020-4>
8. Zanaboni MP, Varesio C, Pasca L et al. Systematic review of executive functions in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav.* 2021;123:108254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108254>
9. Hirsch E, French J, Scheffer IE et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1475-1499. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.17236>

10. MacAllister WS, Vasserman M, Rosenthal J, Sherman E. Attention and executive functions in children with epilepsy: what, why, and what to do. *Appl Neuropsychol Child*. 2014;3(3):215-25. doi: <https://doi.org/10.1080/21622965.2013.839605>
11. Lehnertz K, Bröhl T, Wrede Rv. Epileptic-network-based prediction and control of seizures in humans. *Neurobiol Dis*. 2023;181:106098. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106098>
12. Wang J, Lin ZJ, Liu L et al. Epilepsy-associated genes. *Seizure*. 2017;44:11-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.030>
13. Taylor J, Kolamunnage-Dona R, Marson AG et al. Patients with epilepsy: cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 2010;51(1):48-56. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02195.x>
14. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349-1397. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.17239>
15. Ng R, Hodges EK. Associations between attention regulation, working memory, and academic skills among pediatric patients with epilepsy. *Adv Neurodev Disord*. 2020;4(1):59-66. doi: <https://doi.org/10.1007/s41252-019-00137-7>
16. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(6):385-407. doi: <https://doi.org/10.1177/1756285611417920>
17. 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 executive functions in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2010;19(1):55-64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.06.042>
18. Hessen E, Alfstad KÅ, Torgersen H, Lossius MI. Tested and reported executive problems in children and youth epilepsy. *Brain Behav*. 2018;8(5):e00971. doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.971>
19. Alfstad KÅ, Torgersen H, Roy BV et al. Psychiatric comorbidity in children and youth with epilepsy: an association with executive dysfunction? *Epilepsy Behav*. 2016;56:88-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.007>
20. Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition - a bidirectional relationship? *Seizure*. 2017;49:83-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017>
21. Witt JA, Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol*. 2012;259(8):1727-31. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2>
22. Helmstaedter C, Witt JA, Hoppe C. Evaluating the mediating role of executive functions for antiepileptic drugs' effects on IQ in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019;96:98-103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.003>
23. Kadish NE, Baumann M, Pietz J et al. Validation of a screening tool for attention and executive functions (EpiTrack Junior) in children and adolescents with absence epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;29(1):96-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.004>
24. Hauger LE, Lossius MI, Aaberg KM et al. Screening of attention and executive functions in pediatric patients at a tertiary epilepsy center. *Eur J Paediatr Neurol*. 2023;46:35-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2023.06.006>
25. Sousa E, Pinto M, Ferreira M, Monteiro C. Neurocognitive and psychological comorbidities in patients with self-limited centrotemporal spike epilepsy. A case-control study. *Rev Neurol*. 2023;76(5):153-158. doi: <https://doi.org/10.33588/rn.7605.2022385>
26. Bogut L, Andersen K, Grejsen J et al. Decreased cognitive function in Danish children with epilepsy. *Neuropediatrics*. 2023;54(5):328-334. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1772191>