

# Komorbiditet hos børn med epilepsi

## I: Adfærdsforstyrrelse, attention deficit and hyperkinetic disorder og intelligens

Overlæge Niels Henrik Rasmussen,  
overlæge Lars Kjærsgård Hansen &  
ledende psykolog Lene Sahlholdt

Gentofte Hospital, Børneafdeling L,  
Odense Universitetshospital, Pædiatrisk Afdeling H, og  
Epilepsihospitalet i Dianalund

### Resume

Ved gennemgang af litteraturen finder man kun få prospektive longitudinelle undersøgelser om komorbiditet hos børn med idio-patisk og kryptogen epilepsi. Tendensen er, at børnene har større prævalens af komorbiditet end raske børn, men der er ikke data nok til, at man kan præcisere prævalensen, graden eller karakteren, og der er behov for flere undersøgelser. Komorbiditet i form af adfærdsforstyrrelser synes at forekomme, før børnene får anfald, dvs. at adfærdsforstyrrelser synes at eksistere før epilepsidebut. Der er ingen god evidens for komorbiditet i form af *attention deficit and hyperkinetic disorder*. Børnene synes at have normal intelligenskvotient.

Børn med epilepsi kan have komorbiditet i form af indlæringsproblemer, opmærksomhedsforstyrrelser og andre kognitive vanskeligheder samt følelses-, adfærds- og stemningsmæssige vanskeligheder. Resultaterne af undersøgelser tyder på, at komorbiditet forekommer med en højere prævalens hos børn med epilepsi end hos raske børn uden epilepsi eller børn med andre kroniske sygdomme.

Resultaterne af disse undersøgelser er dog usikre, da de ofte er ukontrollerede tværnsnitsundersøgelser baseret på små populationer af børn, som er fulgt på tertiære epilepsiklinikker.

Formålet med denne artikel var ved en gennemgang af litteraturen at vurdere, hvilken evidens der foreligger for komorbiditet i form af adfærdsforstyrrelser, opmærksomhedsforstyrrelser og ændret intelligenskvotient hos børn med idio-patisk og kryptogen epilepsi.

### Metode

Metoden er nærmere beskrevet i oversigtsartiklen om komorbiditet hos børn med epilepsi II [1], hvortil der henvises.

### Befolkningsundersøgelser

Man har i fire kohortebefolkningsundersøgelser, alle evidensklasse III, vurderet komorbiditet hos børn med epilepsi:

1. I Isle of Wight-undersøgelsen af børn i 9-11-års-alderen [2] fandt man at *psychiatric disorder* forekom hos 6,6% af alle børn, hos 11,6% af børnene med kronisk sygdom, som ikke involverede centralnervesystemet, hos 28,6% (af 64 børn) med ukompliceret epilepsi, dvs. ingen kendt neurologisk skade og hos 58,3% (af 22 børn), der havde både anfald og neurologisk skade. Børnene med epilepsi havde ikke fået foretaget neuroradiologisk undersøgelse, og i gruppen af børn med ukompliceret epilepsi var der inkluderet børn med fokale motoriske anfald og fokale elektroencefalografi (eeg)-forandringer, foruden at 50 af børnene var i behandling med fenemal. Der kunne dermed være børn med uerkendt symptomatisk epilepsi og/eller bivirkning af fenemal.
2. Blandt 121 børn med epilepsianfald [3] havde 31,4% adfærdsforstyrrelse mod 21,1% af 285 børn med *cardiac condition* og 8,5% af 3.950 kontrolbørn. 31% af børnene, der havde anfald, gik i specialklasse og 21,5% havde forsinket udvikling.
3. I en spørgeskemaundersøgelse [4] om *psychiatric disorder* i en repræsentativ gruppe på 10.438 engelske børn i alderen 5-15 år var der 42 børn med »ukompliceret epilepsi« og 25 med »kompliceret epilepsi«, defineret ved at de tillige havde indlæringsproblemer, cerebral parese, kongenitte misdannelser og/eller koordinationsforstyrrelse. Der blev fundet *psychiatric disorder* hos 56% af børnene med kompliceret epilepsi, hos 26,2% med ukompliceret epilepsi, hos 10,6% af 47 børn med diabetes mellitus og hos 9,3% af kontrolbørnene.
4. Ved hjælp af et spørgeskema til familier til 11.160 børn i alderen 6-17 år [5] fandt man 32 børn med aktiv epilepsi i året forud for besvarelsen af spørgeskemaet og 86 børn med en forhistorie med epilepsi, som på besvarestidspunktet ikke var aktiv. Generelt fandt man, at børn med aktiv og inaktiv epilepsi klarede sig nogenlunde ens, at børn med en tidligere epilepsi klarede sig dårligere end raske børn, samt at demografisk baggrund og familiestruktur signifikant forudsagde, om der var adfærdsproblemer.

Konkluderende er resultaterne for usikre til, at man kan afgøre prævalensen og karakteren af komorbiditet hos børn med epilepsi.

### Adfærdsforstyrrelser

Ved litteratursøgningen fandt vi nedennævnte prospektive longitudinelle randomiserede kontrollerede studie (RCT).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Fra en prospektiv undersøgelse er der publiceret et antal artikler [6-14]. Man fandt ved udspejlingen om børnenes adfærd i de seks måneder før det første erkendte epilepsianfald adfærdsforstyrrelser hos 32,1% af 224 børn med epilepsi i alderen 4-14 år mod 23% af 135 raske søskende. Den højeste procentdel (39,5%) fandtes hos de 76 børn som anamnestisk havde haft uerkendte anfald tidligere. Til undersøgelsen blev der anvendt spørgeskemaet Child Behaviour Checklist (CBCL) [15] med 118 problemitems om otte forskellige adfærds- og følelsesmæssige syndromer. Opmærksomhedsforstyrrelse udgjorde den højeste procentdel af adfærdsforstyrrelserne: 10,7% hos børn med epilepsi og 3,0% hos de raske søskende.

Børnene blev herefter fulgt i to år, og der blev indhentet data efter seks måneder, 12 måneder og 24 måneder. Ved sammenligning med søskende og børn med nyopdaget astma fandt man efter 24 måneder, at gruppen af børn, der var behandlet for epilepsi og ikke havde haft yderligere anfald, havde et fald i score for adfærdsforstyrrelse, mens børnene, der havde haft mindst et yderligere anfald, havde en uændret til let øget score (evidensklasse II).

Metodologisk blev der resultatmæssigt ikke skelnet mellem børn med og børn uden symptomatisk epilepsi.

I flere artikler fra samme undersøgelse [16-19] er en gruppe på 66 børn i alderen 5-16 år med *epilepsy only* og adfærdsforstyrrelser sammenlignet med 63 raske klassekammerater. Til undersøgelsen blev anvendt CBCL og Teachers report form. Spørgeskemaerne blev udfyldt straks efter, at børnene havde fået stillet diagnosen epilepsi, og før antiepileptisk behandling blev iværksat samt tre måneder og 12 måneder senere. For kontrolbørnene blev det angivet, at 3-6% havde adfærdsforstyrrelser ved de tre vurderinger. Forældrene fandt, at 26% af børnene med *epilepsy only* havde adfærdsforstyrrelser (to standarddeviationer (SD) eller mere i forhold til gennemsnittet for kontrolgruppen) umiddelbart efter diagnosticering. Lærernes fandt, at det var 22% af børnene. Disse procentdele ændrede sig ikke signifikant gennem det følgende år. Det var imidlertid forskellige børn, som blev inkluderet i disse procenttal. Der var ikke et eneste barn, hvor forældre og lærere samtidig var enige om adfærdsforstyrrelse. Så forfatterne konkluderede, at adfærdsforstyrrelser var almindelige hos børn med *epilepsy only*, og at de indtrådte allerede i de tidlige stadier af sygdommen. Det forhold, at adfærdsforstyrrelserne ikke var persistente, og at enigheden mellem forældre og lærers manglede, tolkedes derhen, at enten var problemerne mere situationsbetingede end generelle, eller også var der stor forskel i referencerammer eller begge dele (evidensklasse II).

Hertil påpeges det metodologiske problem, at der er en mangel på valide, specifikke instrumenter til vurdering af adfærd hos børn med kronisk sygdom. Problemet illustreres af, at man i undersøgelser, hvori man anvender et struktureret psykiatrisk interview, finder adfærdsforstyrrelser hos en større procentdel af børnene med epilepsi, f.eks. sammenlignedes CBCL og Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia

for Schoolage Children (K-SADS), og man fandt, at man med K-SADS fandt flere børn (51%) med psykopatologi end med CBCL (26%) [20] (evidensklasse III).

I en opfølgingsundersøgelse [19] 3-4 år efter at børnene havde fået diagnosticeret epilepsi, fandt man samme resultat (evidensklasse II), og at det vigtigste for børnenes kognitive funktion og adfærd var, hvordan de prædiagnostisk fungerede indlærings- og adfærdsmæssigt, og hvordan forældrenes evne var til at fortsætte deres omsorg uændret, efter at diagnosen epilepsi var stillet.

I en undersøgelse [21] af *psychiatric disturbance* hos fire små grupper (n = 23-36) af børn med nyopdaget epilepsi, kronisk epilepsi, nyopdaget diabetes, kronisk diabetes og tilsvarende kontrolgrupper fandt man *psychiatric disturbance* hos 45% af børnene med nyopdaget epilepsi og 48% af børnene med kronisk epilepsi, men kun hos 17% af børnene med nyopdaget og kronisk diabetes og 10-13% af kontrolbørnene. Det fandtes tillige hos 9% af søskende til børn med nyopdaget epilepsi og 30% af søskende til børn med kronisk epilepsi, hvilket tyder på, at epilepsi hos et barn kunne medføre *psychiatric disturbance* hos søskende [22]. En begrænsning på studiet var bl.a., at børnene med nyopdaget epilepsi var påbegyndt behandling tre måneder før dataopsamlingen, og det ikke var oplyst, om der var problemer/psykiatrisk forstyrrelse før behandlingsstart. Ingen af børnene havde fået foretaget neuroradiologisk undersøgelse, men børn med partielle komplekse anfald havde flere problemer (evidensklasse III).

Der er yderligere fire prospektive, longitudinelle undersøgelser [23-26], som starter ved tidspunktet for epilepsidiagnosen. I den ene [23] fandt man ingen signifikant forskel i kognitive eller adfærdsmæssige faktorer mellem 37 børn med forskellige typer af epilepsi og 26 børn med diabetes mellitus. Hverken ved på tidspunktet for indgang i studiet før behandling eller seks måneder senere. I den anden [24] fandt man signifikante adfærdsforstyrrelser, som eksisterede før behandlingen startede, hos børn med epilepsi og ikke hos raske klassekammerater. Forskellen forsvandt efter 12 måneders behandling. I modsætning hertil fandt man i den tredje [25], at børn med *epilepsy only* på diagnosetidspunktet havde normalt adfærdsmønster. I den fjerde [26] fandt man, at adfærden var ens for børn med nyopdaget og med længerevarende epilepsi. Desværre har undersøgelserne betydelige metodologiske problemer, så resultaterne af de fire undersøgelser er dels modstridende dels usikre (evidensklasse III).

En serie af metaanalyser [27] om psykopatologi hos børn med epilepsi inkluderede 46 studier og omfattede 2.434 børn med epilepsi, i denne serie var konklusionen, at børn med epilepsi havde en øget risiko for psykopatologi i forhold til raske børn og børn med anden kronisk sygdom. Opmærksomhedsproblemer, tankeforstyrrelser og sociale problemer syntes at være relativt specifik for børn med epilepsi. Ved sammenligning med søskende syntes psykopatologien hos børn med epilepsi at være associeret med familiære faktorer.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Desværre var studierne af meget uens metodologisk kvalitet. Desuden var der, ud over de tidligere refererede artikler, ingen af undersøgelserne, som opfyldte kriterierne for evidens I eller II. Så metaanalysen må vurderes med et meget stort forbehold.

Konkluderende er der ingen evidensklasse I-undersøgelser. I de øvrige er der metodologiske problemer, og resultaterne er modsatrettede. Tendensen er, at børnene hyppigere har adfærdsforstyrrelser end raske børn, men der er ikke data til, at man kan præcisere prævalensen, graden eller karakteren, og at adfærdsforstyrrelser synes at forekomme tidligt hos børn med epilepsi og før de får anfald.

### Attention deficit and hyperkinetic disorder

Om komorbiditet i form af *attention deficit and hyperkinetic disorder* (ADHD) er der ingen undersøgelser, som opfylder kriterierne for evidensklasse I og II.

Af studier, hvori man har undersøgt for opmærksomhedsforstyrrelse, er der de tidligere nævnte prospektive undersøgelser, hvor man i den ene [6-14] fandt, at 10,7% af børnene med nydiagnosticeret epilepsi mod 3,0% af raske søskende havde opmærksomhedsforstyrrelse. I modsætning hertil fandt man i den anden [18], at ingen af børnene med nydiagnosticeret epilepsi havde persisterende opmærksomhedsforstyrrelse.

Af studier, hvori man har undersøgt for ADHD, fandt man i en retrospektiv undersøgelse [28], at 66 ud af 175 børn (36%) med nydiagnosticeret epilepsi havde ADHD. Diagnosen blev stillet ved specifikke spørgsmål om ADHD (Child Symptom Inventory - IV eller Adolescent Symptom Inventory - IV). Studiet var en tværsnitsundersøgelse af børn, der var i anti-epileptisk behandling og blev fulgt i tertiært regi; børn med symptomatisk epilepsi var inkluderet (evidensklasse IV).

I en populationsbaseret case-kontrol-undersøgelse [29] fandt man, at ADHD var hyppigere forekommende hos 106 børn med epilepsi end hos en kontrolgruppe på 218 børn. Der var ti børn med ADHD i gruppen af børn med epilepsi mod syv i kontrolgruppen. Med så små tal kan der ikke drages afgørende konklusioner af undersøgelsen (evidensklasse III).

I en tidligere nævnt befolkningsundersøgelse [4] fandt man, at ingen af børnene med ukompliceret epilepsi havde ADHD, mens 12% (tre børn) af børnene med kompliceret epilepsi havde ADHD (evidensklasse III).

Konklusion: De to prospektive longitudinelle undersøgelser af opmærksomhedsforstyrrelse som komorbiditet viser modsatrettede resultater.

Der er ingen kontrollerede undersøgelser af ADHD som komorbiditet i evidensklasse I eller II. De foreliggende undersøgelser har store metodologiske problemer, men samlet peger tendensen på en øget prævalens.

### Intelligenskvotient

Der foreligger et stort antal artikler om IQ hos børn med epilepsi, men kun få kontrollerede prospektive longitudinelle (test-retest) undersøgelser og kun en enkelt af evidensklasse II.

I årene 1959-1966 fulgtes ca. 54.000 gravide [30], og deres børn blev regelmæssigt vurderet fra fødslen til syvårsalderen. Til at måle IQ blev der anvendt Stanford-Binets Intelligence Scale, da børnene var i fireårsalderen, og WISC, da de var i syvårsalderen. Ud af totalt 518 børn med et eller flere nonfebrile anfald blev 366 intelligenstestet i syvårsalderen. I forhold til en kontrolgruppe af 98 søskende var der ingen signifikant forskel i IQ. Hos 62 børn, som fik anfald efter vurderingen i fireårsalderen, var IQ i syvårsalderen heller ikke signifikant forskellig fra IQ hos kontrolbørnene over tid, og heller ikke hvad angår køn, alder eller socioøkonomisk status, så debut af nonfebrile anfald i 4-7-års-alderen var ikke associeret med signifikant ændring i IQ.

I studiet blev det ikke registreret, hvilken behandling børnene fik, og om de havde fået foretaget neuroradiologisk undersøgelse (evidensklasse II).

Der foreligger en prospektiv longitudinel undersøgelse af stabiliteten af IQ hos børn med epilepsi [31]. Gennemsnittet for opfølgingsundersøgelse var fire år. Den gennemsnitlige IQ for alle børnene med epilepsi var ikke signifikant forskellig fra deres søskendes IQ. IQ ændrede sig ikke signifikant med tiden. De 15 børn med symptomatisk epilepsi havde en signifikant lavere IQ end børnene med idiopatisk epilepsi. Halvdelen af børnene med epilepsi havde fået antiepileptika før den initiale vurdering af dem, og søskendekontrolgruppen var kun blevet testet en gang, så her var longitudinelle kontrol-data ikke til stede (evidensklasse III).

Konklusion: Der mangler gode studier. Resultaterne af et enkelt klasse II-studie tyder på, at IQ næppe påvirkes hos børn, som får epilepsi.

### Sammenfattende

Litteraturen er domineret af tværsnitsundersøgelser med metodologiske problemer, de er fra tertiære klinikker og ofte med så lille et antal børn, at det gør de statistiske beregninger usikre. Der er ofte ingen randomisering eller kontrolgruppe, foruden at børnene er i behandling med antiepileptisk medicin, hvilket gør det vanskeligt at adskille mulig ætiologi (som følger af behandlingen eller forældrenes respons på behandlingen) og komorbiditet. Der kan mangle oplysninger om psykopatologi før behandlingsstart. Så tolkningen af studierne er vanskelig, og det er uafklaret, men muligt, at den enkelte gruppe af børn med et epilepsisyndrom meget vel kan have en anderledes komorbiditetsprofil end en anden gruppe børn med et andet epileptisk syndrom.

Det er nødvendigt med flere prospektive longitudinelle RCT, som starter på diagnosetidspunktet. Det er desuden nødvendigt med adækvate anerkendte spørgeskemaer/*rating*-skalaer. De fleste undersøgelser om psykopatologi er baseret på CBCL, som ikke er udviklet til at måle adfærdsproblemer med hos børn med kronisk sygdom.

Resultaterne af de få foreliggende prospektive longitudinelle undersøgelser tyder på, at børn med idiopatisk og kryp-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

togen epilepsi har større prævalens af komorbiditet end raske børn. Komorbiditet i form af adfærdsforstyrrelser syntes at kunne forekomme tidligt hos børnene og hos de fleste før de fik anfald, dvs. at adfærdsforstyrrelser syntes at eksistere før debut af epilepsianfald. Der var ingen god evidens for komorbiditet i form af ADHD, men der syntes at være en øget prævalens. Undersøgelserne tydede desuden på, at debut af epilepsi ikke ændrer IQ.

Korrespondance: *Niels Henrik Rasmussen*, Børneafdeling L, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: niras@gentoftehosp.kbhamt.dk

Antaget: 16. oktober 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen hviler på en større litteratur gennemgang. Oplysninger om denne baggrunds litteratur kan fås fra forfatterne.

## Litteratur

- Rasmussen NH, Hansen LK, Sahlholdt L. Komorbiditet hos børn med epilepsi II: Ætologi. *Ugeskr Læger* 2007;169:1771-4.
- Rutter M, Graham P, Yule W. A neuropsychiatric study in childhood. London: William Heinemann Medical, 1970.
- McDermott S, Mani S, Krishnaswami S. A population-based analysis of specific behaviour problems associated with childhood seizures. *J Epilepsy* 1995;8:110-8.
- Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:292-5.
- Carlton-Ford S, Miller R, Nealeigh N et al. The effects of perceived stigma and psychological over-control on the behavioural problems of children with epilepsy. *Seizure* 1997;6:383-91.
- Austin JK, Harezlak J, Dunn DW et al. Behaviour problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics* 2001;107:115-22.
- Austin JK, Dunn DW. Progressive behavioural changes in children with epilepsy. *Prog Brain Res* 2002;135:419-27.
- Austin JK, Dunn DW, Caffrey HM et al. Recurrent seizures and behaviour problems in children with first recognized seizures: a prospective study. *Epilepsia* 2002;43:1564-73.
- Austin JK, Dunn DW, Johnson CS et al. Behavioural issues involving children and adolescents with epilepsy and the impact of their families: recent research data. *Epilep Behav* 2004;5(suppl 3):33-41.
- Austin JK, MacLeod J, Dunn DW et al. Measuring stigma in children with epilepsy and their parents: instrument development and testing. *Epilepsy Behav* 2004;5:472-82.
- Dunn DW, Austin JK, Huster GA. Behaviour problems in children with new-onset epilepsy. *Seizure* 1997;6:283-7.
- Dunn DW, Harezlak J, Ambrosius WT et al. Teacher assessment of behaviour in children with new-onset seizures. *Seizure* 2002;11:169-75.
- Dunn DW, Austin JK, Caffrey HM et al. A prospective study of teachers' ratings of behaviour problems in children with new-onset seizures. *Epilepsy Behav* 2003;4:26-35.
- Shore CP, Austin JK, Musick B et al. Psychosocial care needs of parents of children with new onset seizures. *J Neurosci Nurs* 1998;30:169-74.
- Bilenberg N. The child behaviour checklist (CBCL) and related material standardization and validation in Danish population based and clinically based samples. *Acta Psychiatr Scand* 1999;suppl 398:2-58.
- Ostrom KJ, Schouten A, Kruitwagen CL et al. Attention deficits are not characteristic of schoolchildren with newly diagnosed idiopathic or cryptogenic epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:301-10.
- Ostrom KJ, Schouten A, Kruitwagen CL et al. Behavioural problems in children with newly diagnosed idiopathic or cryptogenic epilepsy attending normal schools are in majority not persistent. *Epilepsia* 2003;44:97-106.
- Ostrom KJ, Schouten A, Kruitwagen CL et al. Not only a matter of epilepsy: Early problems of cognition and behaviour in children with "epilepsy only" – a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. *Pediatrics* 2003;112:1338-44.
- Ostrom KJ, van Teeseling H, Smeets-Schouten A et al. Three to four years after diagnosis: cognition and behaviour in children with "epilepsy only". *Brain* 2005;128:1546-55.
- Ott D, Caplan R, Guthrie D et al. Measures of psychopathology in children with complex partial seizures and primary generalized epilepsy with absence. *J Am Acad Child Adolesc Psych* 2001;40:907-14.
- Hoare P. The development of psychiatric disorder among school children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:3-13.
- Hoare P. Psychiatric disturbance in the families of epileptic children. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:4-19.
- Williams J, Bates S, Griebel ML et al. Does short-term antiepileptic drug treatment in children result in cognitive or behavioural changes? *Epilepsia* 1998;39:1064-9.
- Stores G, Williams PL, Styles E et al. Psychological Effects of Sodium Valproate and Carbamazepine in Epilepsy. *Arch Dis Child* 1992;67:1330-7.
- Mandelbaum DE, Burack GD. The effect of seizure type and medication on cognitive and behavioural functioning in children with idiopathic epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:731-5.
- Baillet LL, Turk WR. The impact of childhood epilepsy and neurocognitive and behavioural performance: a prospective longitudinal study. *Epilepsia* 2000;41:426-31.
- Rodenburg R, Stamps GJ, Meijer AM et al. Psychopathology in children with epilepsy: a metaanalysis. *J Ped Psych* 2005;30:453-68.
- Dunn DW, Austin JK, Harezlak J et al. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:50-4.
- Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E et al. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizure and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:731-6.
- Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB. Do seizures in children cause intellectual deterioration? *N Engl J Med* 1986;314:1085-8.
- Bourgeois BF, Prensley AL, Palkes HS et al. Intelligence in epilepsy: a prospective study in children. *Ann Neurol* 1983;14:438-44.