

آیا وضعیت الکتروانسفالوگرام کودکان مبتلا به صرع، قبل از اقدام به قطع داروها، می‌تواند عود حملات را پیش بینی کند؟

دکتر محمد رضا نجفی*، دکتر بابک تمیزی فر**، بنفشه تمیزی فر***

چکیده:

توصیه شده است که در کودکان واجد شرایط، هر چه سریع‌تر نسبت به قطع داروهای ضد صرع کودکان اقدام شود. به نظر می‌رسد که در هنگام تصمیم‌گیری نسبت به قطع داروهای ضد صرع می‌توان با توجه به خصوصیات EEG بیماران، وقوع مجدد حملات را پیش بینی کرد. لذا با انجام یک مطالعه آینده نگر، کودکان در فواصل سه ماهه به مدت دو سال به منظور بررسی امکان پیش بینی حملات صرع قبل از قطع مصرف دارو با استفاده از EEG پیگیری شدند. هر کدام از الکتروانسفالوگرامها بر حسب وجود یا عدم وجود متغیرهای ۱- فعالیت زمینه‌ای نوار (Background)، ۲- فعالیت آهسته موضعی (Focal slowing)، ۳- امواج سوزنی موضعی (Focal spike) و ۴- امواج سوزنی نوک تیز منتشر (Generaliz sharp & Spike wave) در دو حالت بیداری و اکتیواسیون (مثل هیپرونتیلیسیون) توسط یک نفر از متخصصین اعصاب مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند. در صورت عود حملات، داروهای قبلی آنها مجدداً تجویز می‌گردید. در این تحقیق، میانگین مدت زمان پیگیری بیماران از زمان شروع به قطع داروها ۱۹ ماه بود. احتمال عود حملات پس از یکسال پیگیری ۲۴/۸ درصد (۲۶/۵٪ و ۲۲/۵٪: C.I با احتمال ۹۵٪) به دست آمد. در مورد وضعیت زمینه نوار مغز و وجود امواج نوک تیز سوزنی منتشر و موضعی و همچنین امواج آهسته موضعی (قبل از اقدام به قطع) در EEG بیماران با عود حملات ارتباط معنی‌داری یافت نشد. رابطه معنی‌داری در مورد مقایسه وضعیت فعلی EEG با نوارهای قبلی کودکان و عود حملات یافت گردید ($P < 0/05$). در مقایسه، بین پسران و دخترانی که EEG غیر طبیعی در زمان قطع داروها داشته‌اند، عود این حملات در پسران بیشتر بود ($P < 0/05$). خطر نسبی مربوط به متغیر مقایسه EEG بیماران با دفعات قبل، در حدود ۱/۹۸ (۳/۹۱ و ۱/۰۱: C.I با احتمال ۹۵٪) محاسبه گردید. ضمناً وجود یا ادامه تغییرات غیر طبیعی EEG با عود حملات ارتباط معنی‌داری داشت ($P < 0/05$). سایر متغیرهای مورد بررسی در یک نوار مغز، با عود حملات ارتباط معنی‌داری نداشته‌اند. آنچه در نتایج ما جالب به نظر می‌رسد، اهمیت یافتن نقش مقایسه EEG کودکان قبل از اقدام به قطع داروها با اولین نوار مغز بیماران می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: الکتروانسفالوگرافی، صرع، داروهای ضد تشنج.

مقدمه:

هوشیاری و یا بعضی از خصوصیات غیر طبیعی سیستم حرکتی، حسی یا اتونوم همراه باشد که این امر در اثر

صرع عبارت است از اختلال موقت ناگهانی عملکرد مغز که می‌تواند با اختلالات ناگهانی یا از دست دادن

* استادیار گروه اعصاب - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

** پزشک عمومی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

*** دانشجوی پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

قطع درمانهای دارویی ضد صرع در کودکان و بزرگسالان انجام شده است (۲۶،۷،۶،۲) ولی تفاوت نسبتاً زیادی در نتایج به دست آمده مشاهده می شود (۳۱،۲۹،۲۷). کلاً به نظر می رسد که EEG غیر طبیعی، قبل از اقدام به قطع داروها، با احتمال عود بیشتری در کودکان همراه باشد (Relative risk=۱/۴۵) (۲۰،۱۱،۴).

هدف این تحقیق مشخص نمودن معیارهای EEG در هنگام اقدام به قطع داروهاست تا بتوان با کمک آن، عود حملات صرع کودکان را پیش بینی نمود.

مواد و روشها:

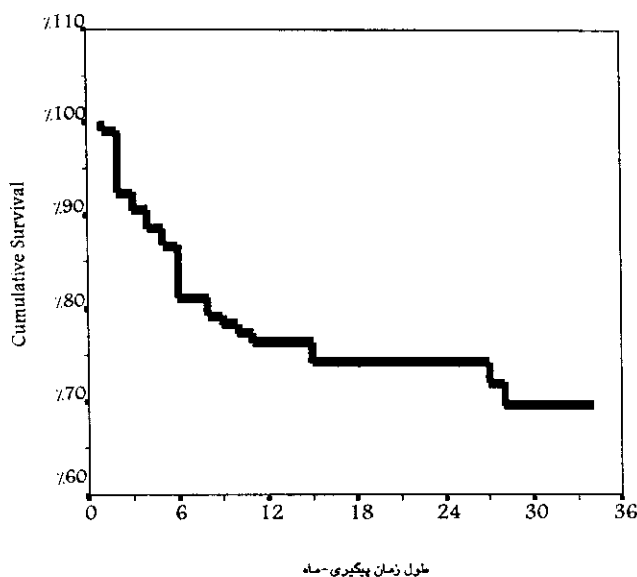
این مطالعه به صورت تحلیلی آینده نگر انجام گرفته است. جمعیت مورد مطالعه شامل کودکانی بوده اند که سابقه حداقل ۲ سال عدم عود حملات صرع را داشته و به صورت مداوم تحت درمان دارویی قرار داشته اند. روش نمونه گیری به صورت آسان بوده و بیماران از بین کودکان کمتر از ۱۲ ساله ای که به مطب یا کلینیک صرع بیمارستان الزهرا (س) شهر اصفهان در فاصله زمانی ۷۵/۱۲/۱ تا ۷۸/۱۰/۳۰ مراجعه نموده اند، انتخاب شدند.

در ابتدا مطالعه کودکانی که صرفاً حملات تب-تشنج داشته یا دچار تشنجهای نوزادان یا تشنجهای با علل متابولیک بوده اند، از مطالعه حذف شدند. تعداد ۱۳۳ کودک حائز شرایط جهت ورود به مطالعه بودند، ولی تعداد ۲۷ کودک به علل عدم همکاری در کاهش تدریجی داروها (۲ نفر)، عدم پیگیری به مدت حداقل یکسال و عدم دسترسی تلفنی به آنها (۲۱ نفر)، در دسترس نبودن EEG ابتدائی (۲ نفر) و عدم رضایت والدین در حین اجرای طرح (۲ نفر) از پژوهش خارج شدند. از بیماران واجد شرایط شرح حال و معاینه فیزیکی به عمل آمد و همچنین چک لیست جمع آوری (شامل اطلاعات فردی و بیماری کودک) و نیز فرم موافقت نامه والدین تکمیل گردید. سپس از بیماران یک EEG در هنگام بیداری به

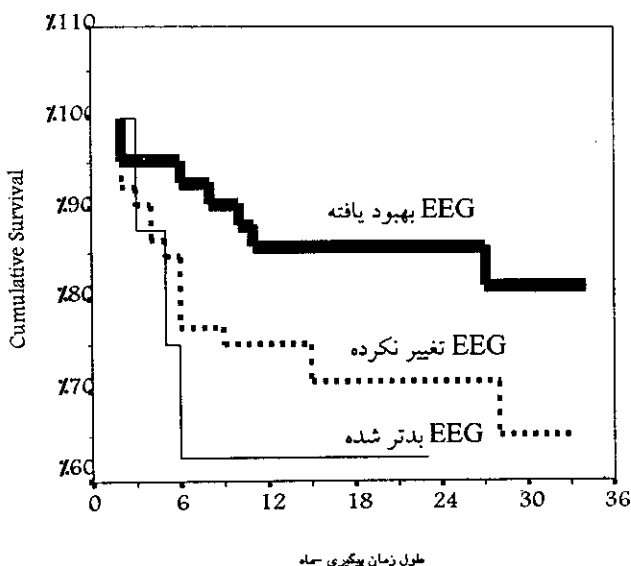
پیدایش فعالیت الکتریکی غیر طبیعی در گروهی از نرونها است (۲۱). معمولاً داروهای کنترل کننده صرع (ADEs) می توانند به طور قابل قبولی از بروز این حملات جلوگیری کنند (۱) ولی متأسفانه مصرف دراز مدت این داروها در کودکان ممکن است تا ۵۰٪ با عوارض جانبی همراه بوده (۱۲) و برخی از آن آثار ممکن است تا مدتها مخفی بمانند (۱۳،۱۲،۱۰). از سوی دیگر، درمان دراز مدت صرع، تضمینی بر عدم عود حملات نخواهد بود (۲۵). لذا پیشنهاد شده است که در کودکان واجد شرایط، هر چه سریع تر نسبت به قطع مصرف داروهای ضد صرع اقدام شود (۱۶،۵،۴). در هنگام تصمیم گیری نسبت به قطع داروهای ضد صرع می توان به متغیرهای پیش بینی کننده عود توجه نمود و قبل از اقدام به قطع مصرف داروها، خطر احتمال عود را با خطر ایجاد عوارض جانبی داروها و مشکلات روحی، اجتماعی و نیز اقتصادی ایجاد شده مقایسه نمود (۲۵،۲۴،۱۸،۸). همچنین با مشخص نمودن احتمال بروز حملات و مطلع نمودن والدین، همکاری بیشتر آنها را جویا شد (۱۷).

الکتروانسفالوگرافی (EEG) قادر است محل، کانون و شدت این گونه دشارژها را مشخص نماید (۱). با توجه به این خصوصیات و نیز علایم بالینی، انواع صرع را می توان مشخص نمود (۱). EEG همچنین قادر است ناهمگونی عملکرد مغز را در بیماران صرعی نشان دهد. از مزایای این تکنیک ارزیابی، قابل تکرار بودن و انجام آن به طور سریانی می باشد. ولی از حساسیت و ویژگی نسبتاً کمی برخوردار است و بعضی از عوامل برون مثل آرتیفکت های الکتریکی و فیزیولوژیکی بر آن اثر می گذارند. همچنین در بعضی از شرایط مثل مشکلات متابولیک (هیپوگلیسمی)، کاهش هوشیاری و مصرف بعضی از داروها استفاده از آن محدودیت دارد (۱۹).

گرچه تاکنون مطالعاتی در مورد بر آورد خطر عود حملات و نیز تأثیر پیش بینی کنندگی EEG در هنگام



نمودار شماره ۱: احتمال بهبودی حملات صرع در پیگیری بیماران - منحنی بقا کاپلان مایر. محور عمودی نشان دهنده احتمال عدم عود حملات صرع در پیگیری بیماران می‌باشد.



نمودار شماره ۲: احتمال عدم عود حملات صرع بر حسب وضعیت مقایسه نوار مغز بیماران با دفعات قبل - منحنی کاپلان مایر. محور عمودی نشان دهنده احتمال عدم عود حملات صرع می‌باشد. در هر سه مورد فوق EEG در هنگام قطع دارو با EEG اولیه مقایسه شده است و نشان دهنده آن است که افرادی که وضعیت EEG آنها در هنگام قطع مصرف دارو نسبت به EEG اولیه بهبود پیدا کرده، احتمال عدم عود حملات بیشتر است ($P < 0.05$).

عمل آمد. هر کدام از الکتروانسفالوگرام‌ها بر حسب وجود یا عدم وجود متغیرهای ۱- فعالیت زمینه‌ای نوار (Background)، ۲- فعالیت آهسته موضعی (Focal slowing)، ۳- امواج سوزنی موضعی (Focal spike)، ۴- امواج سوزنی نوک تیز منتشر (Generalize sharp & Spike wave) در دو حالت بیداری و اکتیواسیون (مثل هیپروتیلیاسیون) مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند.

بر اساس متغیرهای فوق، نتیجه تفسیر نهایی هر کدام از EEG، به سه صورت طبیعی، غیر طبیعی خفیف و غیر طبیعی شدید ثبت گردید. همچنین نتیجه نهایی مقایسه کلی نوار EEG بیماران، در هنگام قطع داروها با اولین EEG بیماران بر حسب سه مقیاس تغییر نکرده، بدتر شده و بهبود یافته در چک لیست مربوطه درج گردید. بعد از انجام مراحل فوق، اقدام به قطع تدریجی (Tapering) داروهای کودکان شد. کودکان از نظر عود حملات به فواصل سه ماه، حداقل به مدت یکسال، پیگیری شدند. نتایج حاصله از طریق آنالیز بقا کاپلان مایر (۴) مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

توسط آزمون Log-rank ارتباط تک تک متغیرهای مورد بررسی در زمینه وضعیت EEG با عود حملات صرع مورد تحلیل قرار گرفت. نرم افزار مورد استفاده در این تحلیل SPSS-۷/۵ بوده است. در تمامی موارد P دو دامنه محاسبه شده‌اند و $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج:

از بین ۱۰۶ کودک مورد مطالعه، ۶۲ نفر (۵۸٪) پسر و ۴۴ نفر (۴۲٪) دختر بودند. میانگین سن در موقع بروز صرع $3 \pm 0.4 \pm 3$ سال (Mean ± Standard deviation) و میانگین سنی زمان اقدام به قطع داروها $8 \pm 3 \pm 3$ سال (Mean ± Standard deviation) و میانگین مدت زمان پیگیری

بحث:

در این مطالعه احتمال عود یکساله حملات صرع در کودکان بعد از قطع داروهایشان ۲۴/۸٪ بوده است. این میزان حدوداً مشابه نتایج سایر محققین می‌باشد که در آن مطالعات، میانگین درصد عود حملات ۲۰ تا ۳۰ درصد گزارش شده است (۲۲، ۱۲، ۴). با توجه به این میزان عود و با مقایسه احتمال بروز عوارض سوء احتمالی داروها در کودکان، اغلب پژوهشگران توصیه می‌نمایند که در اولین فرصت ممکن، نسبت به قطع تدریجی داروهای ضد صرع اقدام شود (۱۲، ۹، ۱). نقش EEG در فواصل حملات (Interictal EEG) در پیش بینی عود حملات صرع معلوم نیست و در این زمینه نتایج مختلفی گزارش شده است.

در متا آنالیزی که توسط Berg و همکاران صورت گرفته است، ارتباط معنی داری بین EEG غیر طبیعی و عود حملات وجود داشته است ($P < 0/05$)، $1/45 =$ (Relative risk) (۴). Matricardi نیز به این نتیجه رسیده است که وجود یا ادامه تغییرات غیر طبیعی در EEG بیماران به هنگام بیماری و قبل از قطع داروها می‌تواند به عنوان یک متغیر پیش‌بینی کننده عود حملات قلمداد شود (۲۳). در مطالعه‌ای که بر روی ۱۳۶ بیمار با پیگیری حداقل یکسال انجام شده است، EEG غیر طبیعی قبل از قطع داروهای ضد صرع، نقشی در پیش بینی عود حملات نداشته است. ولی بیمارانی که در طی قطع داروها با تغییرات پیش رونده‌ای در EEG همراه بوده‌اند، عود بیشتری نسبت به سایرین داشته‌اند (۱۵). در مطالعه دیگری که در ایرلند انجام پذیرفته است، بیمارانی که قبل از اقدام به قطع داروها، EEG غیر طبیعی داشته و در حین قطع تدریجی داروها نیز وضعیت نوار مغز (Trace) آنها تغییر نیافته بود، از بدترین پیش آگهی برخوردار بوده‌اند (۶). از سویی دیگر، در چند بررسی ارتباطی وضعیت EEG، قبل از قطع داروها با

بیماران از زمان شروع به قطع داروها ۱۹ ماه بوده است. احتمال عود حملات پس از یکسال پیگیری ۲۴/۸ درصد (۲۶/۵٪ و ۲۲/۵٪) $CI =$ با احتمال ۹۵٪) بوده است (نمودار شماره ۱).

در مورد وضعیت زمینه نوار مغز و وجود امواج نوک تیز سوزنی، منتشر موضعی و آهسته موضعی، (قبل از اقدام به قطع) در EEG بیماران با عود حملات ارتباط معنی داری یافت نشد.

از سوئی دیگر، در مورد متغیر مقایسه وضعیت EEG بیماران در هنگام قطع داروها با نوارهای قبلی، کودکانی که در وضعیت EEG آنها نسبت به دفعات قبل بدتر شده بود، ۱۴/۵٪ احتمال بیشتری از نظر عود داشته‌اند ($P < 0/05$) (نمودار شماره ۲).

در کل ارتباط معنی داری در مورد تفسیر نهایی وضعیت EEG بیماران، در هنگام اقدام به قطع، با عود حملات موجود نبود ولی هنگامی که این تفسیر به تفکیک جنسیت صورت گرفت، این نتایج معنی دار گردید. به طوری که در مقایسه بین EEG پسران و دختران در زمان قطع داروها، عود این حملات در پسران بیشتر بوده است. این ارقام در مورد پسران و دختران به ترتیب ۲۹٪ و ۲۳٪ محاسبه شد ($P < 0/05$).

خطر نسبی Relative risk مربوط به متغیر مقایسه EEG بیماران هنگام اقدام به قطع داروئی با EEG دفعات قبل: در حدود ۱/۹۸ (۳/۹۱) و ۱/۰۱ $CI =$ با احتمال ۹۵٪) محاسبه گردید.

از طرفی دیگر، در این تحقیق وجود یا ادامه تغییرات غیر طبیعی در EEG بیماران به هنگام بیماری و قبل از قطع داروها توانست به عنوان یک متغیر پیش بینی کننده عود حملات قلمداد شود ($P < 0/05$). در گروهی که وجود یا ادامه تغییرات غیر طبیعی مشهود نبود، (عود حملات تشنج ۹٪ مشاهده شد)، در صورتی که میزان عود در دسته دیگر بیماران، در حدود ۳۰٪ بود.

نیز وجود Photo convulsive response غیر طبیعی و امواج نوک تیز موضعی می‌توانند عود حملات صرع را پیش بینی کنند (۲۲، ۲۷، ۲۸) که در مطالعه ما، هیچکدام آنها از نظر آماری اهمیت نداشته‌اند.

در کل به نظر می‌رسد که EEG می‌تواند اطلاعاتی در خصوص احتمال عود حملات به پزشک معالج بدهد، ولی استفاده از این نتایج جهت برآورد احتمال عود این حملات صرفاً بایستی جزئی از روند تصمیم‌گیری پزشک معالج بیمار قرار گیرد (۴). در این راستا باید به مواردی مثل برآورد میزان به خطر افتادن جان بیمار در صورت عود، جنبه‌های روانی اجتماعی-اقتصادی قطع داروها و نیز برآورد احتمال بروز عوارض سوء دارویی توجه نمود (۵، ۱۲، ۲۱).

پیشنهادات:

به نظر می‌رسد که جهت بررسی وضعیت سایر متغیرهای موجود در یک EEG، قبل از اقدام به قطع داروهای کودکان، باید این گونه تحقیقات بر روی حجم نمونه بیشتری انجام پذیرد. به علاوه توصیه می‌نمایم که با مقایسه نقش EEG در دوره‌های کوتاه مدت یا دراز مدت قطع داروهای ضد صرع و نیز در حین قطع داروها به بررسی اثر پیش بینی کنندگی آن پرداخت.

تشکر و قدردانی:

نویسندگان این مقاله بر خود واجب می‌دانند که از زحمات و تلاشهای خانم امیرخانی، خانم متقی و آقای امیرخانی، که در امر تنظیم و تکمیل پرسشنامه‌های طرح و خانم نادری که در امر تایپ گزارش نهایی به ما یاری رسانده‌اند صمیمانه تشکر نمایند.

عود مشهود نبوده است (۲۷، ۲۹، ۳۰). Anderson به این نکته اشاره دارد که صرف وجود امواج صرعی، مانند امواج سوزنی ژنرالیزه در پیش آگهی صرع، بعد از قطع داروها تأثیر گذار نمی‌باشد (۲). Forster و همکاران نیز در مطالعه دیگری نتایجی مشابهی را گزارش کرده‌اند (۱۴). در یک مطالعه دیگر، ارزش پیش بینی کنندگی EEG در جریان قطع AED در صرعه‌های نسبی مورد ارزیابی قرار گرفت. در مطالعه آنها، کسانی که EEG حین قطع داروها وضعیت بدتری داشته‌اند با عود بیشتری همراه بوده‌اند. همچنین به این نکته اشاره دارند که EEG در حین مدت زمان قطع و نه در شروع قطع داروها، از ارزش پیش بینی کنندگی (Prognostic) در صرع نسبی (partial) برخوردار است (۳۰).

در این بررسی، در کل نمونه‌ها (دختر و پسر) ارتباط معنی‌داری بین وجود EEG غیر طبیعی با عود این حملات یافت نشد، ولی وجود یا ادامه تغییرات غیر طبیعی در EEG بیماران به هنگام بیماری و قبل از قطع داروها توانست به عنوان یک متغیر پیش بینی کننده عود حملات قلمداد شود. این یافته در بعضی دیگر از مطالعات مشابه ذکر شده است (۲۴).

آنچه در نتایج ما جالب به نظر می‌رسد، اهمیت یافتن نقش مقایسه EEG کودکان قبل از اقدام به قطع داروها با اولین نوار مغز بیماران می‌باشد ($P < 0/05$). تعدادی از محققان به اهمیت این متغیر اشاره نموده‌اند (۲، ۲۳، ۲۹). به نظر می‌رسد در مطالعاتی که زمان قطع تدریجی (Tape) داروها طولانی مدت بوده، این نکته مهم تلقی شده است (۶، ۱۵، ۳۰).

گزارش شده است که وجود امواج آهسته موضعی و

References:

- 1- Aicardi J. Medical treatment In: Aicardi J. Epilepsy in children: From Reven Press. New York: USA, 402-12, 1994.
- 2- Anderson T.; Braathen G.; Person A. A comparison between one and three years of treatment in uncomplicated epilepsy: a prospective study. *Epilepsia*, 38(2): 225-32, 1997.
- 3- Arts WFM.; Visser LH.; Loonen MCB. Follow-up of 146 children with epilepsy after withdrawal of AED therapy. *Epilepsia*, 29: 244-50, 1988.
- 4- Berg AT.; Shinnar S. Relapse following discontinuation of AED: a meta-analysis. *Neurology*, 601-8, 1994.
- 5- Buna DK. Antiepileptic drug withdrawal-a good idea?. *Pharmacotherapy*, 18(2): 231-41, 1998.
- 6- Callaghan N.; Garret A. Goggin T. Withdrawal of anticonvulsant drug in patients free of seizure for 2 year. *N Engl J M*. 318: 942-6, 1988.
- 7- Caviedes BE.; Herranz JL. Seizure recurrence and risk factors after AED withdrawal of chronic childhood therapy. *Seizure*, 7(2): 107-14, 1998.
- 8- Chadwick D. Drug withdrawal and epilepsy, when and how?. *Drugs*, 32: 579-83, 1988.
- 9- Chadwick D.; Berg A. Stopping treatment of epilepsy. In: Schmidt D.; Schatcher SC. *Epilepsy: problem solving in clinical practice: From Martin Dunitz*. London: UK, 221-9, 2000.
- 10- Committee on Drugs. Behavioral and cognitive effects of AED therapy. *Pediatrics*, 76(4): 644-7, 1985.
- 11- Donati F.; Hassink RI.; Jung H. Factors predicting the risk of relapse after AED discontinuation in children with partial seizure. *Eur J Pediatr*, 154(9): (Suppl) 44-7, 1995.
- 12- Dooley J.; Gordon K.; Camfield P. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizure for 1 year: a prospective study. *Neurology*, 46: 969-74, 1996.
- 13- Emerson R.; D'souza B.; Winning E.; Kenton R.; et al. Stopping medication in children with epilepsy: predictors of outcome. *N Engl J M*, 304: 1125-9, 1981.
- 14- Forster C.; Schimdburger G. Prognosis in childhood epilepsy after discontinuation of therapy. *N engl J M*, 318(15): 942-6, 1988.
- 15- Galimberti CA.; Manni R.; Parietti L. Drug withdrawal in patients with epilepsy prognostic value of the EEG. *Epilepsia*, 23(3): 333-41, 1982.
- 16- GherPELLI JLD.; Kok F.; Dal-Farno S.; Discontinuing medication in epileptic children: a study of risk factors related to recurrence. *Epilepsia*, 33: 681-6, 1992.
- 17- Gordon K.; McSween J.; Dooley J. Families are content to discontinue antiepileptic drugs at different risks than their physicians. *Epilepsia*, 37(6): 557-62, 1996.
- 18- Greenwood R.; Tennison MB. When to start and stop anticonvulsant in children. *Arch Neurol*, 56: 1073-7, 1999.
- 19- Gubernmann A.; Bruni J. *Essentials of clinical epilepsy: From Butterworth-Heinemann*. Woburn: Germany, 1-23, 1999.
- 20- Hollowach J.; Thurston DL.; Olearv J. Prognosis of childhood epilepsy: follow-up of 148 cases in which therapy been suspended after prolonged anticonvulsant control. *N Engl J M*, 286: 169-79, 1972.
- 21- Lovenstein DH. Seizures and epilepsy. In: Fauci A.; Longo DL. *Harrison's principles of internal medicine: From*

- McGraw-Hill Company. New York: USA, 2311-5, 1998.
- 22- Mastropaolo C.; Tondi M.; Carboni F. Prognosis after therapy discontinuation in children with epilepsy. *Eur Neurol*, 32: 141-5, 1992.
 - 23- Matricardi M.; Brinciotti M.; Benedetti P. Outcome after discontinuation of AED therapy in children with epilepsy. *Psychiatr Neurol Med Psychol*, 38(9): 506-17, 1986.
 - 24- Medical research council AED withdrawal study group. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ*, 30: 1374-8, 1993.
 - 25- Medical research council AED withdrawal study group. Randomized study of AED withdrawal in patients in remission. *Lancet*, 337(18): 117-9, 1991.
 - 26- Overweg J.; Binnie CD.; Oosting J. Clinical EEG prediction of seizure recurrence following AED withdrawal. *Epilepsia*, 38(2): 225-32, 1997.
 - 27- Shinnar S.; Berg AT.; Moshe SL. Discontinuing AED in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol*, 35: 534-45, 1994.
 - 28- Shinnar S.; Vinning EP.; Mellists ED. Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy after 2 years without seizures: a prospective study. *N Engl J Med*, 313: 976-80, 1985.
 - 29- Tennison M.; Greenwood R.; Lewis D. Discontinuing antiepileptic drug in children with epilepsy: a comparison of six week and nine months taper. *N Engl J Med*, 330: 1407-10, 1994.
 - 30- Tinuper P.; Avoni P.; Riva R. Prognostic value of EEG in antiepileptic drug withdrawal in partial epilepsies. *Neurology*, 47: 76-8, 1996.