



財團法人國家衛生研究院

— 建立健保門、住、急診給付前十大疾病臨床指引計畫

# 兒童第一次無預期性無熱性 痙攣之臨床處理指引

Clinical Evaluation and Management of First Afebrile  
Unprovoked Seizure in Children

台灣小兒神經醫學會編制

## 目錄

第一章	方法學.....	2
第二章	建立指引之需要性.....	3
第三章	痙攣發作時之處理原則.....	6
第四章	是否需住院之臨床指引.....	13
第五章	住院前檢查之臨床準則.....	16
第六章	住院時之處理.....	24
第七章	第一次發作後，是否以後會持續發生呢？.....	30

# 第一章 方法學

本指引之製定，於小兒科學會共識小組會前會中討論，其主題共分八項，包含痙攣發作時之處理原則、是否需住院之臨床指引、住院前檢查之臨床準則、住院時之處理、第一次發作後，是否以後會持續發生呢、腦波異常與是否需治療、是否需使用抗癲癇藥物治療之指引、第一次發作後，預後之評估及追蹤之指引。每一項主題指定一撰稿人。撰稿人依該項主題搜尋 Medline 資料庫，自 1990 至 2008 年之間所有文獻，包括中、英文文獻。納入條件為臨床研究，排除條件包括臨床技術敘述(technical note、operative nuance)、非英文或中文文獻等。搜尋文獻所使用之關鍵字及搜尋策略由個別撰稿人自行決定。

## 第二章 建立指引之需要性

撰寫人：郭雲鼎 醫師

### 指引範圍

名詞之定義及診斷： provoked seizure 和 unprovoked seizure

### 指引之等級

#### (一)、證據等級認定

所搜尋到的文獻，依下表所列標準，分成八個等級。

等級	實證類別
1 <sup>++</sup>	高品質之統合分析(meta analysis)，系統性文獻回顧(systematic reviews)之隨機控制試驗(randomized control trials , RCTs)，或該隨機控制試驗之設計誤差(bias)極低。
1 <sup>+</sup>	執行良好之統合分析，系統性文獻回顧之隨機對照試驗，或該隨機對照試驗之設計誤差極低。
1 <sup>-</sup>	統合分析、系統性文獻回顧之隨機對照試驗，或該隨機對照試驗之設計誤差偏高。
2 <sup>++</sup>	1.經過病例對照研究(case-control study)或世代研究(cohort study)之高品質系統性文獻回顧。 2.高品質的病例對照研究法及世代研究法可降低干擾、誤差及機率，並且具有高度的因果相關。
2 <sup>+</sup>	經過病例對照研究或世代研究之設計良好的系統性文獻回顧。

2 <sup>-</sup>	研究設計誤差較高之病例對照研究或世代研究。
3	非分析性之研究，例如：個案報告。
4	專家意見。

## (二)、建議形成方法及建議強度

撰稿人評讀所搜尋到的文獻，依上述標準將所有文獻區分成八個等級，並依據這些文獻做出建議，建議強度則是依據所評讀的文獻證據等級。

建議強度分成四級，建議強度與證據等級之間的關係如下表所列：

建議強度	內容
A	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 至少有一項整合分析、系統性文獻回顧或隨機對照試驗之實證等級為 1<sup>++</sup>，且該研究可直接應用於目標群體(target population)；或</li> <li>2. 系統性文獻回顧之隨機對照試驗(RCTs)或大部份的證據主體由實證等級為 1<sup>+</sup> 之研究構成，可直接應用於目標群體，或所有的證據都有一致性的結果。</li> </ol>
B	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 證據主體由實證等級為 2<sup>++</sup> 之研究構成，可直接應用於目標群體，或所有的證據都有一致性的結果；或</li> <li>2. 從研究所推算的證據等級為 1<sup>++</sup> 或 1<sup>+</sup>。</li> </ol>
C	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 證據主體由實證等級為 2<sup>+</sup> 之研究構成，可直接應用於目標群體，或所有的證據都有一致性的結果；或</li> <li>2. 從研究所推算的證據等級為 2<sup>++</sup>。</li> </ol>
D	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 證據等級為 3 或 4；或</li> <li>2. 從研究所推算的證據等級為 2<sup>+</sup>。</li> </ol>

在此必須強調，建議強度為 C 或 D 者，依然是有證據所支持，只是證

據力不如 A 或 B 來得強烈。C 級或 D 級的建議，不應被解讀為負面評價的臨床措施。

## 第三章 痙攣發作時之處理原則

撰寫人：何啟生 醫師

### 未到院之處理原則

在家裡，當小孩抽搐痙攣發作時，應如何處理？當病患在家中照顧時，如有急性發作，我們給家屬建議的處理原則是：

- (一)、保持鎮定將病人躺下側臥，頭部同時側置，頭下墊個軟物，把口內的東西挖出，以免呼吸道阻塞。
- (二)、移走病人周圍堅硬可能傷及病人的物品。
- (三)、不要強行試圖放任何物品於病人口中，如此一來造成傷害的機會遠大於舌頭自行咬傷的可能性。
- (四)、保持冷靜，留在孩子身邊保護使不受意外傷害。不可移動或強加約束病人，你無法以此讓抽搐痙攣停止。
- (五)、觀察及記錄抽搐情形，包括眼睛是否上吊或轉向一側、嘴唇是否發紫、是否失去知覺及其時間長短、對外來刺激或言語呼叫有沒有反應、全身抽動或是單一側的抽動、發作的次數以及兩次以上的發作之間是否有恢復意識，將這些觀察記錄提供給醫師，以作為診斷及用藥的參考。
- (六)、發作停止後，讓病人側身靜躺，使口水能流出，在病人尚未完全

清醒前，勿給予任何飲料或食物。

(七)、下列情況時請迅速就醫：

- 1.抽搐痙攣發作後無法開始呼吸。
- 2.一次抽搐痙攣發作後馬上接著另一次發作。
- 3.病人發作時撞傷或導致其他外傷。
- 4.這是病人第一次抽搐痙攣發作。
- 5.抽搐痙攣發作時間超過五分鐘。

## 急診室的適當處理原則

當病人被送到急診室時，對於正在抽搐痙攣的病人，適當的處理原則為：

(一)、最優先的處理是要確保病人呼吸道的暢通並評估病人的心臟血流狀態並維持穩定，也就是一般通稱的急救 A、B、C。

A (Airway patency) 呼吸道通暢，包含三種情況：

- (1) 呼吸道通暢，病人可以自行維持呼吸。
- (2) 呼吸道的通暢需依賴特殊姿勢的維持，並依靠呼吸道的抽吸。
- (3) 無法維持通暢，需要外來的呼吸輔助。

B (Breathing) 呼吸，包括呼吸頻率、呼吸機械力道、呼吸氣體的進入及身體膚色。

C (Circulation)循環，包括心跳速率、周邊脈搏、皮膚灌注(skin perfusion)和血壓。

抽搐孩童的口咽部一定要清理並加以抽吸乾淨，保持呼吸道的通暢，給於氧氣。若懷疑呼吸道有不通暢或呼吸換氣不足，病人應該要氣管內插管。若劇烈的肌肉活動影響呼吸，肌肉麻痺(mscle paralysis)和鎮靜(sedation)的藥物就應該使用。靜脈注射管道要建立，也可同時抽血檢查，包括血糖、完全血球計數(CBC)、電解質(鈉、鈣、鎂等)、血中尿素氮(BUN)和血清肌酸酐(Creatinine)、肝功能(GOT、GPT)以及藥物和毒物檢測。若有低血糖應該立即給與每公斤 2 毫升的 50%葡萄糖靜脈注射。

(二)、使用抗癲癇藥物來停止病童的抽搐痙攣，藥物的選擇包括

1. 苯重氮基鹽(Benzodiazepine、BZD)：包括靜脈注射 Lorazepam

0.05-0.2 mg/kg，Diazepam 0.2-0.5 mg/kg，Midazolam 0.2 mg/kg，以上三種都是有效的藥物。

2. Phenytoin (10-15 mg/kg)或 fosphenytoin(10-20 mg/kg)靜脈注射速率

在 1 mg/kg/min，是另一種選擇，也可和 BZD 同時使用

3. 若抽搐仍無法停止，考慮下列藥物，Diazepam 連續靜脈滴注(0.2

mg/kg/hour)，或 Phenobarbital 載荷劑量(loading dose)10-20 mg/kg，

或 Valproic acid 20 mg/Kg 靜脈注射超過 3-5 分鐘。

4.若是以上的藥物都無效，則考慮全身麻醉(general anesthesia)當抽搐  
痙攣停止下來，則應使用適當抗癲癇藥物的維持劑量來治療。

## 病童之初步評估

對於病童的評估包括臨床評估以及實驗室評估。而臨床評估包含病  
史及身體檢查都是極為重要的部分。

### (一)、臨床評估

病史中對於抽搐痙攣詳細的描述對於臨床可能病因的探討和疾病預  
後是很重要的，雖然目擊者對於發作情形的描述有時並不完整，但仍應  
儘可能詳細詢問，包括抽搐是如何開始的、也就是目擊者起初看到病人  
不正常的表現是如何。發生抽搐當時病人正在作什麼活動、是否在睡覺  
或是剛入睡或由睡夢中醒來起床。而局部徵狀包括病人是否有侷限在身  
體一部分不自主的搖動或變僵硬、頭部或眼睛轉向一側、手或臉部隱微  
性的重覆動作、身體局部的刺痛或麻木感、不尋常的味覺、視幻覺或奇  
怪的感覺。發作時病童是否失去知覺或對外來的刺激有無反應。若病人  
呈現全身性發作，開始發作時有無局部的徵狀。

過去的醫療病史也可提供重要的訊息，譬如是否有神經性疾患，包  
括嚴重頭部外傷、先天性腦神經發育異常、腦性麻痺、心智動作發育遲

滯(psychomotor retardation)、智力障礙等，這些因素是可能增加病童抽搐再發的危險因子。詳細的家族史和社交史也有利於特定疾病的診斷及其預後和治療，包括是否暴露於鉛的環境、藥物濫用等。

詳細的身體檢查和完整符合年齡的神經學檢查是很重要的。包括頭圍大小，頭圍過大可能導因於水腦或是顱內出血或積水，頭圍過小可能合併腦部發育異常，臉部外觀異常(dysmorphysm)可能導因於染色體疾患，皮膚的異常可能是神經皮膚徵候群(neurocutaneous syndrome)如結節硬化症(tuberous sclerosis)、色素失調症(incontinentia pigmenti)、史特—偉伯症候群(Sturge-Weber syndrome)等。病童的神經學發育也應詳細評估。

## (二)、實驗室評估

包括抽血檢查、腦波(EEG)及神經影像學檢查。對於第一次無預期性無熱性抽搐的病童，初步抽血檢查應包括上述的血糖、完全血球計數(CBC)、電解質(鈉、鈣、鎂等)、血中尿素氮(BUN)和血清肌酸酐(Creatinine)、肝功能(GOT、GPT)以及藥物和毒物檢測。

若臨床上病人有不安、嗜睡、白血球增多、頸部僵硬，脊椎穿刺應考慮施行。

腦波是第一次無預期性無熱性抽搐很重要的診斷工具，雖然腦波의判讀有賴小兒神經專科醫師的臨床專業知識，但抽搐的診斷很重要的仍

須依賴臨床病史，腦波則可提供更多診斷的支持證據。腦波也可區別局部發作(partial seizure)或是原發性泛發性發作(primary generalized seizure)，特定的腦波型態也有助於某些徵候群或疾病的診斷，對於抽搐是否復發或臨床的治療及預後也很有幫助。

神經影像學包括顱部超音波、腦部電腦斷層(CT)及磁振攝影(MRI)，當考慮有顱內出血、膿瘍、腫瘤、腦部先天性發育異常、腦病變或其他構造上的異常時，就可施行神經影像學的檢查，在小孩前囟門尚未關閉以前可以安排顱部超音波檢查，費用低、檢查快速且可在病床邊施行是它的優點。電腦斷層對急性顱內出血診斷的判讀上較佳，可緊急安排，做檢查的時間較 MRI 短，需要緊急處理時較省時。MRI 對於腦部的構造異常有較好且詳細的解像力且沒有輻射線。

## 處理

為了提供第一次無預期性無熱性抽搐的病童最好的處理以及是否需要長期的抗癲癇藥物來治療，需要個別化地考慮將來是否會再次發作的危險性及使用藥物的副作用等不利因素。假若這次病人的抽搐是某些疾病徵候群的第一次症狀，譬如良性的 Rolandic 癲癇、青少年肌陣攣性癲癇(juvenile myoclonic epilepsy)或失神小發作等，或是起因於其他的神經性疾患，譬如神經皮膚症候群(如結節硬化症)，缺氧缺血性腦病變、

先天性腦神經發育異常等，治療的原則需根據這些疾病的臨床病程作進一步的考量。是否需要住院進一步檢查與治療，在後續的章節會有更進一步的敘述。如經評估後認為病人不需要住院，一定要告知家屬萬一再發作時的上述緊急處理原則，並在短時間內返回小兒神經科醫師的門診作進一步的追蹤治療。

### 參考文獻：

1. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, Elterman R, Schneider S, Shinnar S. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children. *Neurology* 2000; 55:616-623.
2. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, Gaillard WD, Schneider S, Shinnar S. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003 Jan 28;60(2):166-75.
3. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM.: *Pediatric Neurology*, 4<sup>th</sup> edition. St.Louis, Mosby, 2006:1092-1102.
4. Kliegman RM, Marcante KJ, Jenson HB, et al. *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006:179-184.

## 第四章 是否需住院之臨床指引

撰寫人：陳珠瑾 醫師

病史上是否有其危險因子會造成 unprovoked seizure ?

孩童發生第一次無預警的抽搐發作常讓在旁的父母或其他照顧者驚恐不已及手足無措，往往匆匆忙忙逕自送醫或經由一一九救護車來到急診室，此刻的重點在於生命徵象的維持及氧氣含量的穩定，同時確定是否真為腦細胞的異常放電及若仍持續發作要盡速終止。若高度把握為抽搐發作，接下來就是要確定有無急性誘因，例如感染發燒、電解質不平衡、腦炎腦膜炎及腦傷腦出血。所謂無誘因性抽搐發作是指無上述提及的急性誘因下所發生的自發性抽搐發作。在成人針對第一次無誘因性抽搐發作後，若神經功能恢復、神經學檢查正常、無結構性腦部異常、也無其他共病症，則無須住院，也無需開始使用抗癲癇藥物(等級 C)。但在兒童並無有力的證據來支持此類任何的相關論述。

多數的抽搐發作在五分鐘內會自動停止，換句話說當至急診室仍持續發作時，要特別小心重積癲癇狀態發展的可能性，因此初步處理後不僅要住院，甚至要考慮進加護病房進一步治療及觀察。另一種情形是抽搐發作後，在合理時間內仍未見意識狀態及神經功能的恢復，這時候也建議住院觀察臨床的後續發展。

詳細的臨床資料及身體/神經學檢查是確定病因及診斷最重要的依據，除了腦波建議為例行檢查，其他檢查是否要做在其他章節將有專文討論。詳細的過去史讓我們知道是否為「高危險群」孩童，像是新生兒窒息症、早產合併腦病變、腦部先天發育畸形、染色體異常和明顯的腦傷史(如得過腦炎、腦出血或腦腫瘤)等；或經詢問及檢查後發現有異常的神經發展及神經功能，因此是否可能為新發現的神經疾病或甚至神經退化性疾病，這些狀況都值得住院在經過訓練的小兒神經專科醫師的照顧下，做進一步的詳細檢查來確定。在兒童尤其是嬰幼兒，有時神經發展及神經功能很難於短時間內掌握，住院後有較長時間的觀察會更放心。

## 是否有第二次發作之可能性？

住院的目的除了更確定病因、密切觀察後續發展及執行可能需要的進一步的檢查，亦可較充分的準備接下來的一至三天內可能面臨的抽搐發作復發。根據 Camfield (2000)的研究，470 位癲癇兒童中有 70 位(15%)其前兩次的抽搐發作發生於同一日內；另外在嬰幼兒抽搐中存在著一良性的抽搐症候群，常會在一日內多次發作，表現很令人驚恐，但預後良好，只在嬰幼兒時期的短期內發生，有時合併有家族史，不需服用長期的抗癲癇藥物。其他復發的危險因子有遠期症候型病因、神經功能異常、異常腦波、熱痙攣過去史、睡眠發作及塔氏癱瘓(Todd's paresis)；另外如年齡、部分性癲癇

發作亦有人提及。有關於經歷第一次無誘因性抽搐發作復發的機率及危險因子的探討在其他章節另有專文討論，住院另一個好處也許是對驚魂未定的家長能夠有較寬裕的時間衛教，除了給予正確的觀念及知識，並指導其學會面對抽搐發作正確的處理方式。

# 第五章 住院前檢查之臨床準則

撰寫人：李英齊 醫師

## 定義

### 1. 誘發性抽搐和非誘發性抽搐 (provoked or unprovoked seizure)：

非誘發性抽搐定義：抽搐發生前後，並無同時存在的疾病，或無急性腦傷有關的狀況。在這個定義下，發燒性抽搐已被排除。然而，在有些情形定義非誘發性抽搐，與誘發性抽搐且合併輕微的疾病，是非常困難。在此，我們定義第一次非誘發性、無熱性抽搐為兒童第一次抽搐，且無存在明顯疾病，特別是發燒。

### 2. 第一次與非第一次：

如幼兒閉氣性痙攣(breathing holding spell)或其他非抽搐的突發暫時性狀況，是被排除在外的。

### 3. 局部抽搐或全身抽搐(partial seizure or general seizure)

所有抽搐分為局部抽搐或全身抽搐，是依照目擊者描述抽搐時的狀況，並依照國際抗癲癇聯盟(ILAE)的分類。

## 實驗室檢查(laboratory investigation)

目的：

對兒童第一次無熱性抽搐，為了排除無發燒嚴重的嚴重感染如腦膜炎，全白血球計數、血球分類及CRP，代謝性異常如低血糖、低血鈉、低血鈣及低血鎂等，是否有必要常規做生化的檢查，進行實證醫學探討。

在一個研究中(Class I)，30個兒童年齡介於零至18歲。全血球計數(CBC)、血清電解質包括鈉、鉀、氯、尿素氮(BUN)和血清肌酸酐(Creatinine)、血清葡萄糖、鈣及鎂顯示，只有一位病例高血糖 (95% CI 0,4.9%)<sup>1,2</sup>。一項Class II的研究，對125個兒童非誘發性、無熱性抽搐為兒童發現並無電解質的異常<sup>3</sup>。另外兩個研究(Class II)，包括507位兒童有熱性抽搐及非熱性抽搐，對血液及生化檢查顯示這些檢查對於診斷及幫忙並無助益<sup>4,5</sup>。此外，低血鈉(Hyponatremia<125 mM/L)，在一項研究中(Class II)被發現與70%小於六個月嬰兒抽搐有關(Farrar HC, 1995)。關於毒物檢查，在一個56個兒童第一次抽搐研究中，只有一位尿液有毒物反應。其他檢查包括血液及生化只有兩位為低血鈉且與臨床症狀相關<sup>6</sup>。

對兒童第一次無熱性抽搐已有許多個案報告(Class 3)顯示僅有輕微病徵，兒童糞便有分離出輪狀病毒<sup>7-11</sup>，顯示輪狀病毒確實與抽搐有關，特別是在亞洲國家。

以上的研究顯示，對第一次非熱性抽搐，如果大於六個月的嬰兒，其神經學的檢查若能回到病童基礎的狀態，並無充分的證據顯示實驗室的檢

查，對病人的診斷及治療是有助益的。對毒物的篩選只有兩個報告有陽性，但是並無較完整的報告顯示對兒童第一次抽搐常規做毒物篩檢是有用的。如果無法找出抽搐的原因，必須小心的問病童是否有暴露讀物或食入讀物的病史<sup>12</sup>。

建議：

實驗室的檢查，包括血液及生化中的葡萄糖濃度、鈉、鉀、氯、鈣、鎂等，必須視個別臨床狀況、病史、及身體檢查，如有無嘔吐、腹瀉、脫水等，重要的是抽搐後是否有無回到原本的意識或神經狀態<sup>4,12,13</sup>。(視情況而定)

若病患的無熱性抽搐前後，有腸胃道的症狀，即使輕微，建議做糞便病毒檢查<sup>7-11</sup>。(視情況而定)

毒物學的篩檢，須視病患的年紀，如有藥物暴露、誤食或藥物濫用的可能，則需檢查。(視情況而定)

## 緊急腦波(electroencephalogram)

並無證據顯示，腦波必須在急診室待床時緊急施行。腦波可安排住院中，或出院後回診進行。在兩個研究中，對成人的第一次抽搐研究中(Class II)，顯示緊急腦波會容易在腦電圖上有發作後大腦慢波的情形<sup>14,15</sup>，而對醫

師的判斷無助益。

## 神經影像的檢查，緊急頭部電腦斷層(emergent computer tomography of brain)

目的：

緊急電腦斷層在於找出嚴重的腦部病灶，而進行立刻的處理。

證據：

一項 Class I 研究中顯示，對第一次兒童抽搐發現 12 位電腦斷層有異常，且大部分屬於腦萎縮，並無治療上的影響(95% CI 0, 3%)<sup>16</sup>。另一項 Class I 的研究，對 19 個第一次抽搐，且大於六歲、或有頭部外傷病史、或局部抽搐做電腦斷層，顯示一位有硬腦膜下水腫，且無法從病史或身體檢查看出<sup>13</sup>。在 10 個 Class II studies, 9 對象是兒童(n = 2559)<sup>6,17-25</sup>，一個為兒童與成人(n = 109)<sup>26</sup>，只有一小部分(0 to 7%)有不正常的電腦斷層結果而對治療有影響。大部份異常的結果為腦瘤、阻塞性或交通性水腦、一個為蜘蛛膜下腔、一個為腦空洞囊腫、三個為 cysticercosis。而當神經的檢查正常時，有 5 to 10% 電腦斷層有異常<sup>19,23</sup>。另一項 Class II 的研究，七個病童有異常電腦斷層(佔無熱性抽搐 14%)且對之後的處理有影響，其中 5 個為局部性或複雜局部性抽搐。影像學的異常較容易合併有反覆性抽搐<sup>23</sup>。另一項 Class II

的研究中，若病人無以下三項危險因子：小於五個月、本身無已知的神經學疾病、局部神經學異常，則對發熱或無發熱抽搐的病童，電腦斷層皆無異常<sup>27</sup>。在影像選擇上，對無熱性抽搐的兒童，MRI 皆優於 CT<sup>20,28</sup>。

建議：

緊急腦部電腦斷層對兒童第一次的無熱性、非誘發性抽搐，其意識或神經學異常，沒有很快的在幾個小時復元時，有需要執行<sup>29,30</sup>。

## 參考文獻

1. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology* 2000;55:616-623.
2. Turnbull TL, Vanden Hoek TL, Howes DS, Eisner RF. Utility of laboratory studies in the emergency department patient with a new-onset seizure. *Ann Emerg Med* 1990;19:373-377.
3. Lee WL, Ong HT. Afebrile seizures associated with minor infections: comparison with febrile seizures and unprovoked seizures. *Pediatr Neurol* 2004;31:157-164.
4. Smith RA, Martland T, Lowry MF. Children with seizures presenting to accident and emergency. *J Accid Emerg Med* 1996;13:54-58.
5. Nypaver MM, Reynolds SL, Tanz RR, Davis AT. Emergency department laboratory evaluation of children with seizures: dogma or dilemma? *Pediatr Emerg Care* 1992;8:13-16.

6. Landfish N, Gieron-Korthals M, Weibley RE, Panzarino V. New onset childhood seizures: emergency department experience. *J Fla Med Assoc* 1992;79:697-700.
7. Plana Fernandez M, Fernandez Lopez A, Vallmanya Cucurull T, Lopez Gil A, Goma Brufau AR. [Afebrile convulsions and acute gastroenteritis: a more common than expected combination]. *An Pediatr (Barc)* 2008;69:267-270.
8. Iyadurai S, Troester M, Harmala J, Bodensteiner J. Benign afebrile seizures in acute gastroenteritis: is rotavirus the culprit? *J Child Neurol* 2007;22:887-890.
9. Ben-Ami T, Sinai L, Granot E. Afebrile seizures and rotavirus gastroenteritis: an infrequently recognized association. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46:178-180.
10. Weinstein M. Seizures and encephalopathy as the presenting sign of viral gastroenteritis. *Pediatr Emerg Care* 2006;22:579-581.
11. Sakai Y, Kira R, Torisu H, et al. Benign convulsion with mild gastroenteritis and benign familial infantile seizure. *Epilepsy Res* 2006;68:269-271.
12. Nordli DR, Pedley TA. Evaluation of children with seizures. In: Shinnar S, Amir N, Branski D, eds. *Childhood seizures. Pediatric and adolescent medicine*. Basel: Karger. 1995:67-77.
13. Eisner RF, Turnbull TL, Howes DS, Gold IW. Efficacy of a "standard" seizure workup in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1986;15:69-75.
14. Tardy B, Lafond P, Convers P, et al. Adult first generalized seizure: etiology, biological tests, EEG, CT scan, in an ED. *Am J Emerg Med* 1995;13:1-5.
15. Russo LS, Goldstein KH. Is cranial computed tomography necessary? The diagnostic assessment of single seizures. *Arch Neurol* 1983;40:744-746.
16. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, Geerts AT, Peters ABC, Van Donselaar

CA. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:595-600.

17. Garvey MA, Gaillard WD, Rusin JA, et al. Emergency brain computed tomography in children with seizures: who is most likely to benefit? *J Pediatr* 1998;133:664-669.

18. Gibbs J, Appleton RE, Carty H, Beirne M, Acomb BA. Focal electroencephalographic abnormalities and computerised tomography findings in children with seizures. . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:369-371.

19. Yang PJ, Berger PE, Cohen ME, Duffner PK. Computed tomography and childhood seizure disorders. . *Neurology* 1979;29:1084-1088.

20. Resta M, Palma M, Dicuonzo F, et al. Imaging studies in partial epilepsy in children and adolescents. *Epilepsia* 1994;35:1187-1193.

21. McAbee GN, Barasch ES, Kurfist LA. Results of computed tomography in "neurologically normal" children after initial onset of seizures. *Pediatr Neurol* 1989;5:102-106.

22. Sachdev HPS, Shiv VK, Bhargava SK, Dubey AP, Choudhury P, Puri RK. Reversible computerized tomographic lesions following childhood seizures. *J Trop Pediatr* 1991;37:121-126.

23. O'Dell C, Shinnar S, Mitnick R, Berg AT, Moshe SL. Neuroimaging abnormalities in children with a first afebrile seizure. *Epilepsia* 1997;38 (suppl 8):184.

24. Aicardi J, Murnaghan K, Gandon Y, Beraton J. Efficacite de la tomodensitometrie dans les epilepsies de l'enfant. *J Neuroradiol*

1983;10:127-129.

25. Warden CR, Brownstein DR, DelBeccaro MA. Predictors of abnormal findings of computed tomography of the head in pediatric patients presenting with seizures. *Ann Emerg Med* 1997;29:518-523.

26. Wood LP, Parisi M, Finch IJ. Value of contrast enhanced CT scanning in the non-trauma emergency room patient. *Neuroradiology* 1990;32:261-264.

27. Gordon WH, Jabbari B, Dotty JR, Gunderson CH. Computed tomography and the first seizure of adults. *Ann Neurol* 1985;18:153.

28. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45:618-623.

29. Vining EP, Freeman JM. Management of nonfebrile seizures. *Pediatr Rev* 1986;8:185-190.

30. Ferry PC. Pediatric neurodiagnostic tests: a modern perspective. *Pediatr Rev* 1992;13:248-256.

## 第六章 住院時之處理

撰寫人：周曉鋒 醫師

建議強度	建議內容	證據等級	Reference
住院危險評估			
D	1.所有年齡小於一歲的嬰兒 2.發作一小時後昏迷指數(Glasgow coma scale)仍然 <15分，或是有新出現的神經學症狀 3.有腦壓上升的症狀如視乳突水腫、前囟門突出 4.有活動力不好的症狀如哭鬧不安、嘔吐、表現對周遭事物沒有興趣 5.有腦膜炎徵象如頸部僵硬、畏光、Kerning's sign 6.有複雜性發作的症狀如發作超過15分鐘，局部性，反覆性痙攣。 7.有喘到的症狀如：呼吸喘、需要氧氣、或其他胸部症狀 8.家屬對出院回家感到焦慮	4	1
B	抽血檢驗需視臨床狀況而定，不建議作常規抽血檢驗	2++	3,4
B	到院後仍有持續的意識狀況異常，建議檢驗電解質及血糖	2++	1,6-8
B	有腸胃道症狀如嘔吐或腹瀉建議檢驗電解質及血糖	2++	3-6
C	年齡小於二歲	2++	5-7
電生理檢查評估			
B	腦波檢查是對於第一次 unprovoked seizure 建議評估的工具	2++	3,9
B	腦波的異常和痙攣復發的風險是相關的	2++	3,9-12
影像學檢查評估			
B	影像學檢查在第一次 unprovoked seizure 並不建議常規使用	2++	3,12
B	影像上的檢查 MRI 會比 CT 較被建議使用	2++	3,9,13,14

## 住院危險評估

有以下的情況則考慮住院觀察(D, Level 4)<sup>1</sup>

- (一)、所有年齡小於一歲的嬰兒<sup>1</sup>
- (二)、發作一小時後昏迷指數(Glasgow coma scale)仍然<15分，或是有新出現的神經學症狀<sup>1</sup>
- (三)、有腦壓上升的症狀如視乳突水腫、前囟門突出<sup>1</sup>
- (四)、有活動力不好的症狀如哭鬧不安、嘔吐、表現對周遭事物沒有興趣<sup>1</sup>
- (五)、有腦膜炎徵象如頸部僵硬、畏光、Kerning's sign<sup>1</sup>
- (六)、有複雜性發作的症狀如發作超過15分鐘，局部性，反覆性痙攣<sup>1</sup>。其中到院前的反覆性痙攣可能比較有在24小時內再度復發的風險<sup>2</sup>
- (七)、有喘到的症狀如：呼吸喘、需要氧氣、或其他胸部症狀<sup>1</sup>
- (八)、家屬對出院回家感到焦慮<sup>1</sup>

## 實驗室檢查評估原則

抽血檢驗需視臨床狀況而定，不建議作常規抽血檢驗(B, Level2++)<sup>3,4</sup>。

常見合併痙攣出現的電解質異常包括低血鈉及血糖的異常<sup>5</sup>

以下為建議檢驗電解質及血糖的狀況：

- (一)、若兒童到院後仍在痙攣或意識沒有回復正常(B, Level2++)<sup>1,6-8</sup>
- (二)、年齡小於二歲(C, Level 2++)<sup>5-7</sup>

(三)、有腸胃道症狀如嘔吐或腹瀉或其他懷疑中毒性腦症的症狀(B, level 2++)<sup>3,6</sup>

(四)、兒童大於六歲無合併其他症狀且已經意識回復，不建議作常規抽血檢查<sup>3</sup>

(五)、腰椎穿刺不建議常規施作，用在懷疑有腦膜炎或腦炎的狀況，如出現持續性的意識改變，或是病人持續無法回復先前的意識狀態，或是小於6個月大的嬰兒<sup>3</sup>

## 電生理檢查評估原則

腦波檢查是對於第一次 unprovoked seizure 建議評估的工具(B, Level 2++)<sup>3,9</sup>。腦波仍是瞭解痙攣的原因及提供對病情良好解釋的基本工具[9]。作腦波的功能有偵測腦部局部病變、預測痙攣復發的風險、以及發現特定的 epilepsy syndrome<sup>3,9,10</sup>。腦波的異常和痙攣復發的風險是相關的(B, Level 2++)<sup>3,9-12</sup>。在痙攣發生的24小時內作腦波檢查最可能偵測到異常，但須注意在痙攣發生的24至48小時內可能出現 post-ictal slowing<sup>3,11</sup>。

## 影像學檢查評估原則

(一)、影像學檢查在第一次 unprovoked seizure 並不建議常規使用(B, level 2++)<sup>3,12</sup>。

(二)、若是需要做到影像上的檢查，則 MRI 會比 CT 較被建議使用(B, Level 2++)<sup>3,9,13,14</sup>。

(三)、MRI 使用在偵測小兒腦部的病變主要包括皮質的發展異常、創傷、海馬回硬化或萎縮、海綿竇血管瘤等，這些病變在 CT 是較難偵測得到的<sup>3,9,13</sup>。

(四)、CT 的角色主要使用在需要緊急作影像學的狀況下<sup>14,15</sup>。

(五)、緊急影像學檢查使用在懷疑病人的狀況可能需要緊急介入處理。如病人

- 1.在神經學檢查上有懷疑局部性的病變<sup>3,16</sup>
- 2.出現痙攣後局部肢體無力(Todd's paralysis)沒有很快的恢復<sup>3</sup>
- 3.或是痙攣發生後數小時意識仍沒有完全恢復<sup>3</sup>
- 4.局部發作的痙攣<sup>3</sup>
- 5.小於六個月大的嬰兒<sup>15</sup>

若是在非緊急的狀況，建議使用 MRI 當作影像檢查的工具。此時檢查的理由主要是希望偵測出可能影響預後或是會關係到長期治療的病變<sup>3</sup>。

MRI 考慮使用在 1.神經檢查上的異常 2.有不明原因的認知或運動的失能 3.小於一歲的嬰兒 4.局部性痙攣次發廣泛性發作 5.EEG 上出現非良性 partial epilepsy，兒童期或是原發性 generalized epilepsy<sup>3</sup>。

## 參考文獻

1. Armon K, Stephenson T, MacFaul R, et al. An evidence and consensus based guideline for the management of a child after a seizure. *Emerg Med J* 2003;20:13-20
2. Sogawa Y, Maytal J. Emergency department admission of children with unprovoked seizure: recurrence within 24 hours. *Pediatr Neurol.* 2006;35:98-101.
3. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology* 2000;55:616-23
4. Kenney RD, Taylor JA. Absence of serum chemistry abnormalities in pediatric patients presenting with seizures. *Pediatr Emerg Care* 1992;8:65-6
5. Adams SM, Knowles PD. Evaluation of a first seizure. *Am Fam Physician.* 2007;75:1342-7
6. Valencia I, Sklar E, Blanco F, et al. The role of routine serum laboratory tests in children presenting to the emergency department with unprovoked seizures. *Clin Pediatr* 2003;42:511-7
7. Scarfone RJ, Pond K, Thompson K, et al. Utility of laboratory testing for infants with seizures. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:309-12
8. Wiebe S, Téllez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia.* 2008;49(Suppl 1):50-7
9. Pohlmann-Eden B, Newton M. First seizure: EEG and neuroimaging following an epileptic seizure. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl 1):19-25

10. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: A prospective study. *Pediatrics*. 1990;85:1076-85
11. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, et al. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:595-600
12. Haut SR, Shinnar S Considerations in the treatment of a first unprovoked seizure. *Semin Neurol* 2008;28:289-96
13. McAbee GN, Wark JE. A practical approach to uncomplicated seizures in children. *Am Fam Physician* 2000;62:1109-16
14. Beghi E. Management of a first seizure. General conclusions and recommendations. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 1:58-61
15. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, et al. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;69:1772-80
16. Johnson RE, Nolan MA. Evaluation of first unprovoked seizures in children by general paediatricians in New Zealand. *J Paediatr Child Health* 2006;42:721-5

## 第七章 第一次發作後，是否以後會持續發生呢？

撰寫人：李秀芬 醫師

### 無預期性發作的發生率<sup>1</sup>

一般族群中，終其一生約有將近 10% 的人至少出現一次發作，其中約有一半發生在兒童及青少年時期，一歲以前發生率最高。依據文獻報導，Hauser et al.(1993)研究指出，在美國所有無預期性發作的發生率為每十萬人中 63 人，其中癲癇的發生率為每十萬人中 48 人；MacDonald et al.(2000)研究指出，在英國所有無預期性發作的發生率為每十萬人中 57 人，其中癲癇的發生率為每十萬人中 46 人；Forsgren et al.(1996)及 Sidenvall et al.(1993)研究指出，在瑞典所有無預期性發作的發生率為每十萬人中 60 人；最近 Olafsson et al.(2005)的研究指出，在冰島第一次無預期性發作的發生率為每十萬人中 56.8 人，單一次無預期性發作的發生率為每十萬人中 23.5 人，癲癇的發生率為每十萬人中 33.3 人。整體而言，第一次無預期性發作的發生率約為每十萬人中 50 至 70 人，其中小於一歲的兒童及大於 65 歲的成人盛行率較高。

### 第一次無預期性發作後的復發率<sup>1,2,3,4</sup>

整體而言，不接受治療的個案中，第一次無預期性發作後，2年內的復發率約為40-50%<sup>2</sup>。Berg & Shinnar (1991)在一大規模綜合研究中分析了13個子研究，總共1930位病人，顯示二年內發作的復發率在前瞻性研究為36%，在回顧性研究為47%<sup>1</sup>；Camfield et al.(1985)指出第一次發作後，70%在六個月內復發，77%在一年內復發，90%在二年內復發；Shinnar et al.(2000)指出第一次發作後，53%在六個月內復發，88%在二年內復發。概括而言，第一次發作後的復發可能延至二年或二年後才出現，大部分在六個月內出現<sup>3</sup>。其中發生第一次無預期性發作的年齡、家族史、發作型態、神經學缺陷、異常腦波或影像學病灶等臨床訊息，可用來預測第一次無預期性發作後是否會復發，也可用來做為決定是否開始使用抗癲癇藥物的參考指標<sup>1</sup>。

- 發作年齡<sup>1,2</sup>

流行病學資料顯示，大部分16歲至60歲(平均40歲)的病人只有一次單一無預期性發作，因此小於16歲的兒童及老人發作復發的危險性較高。

- 家族史<sup>1,2</sup>

家族史中有癲癇患者、之前有熱性痙攣的病史及有疑似癲癇的家族史，均可能為發作復發的指標。

- 全身或局部型發作<sup>2,3</sup>

局部型發作較全身性發作容易復發，這可能與局部型發作常為症狀性

病因及合併異常腦波有關。

- 發作型態<sup>2</sup>

並無任何特定的發作型態被認定與復發率有關，但有某些發作型態被認為不太可能是第一次的無預期性發作，如典型的失神性發作、肌跳躍發作、局部複雜性癲癇及癲癇性痙攣等，第一次無預期性發作大多以全身強直陣攣發作、全身強直發作或次發性全身發作被描述。

- 癲癇重積狀態或一天內的多次發作<sup>2</sup>

第一次無預期性發作以癲癇重積狀態為臨床表現者，並非再次復發的危險因子。24 小時內發生多次的發作仍視為第一次的發作，亦非復發的危險因子。

- 睡眠狀態<sup>4</sup>

就兒童而言，清醒時出現第一次無預期性發作 2 年復發率為 30%，相對於睡眠時出現第一次無預期性發作 2 年復發率則為 53%，以治療觀點而言，睡眠時期的發作是否需要治療仍有爭議，但其復發率確實較高。

- 異常腦波及神經學缺陷<sup>1,4</sup>

若腦部有明顯病灶或剛開始的神經學檢查為異常，則為復發的高危險群，症狀性癲癇(Symptomatic epilepsy)比原發性癲癇(Idiopathic epilepsy)的復發率來得高，Berg & Shinnar (1991)在回顧文獻中提到最低的發作復發率為

原發性癲癇合併正常腦波(24%,95% CI 19-29)，最高的發作復發率為症狀性癲癇合併異常腦波(65%,95% CI 55-76)。

腦波出現不正常的癲癇放電波會增加發作復發的機會，Berg & Shinnar (1991)在系統性文獻回顧中發現異常腦波會增加接續性發作的相對危險性至 1.2 到 4.1 倍；Hauser et al.(1990)則認為只有原發性癲癇(Idiopathic epilepsy)其腦波出現全面性棘慢波(generalized spike-wave)才會增加發作復發率；Gilad et al.(1996)發現異常腦波與發作復發無相關性；Musicco et al.(1997)發現腦波出現不正常的癲癇放電波會增加發作復發率，但不會改變 1 至 2 年後無發作的可能性；Das et al.(2000)認為異常腦波可作為預測接續性發作出現的指標，2 年內第一次原發性或隱因性發作(Idiopathic/Cryptogenic seizure)復發率在正常腦波為 25%，非癲癇性異常腦波為 34%，癲癇性異常腦波則為 54%<sup>4</sup>。

### 總結<sup>3,4</sup>

依統計結果而言，症狀性的病因、異常腦波及睡眠狀態下發作被視為是影響復發的危險及重要預測因子，其餘包括發作年齡、第一次發作的時間及以多次發作為第一次無預期性發作的臨床表現者，均非復發的危險因子。

### 參考文獻

1. Wiebe S, Téllez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to the

first seizure. *Epilepsia* 2008;49(Suppl. 1):50-57.

2. Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 2008;49(Suppl.1):13-18.
3. Camfield P, Camfield C. Special considerations for a first seizure in childhood and adolescence. *Epilepsia* 2008;49(Suppl.1):40-44.
4. Haut SR, Shinnar S. Considerations in the treatment of a first unprovoked seizure. *Semin Neurol* 2008;28:289-296.

## 第八章 是否須使用抗癲癇藥物治療之 指引

撰寫人：李旺祚醫師

一般認為若病人發生兩次或兩次以上的發作應該給予抗癲癇藥物治療，但對於第一次無預期性無熱性痙攣是否需使用抗癲癇藥物則較無定論，需要未來更多隨機對照研究。過去有一些有關第一次無預期性無熱性痙攣是否需使用抗癲癇藥物的隨機對照研究<sup>1</sup>，大多屬於 class I 研究。First Seizure Trial Group 在一多中心隨機的臨床研究指出，於第一次發生無預期性無熱性痙攣而使用抗癲癇藥物治療的病人只有 25% 會在二年內復發，而未使用抗癲癇藥物治療的病人則有 51% 會復發。因此，未治療的病人復發的風險是治療的病人的 2.8 倍<sup>2</sup>(class I)。Camfield 等在一 31 個小孩的隨機對照研究也顯示，使用 carbamazepine 治療的小孩雖然有 carbamazepine 副作用的風險較高，但的確可降低一年內無熱性痙攣復發的比例<sup>3</sup>(class I)。Gilad 等在一前瞻性隨機對照研究也指出，於第一次發生無預期性無熱性痙攣若使用抗癲癇藥物治療，有較高比例的病人在第一次無熱性痙攣後 36 個月內維持不復發<sup>4</sup> (class I)。尤其治療組中男性比女性復發的比例更低<sup>4</sup>。

然而 Musicco 等在一多中心的研究指出，於第一次無預期性無熱性痙攣使用抗癲癇藥物雖然可下降復發的機率，但仍然有 50% 未治療的病人沒

有發生第二次發作，而且無論是否於第一次痙攣即給予抗癲癇藥物治療對癲癇病人第一年或第二年完全沒有發作的機率並沒有差異(Class I)<sup>5</sup>。Das 等在一包括成人與小孩的前瞻性研究也發現，於第一次無預期性無熱性痙攣使用抗癲癇藥物治療的病人只有 11% (4/36)會復發，同時全部在第一次發作後兩個月內發生；而未治療的病人則有 45% (18/40)會復發，同時一半以上(10/18，56%)在兩個月後發生<sup>6</sup> (class I)。

不過這些研究追蹤的時間並不夠長，主要是比較治療與不治療的短期預後的差別。Camfield 等追蹤之前 31 個小孩的隨機對照研究 15 年後的預後發現，使用 carbamazepine 治療的小孩，其長期預後與未治療的病人並沒有差異<sup>7</sup>。最近 Leone 等人延續原先 Musicco 等的研究更進一步證明，第一次無預期性無熱性痙攣的病人如果一開始即使用抗癲癇藥物治療，雖然短期復發的比例較低，但其長期沒有復發的比例則與未一開始即治療的病人沒有明顯的差異。該研究指出，如果一開始即使用抗癲癇藥物治療，雖然在第三年時，病人前兩年無復發的比例比未治療組高(84% vs. 79%)，但在第十年時則沒有顯著差異 (85% vs. 86%)。特別重要的是，治療組與未治療組病人五年無復發的比例並沒有明顯的差異 (63% vs. 64%)，這象徵癲癇全癒的比例在兩組並沒有明顯的差異<sup>8</sup>。Marson 等的研究也得到相同的結論，雖然如果病人一開始即使用抗癲癇藥物治療在第一年或第二年復發的比例

較低，但3到5年間復發的比例則與未治療組沒有明顯的差異，此證明治療與否並不會影響病人的長期預後<sup>9</sup>。

雖然治療與否並不會影響病人的長期預後，但是研究發現有些因素的確會增加病人復發的比例，因此一開始即使用抗癲癇藥物治療也許所得到好處的機會較高。例如，如果病人第一次無預期性無熱性痙攣時，腦波異常且原先有腦病變或腦傷存在的話，使用抗癲癇藥物治療可使病人一年復發的比例由57%下降至35%，三年復發的比例由72%下降至50%<sup>10</sup>。但是問題的關鍵是，第一次無預期性無熱性痙攣使用抗癲癇藥物治療雖然下降了復發的比例，但是對病人是否的確有益。根據MESS研究顯示，使用抗癲癇藥物治療雖然下降了復發的比例，但對病人生活品質的提升並沒有幫助<sup>9</sup>。因為病人發作的次數雖然減少，但是同樣地病人因抗癲癇藥物治療所產生副作用的風險也較高。

## 結論

使用抗癲癇藥物治療雖然可以減少第一次無預期性無熱性痙攣的復發，但是對於病人長期預後與全癒的機會並沒有顯著影響，對病人生活品質的提升也並沒有幫助 (Level A)。因此，使用抗癲癇藥物治療第一次無預期性無熱性痙攣時需慎重考慮長期抗癲癇藥物治療的潛在副作用與痙攣復發的相對風險<sup>1,11</sup>。只有當復發的風險較高，如病人有結構性腦病變時，或

病人有多次發作時，才有考慮治療的必要 (Level A)。

## 參考文獻

1. Chadwick DW. The treatment of the first seizure: the benefits. *Epilepsia*. 2008; 49 Suppl 1:26-8.
2. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group). *Neurology* 1993; 43:478-83.
3. Camfield P, Camfield C, Dooley J, Smith E, Garner B. A randomized study of carbamazepine versus no medication after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1989; 39:851–852.
4. Gilad R, Lampl Y, Gabbay U, Eshel Y, Sarova-Pinhas I. Early treatment of a single generalized tonic-clonic seizure to prevent recurrence. *Arch Neurol* 1996; 53:1149-52.
5. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology* 1997;49-991-8.
6. Das CP, Sawhney IM, Lal V, Prabhakar S. Risk of recurrence of seizures following single unprovoked idiopathic seizure. *Neurol India*. 2000; 48:357-60.
7. Camfield P, Camfield C, Smith S, Dooley J, Smith E. Long-term outcome is unchanged by antiepileptic drug treatment after a first seizure: a 15-year follow-up from a randomized trial in childhood. *Epilepsia* 2002; 43:662–663.

8. Leone MA, Solari A, Beghi E, FIRST Group. Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect long-term remission of epilepsy. *Neurology* 2006; 67:2227-9.
9. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D, on behalf of the Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:2007–2013.
10. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006; 5:317–322.
11. Pohlmann-Eden B, Beghi E, Camfield C, Camfield P. The first seizure and its management in adults and children. *BMJ* 2006;332:339-42.