

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Д-р Диана Василева Бецинска

Неврофизиологични методи за диагноза и мониториране лечението
на епилепсията при възрастни

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

за присъждане на научна степен „Доктор по медицина”

Научна специалност: Неврология

Научни ръководители

Доц. д-р Румяна Кузманова, д.м

Доц. д-р Пенчо Колев, д.м.

София, 2021

Дисертационният труд е написан на 145 машинописни страници, включващи 33 фигури, 79 таблици и 3 приложения. Библиографският списък съдържа 236 литературни източника, от които 12 на кирилица и 224 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по неврология към Медицински Факултет на Медицински Университет – София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 10 юни 2021г. от 14:00 часа в аудитория „Проф. Г. Ганев“ – УМБАЛНП „Св. Наум“, град София, съобразно заповед на Ректора на МУ – София № РК36-766/ 29.03.2021г., пред научно жури в състав:

Доц. д-р Милена Миланова Миланова, дм (рецензия)

Проф. д-р Стефка Тодорова Янчева, дмн (рецензия)

Доц. д-р Пенчо Николов Колев, дм (становище)

Проф. Д-р Иван Атанасов Петров, дмн (становище)

Доц. д-р Иво Радославов Райчев, дм (становище)

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински Университет – София и са на разположение на интересуващите се в библиотеката на УМБАЛНП „Св. Наум“, гр. София.

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ:

Списък на използваните съкращения	4 стр
Въведение	6 стр
I. Цел и задачи на изследването	8 стр
II. Клиничен контингент	9 стр
III. Методи на изследването	10 стр
IV. Резултати	13 стр
IV.1. Клиничен контингент	13 стр
IV.2. Социодемографските и клинични характеристики	14 стр
IV.3. Неврофизиологични изследвания	24 стр
IV.4. Невропсихологични изследвания	37 стр
IV.5. Антиепилептично лечение	50 стр
V. Обсъждане	59 стр
Изводи	65 стр
Приноси	66 стр
Списък с публикации и участия свързани с темата на дисертационния труд	67 стр
Summary (резюме на английски език)	68 стр

СЪКРАЩЕНИЯ:

АВМ - артерио- венозни малформации

АЕЛ - антиепилептично лечение

АЕМ - антиепилептични медикаменти

ГПА - генерализирана пароксизмална активност

ДТКП - двустранни тонично- клонични пристъпи

Е - епилепсия

ЕКГ- електрокардиография

ЕП - епилептични пристъпи

ЕС - епилептичен статус

ИЕА - интерикталната епилептиформена активност

КТ - компютърна томография

ЛДП- леки дифузни промени

МРТ - магнитно-резонансна томография

МС - множествена склероза

МСБ - мозъчно- съдова болест

ОО/ЗО - провокационна проба с отваряне и затваряне на очи

ОПА- огнищна пароксизмална активност

ПО - пароксизмален отговор

СЛЕ - системен лупус еритематодес

ТИА - транзиторни исхемични атаки

УДП- умерени дифузни промени

ФП - фокални пристъпи

ФС - фотостимулация

ХА - хемисфериална асиметрия

ХВ - хипервентилация

ЦНС - централна нервна система

BZD - Бензодиазепини

CBZ - Carbamazepin

ESL - Eslicarbazepine

GBP - Gabapentine

LCM - Lacosamide

LEV - Levetiracetam

LMT - Lamotrigine

OxCBZ - Oxcarbazepine

PGB - Pregabalin

PB- Phenobarbital

RFM - Rufinamide

RTG -Retigabine

TPM - Topiramate

VGB - Vigabatrine

VPA - Valproic acid

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните десетилетия продължителността на живота, респ. популацията на застаряващото население по света постоянно се увеличава. Според Световната Здравна Организация (СЗО) възрастта 65 и повече години се означават като „старост“ (напреднала възраст). В този възрастов диапазон се наблюдава рязко увеличаване на епилепсията (Е) и тя е третото по честота неврологично заболяване след мозъчно-съдовата болест (МСБ) и деменцията. Въпреки всеобщото схващане, че Е засяга предимно по-младата част от населението, почти 25% от новопоявилите се случаи са при пациенти над 65-годишна възраст.

През 2010 г. Комисията по класификация на епилепсията към ILAE разделя епилепсиите на три категории (генетична, структурна/метаболитна и с неизвестна причина) според етиологията на Е. Тази класификация се прилага за всички възрастови групи, вкл. и при пациентите в напреднала възраст. Отделните възрастови групи са свързани със специфични етиологични фактори. По-младите пациенти с Е по-често са с генетична етиология, докато при почти 50% от възрастните пациенти е налице структурна/метаболитна етиология. Новооткритата Е при пациенти в напреднала възраст основно е последица от предишни мозъчни увреди и други вторични фактори, като най-честите причини са мозъчно-съдовите заболявания, първични невродегенеративни заболявания, мозъчни тумори или травми.

Поставяне на правилна диагноза е трудно, поради редица фактори: неспецифичните и краткотрайни оплаквания, липсата на спомен за инцидента от страна на пациента и, не на последно място, липсата на свидетели от страна на околните. Клиничната картина допълнително се замъглява от придружавашите заболявания и приеманите за тях медикаменти.

Когнитивните нарушения са често наблюдавани при пациенти с Е в напреднала възраст. Те са многофакторно определени и зависят от: етиологията на заболяването; наличието на структурно увреждане на мозъка; възрастта при настъпване на заболяването; епилептичните пристъпи (ЕП) - вид, честота, продължителност и тежест; интраикталните и интериктални физиологични ефекти от пристъпите; наследствени фактори; индивидуален резервен капацитет; психосоциални фактори; наличието на психиатрична коморбидност; ефекти от

антиепилептичното лечение (АЕЛ) – антиепилептични медикаменти (АЕМ), хирургия, други медикаменти.

ЕЕГ играе важна роля в диагностиката и класификацията на епилепсията, и в определяне вида на ЕП. Електроенцефалографското изследването е безболезно, относително безопасно и е едно от най-важните за пациентите с Е. Изследването дава възможност да се регистрират епилептични разряди не само по време на пристъп, но и в межупристъпния период. Причините пациентите да бъдат насочени за провеждане на ЕЕГ, според Davidson, са няколко: промени в менталния статус - 45%, гърчове - 24%, вестибуларни нарушения - 24%, мозъчен инсулт - 6%, енцефалопатия - 1%. Видео- ЕЕГ изследване се използва за извършване на диференциална диагноза между епилептични и неепилептични пристъпи, при преценка на състоянието на пациенти с резистентни на лечение ЕП, при атипичната клинична картина, липса на свидетели и непълна анамнеза. Освен това може да се направи оценка на честотата на пристъпите и наличието на интериктална епилептиформна активност при пациенти с неясни пристъпи, нарушени комуникативни способности и необяснима активност по време на сън. Видео- ЕЕГ би могло да предостави достатъчно информация, както за вида на пристъпите, така и за тяхната класификация.

Целта на АЕЛ при пациенти с Е в напреднала възраст е поддържането на нормален начин на живот, в идеалния случай с пълен контрол на ЕП без (или с минимални) НЛЕ, така че индивидуалният функционален капацитет да бъде възстановен до максималния му потенциал. Изборът на АЕМ трябва да бъде съобразен с редица фактори, които в тази възрастова група значително го ограничават. Промените, които настъпват в мозъчната функция със стареенето на организма, като намаляване на мозъчния кръвоток, могат да намалят антиепилептичния ефект на някои от АЕМ. Необходимо е да се отчитат и различните причини за заболяването в различните възрастови групи. Освен ефикасността на АЕМ, трябва да се съобразят и разликите във фармакодинамиката, функционирането на гастро-интестиналния тракт, намаления капацитет на чернодробните ензими, свързването със серумните протеини, състоянието на бъбречната функция, елиминацията и екскрецията. Отчитайки всички тези особености на пациентите в напреднала възраст, става ясно, че някои АЕМ са по-подходящи в тази възрастова група.

I. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

I.1. Цел на настоящото изследване: да се установи значението на неврофизиологичните методи за диагностика, мониториране на лечението, и особеностите на клиничните характеристики при пациенти с Е в напреднала възраст.

I.2. Задачи:

I.2.1. Да се определи връзката между резултатите от електрофизиологичните (ЕЕГ и видеоЕЕГ), невропсихологичните и невроизобразяващи изследвания с клиничните характеристики на пациентите (етиология, давност на заболяването, вид и честота на ЕП).

I.2.2. Да се изясни зависимостта между резултатите от проведените електрофизиологични изследвания и вида (класически и нови) и броя на приеманите АЕМ.

I.2.3. Да се изследва влиянието на проведената в миналото антиепилептична терапия върху клиничния ход на заболяването и резултатите от неврофизиологичните изследвания.

I.2.4. Да се оцени влиянието на най-честите придружаващи заболявания върху резултатите от неврофизиологичните изследвания и честотата на ЕП.

I.2.5. Установяване наличието на когнитивни нарушения, както и връзката им със заболяването, клиничните характеристики и приеманите АЕМ.

II. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

Настоящото проучване е проведено в УМБАЛНП „Св. Наум“, гр. София, в периода от месец януари 2014г. до месец януари 2019г. Изследвани са както хоспитализирани, така и амбулаторно проследявани пациенти от всички клиники. От селектираните общо 545 болни с уточнена диагноза епилепсия, в изследването са включени 297 пациенти на възраст над 65 години и 193 лица на същата възраст без Е. Подборът на пациентите, които отговарят документално на критериите, е осъществен по реда на тяхното явяване в клиниката - по време на стационарно лечение или при посещение за контролен преглед и консултация. Извършени са ЕЕГ на всички участници - първоначално ЕЕГ и контролни ЕЕГ- изследвания. Видео- ЕЕГ е проведено при 27 пациенти от изследваната група. При всички пациенти тежестта на когнитивни нарушения е установявана със скалата Mini-Mental State Examination (резултат ≥ 19), използвана като скринингов тест за общ когнитивен капацитет. Специализирани невропсихологични тестове са проведени при 123 пациенти с Е на възраст над 65 години и при 78 пациенти без Е в същата възрастова група. Пациентите са групирани по социодемографски и клинични критерии. При подбора на пациентите са взети под внимание добрата комуникативност и грамотност, както и наличието на когнитивни нарушения и/или на умствена изостаналост. Всички процедури, свързани с проучването, са провеждани в съответствие с изискванията за Добра клинична практика. На всички участници в началото е разяснена целта на проучването, предоставена е „Информация за участници в изследването, одобрена от Местната комисия по етика към МБАЛНП „Св. Наум“, гр. София и всички са дали писмено информирано съгласие за доброволно участие в проучването (Приложение №1).

II.1. Включващи критерии:

II.1.1. Възраст над 65 години

II.1.2. Наличие на поне два непровокирани ЕП

II.1.3. Давност на епилептичното заболяване повече от 1 година

II.1.4. Лечение с един, два, три или повече АЕМ, и без промяна на антиепилептичната терапия през последните 3 месеца. Включени са пациенти, приемащи CBZ, VPA, ОхCBZ, ТРМ, LEV, LTG, PGB, GBP, LCM.

II.1.5. Желание за съдействие на пациента и дадено писмено информирано съгласие.

II.2. Изключващи критерии:

II.2.1. Злоупотреба с алкохол, медикаменти и наркотични вещества;

II.2.2. Тежко или прогресиращо соматично и неврологично заболяване;

II.2.3. Психично заболяване, вкл. диагностицирани разстройства на настроението и емоциите;

II.2.4. Тежък дементен синдром, верифициран с тестове за когниция (MMSE<19);

II.2.5. Употреба на психотропни медикаменти, вкл. антипсихотици, антидепресанти, хипнотици и анксиолитици;

II.2.6. Епилептичен пристъп през последните 24 часа преди неврофизиологичното и невропсихологичното изследване.

III. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

За целта на проучването бяха използвани следните методи:

III.1. Клинични методи

III.1.1. Снемане на подробна анамнеза от пациентите и техните близки.

III.1.2. Социодемографски данни – пол и възраст.

III.1.3. Клинични данни – начало и давност на заболяването, етиология на Е, вид и честота на ЕП, приемани в миналото АЕМ (вид и брой), настоящо АЕЛ (моно- или политерапия, вид и брой на АЕМ), наличие на минали и придружаващи заболявания (неврологични, психични и соматични), наличие на когнитивни нарушения.

III.1.4. Снемане на соматичен и подробен неврологичен статус.

III.2. Документален анализ:

Беше проведен ретроспективен преглед на медицинска документация (предишни епикризи, етапни епикризи, консултации) с цел изучаване хода на заболяването, проведени лабораторни, електрофизиологични и невроизобразяващи изследвания (ЕЕГ, КТ или МРТ на главен мозък), резултати от предишно лечение.

III.3. Неврофизиологични методи:

Бяха използвани следните неврофизиологични методи: ЕЕГ (първоначално и контролно) и видео- ЕЕГ. Видео- ЕЕГ беше проведено при 27 пациенти в напреднала възраст, при които имаше нужда от диагностична верификация на пристъпите. Съобразно резултатите от ЕЕГ-изследванията пациентите бяха разделени в две групи: пациенти в напреднала възраст с Е (n=297) и контролна група от пациенти в напреднала възраст без Е (n=193).

III.4. Невропсихологични методи: използвани са невропсихологични тестове, които прилагаме в рутинната ежедневна клинична практика. Пълната батерия от използваните невропсихологични тестове е проведена при 123 пациенти. Тестовите са групирани в две

основни групи: за памет и селективно внимание, и за общ когнитивен капацитет и вербална флуидност.

III.4.1. Скалата Mini-Mental Scale Examination (MMSE) е най-често използвания скринингов тест за оценка на общото когнитивно функциониране в клинични условия. Тя се прилага за бърза количествена оценка на когнитивните нарушения и е особено полезна за оценка на когнитивните промени при пациенти с деменция и за проследяване на терапевтичния отговор. Скалата MMSE се състои от 11 въпроса и задачи, отразяващи основните когнитивни сфери: ориентация, памет, внимание, език и реч, конструктивен праксис, с максимален общ бал 30 точки

III.4.2. Isaac 's Test оценява вербалната флуидност – извличане от семантичната памет при значително екзекутивно натоварване, тъй като изисква генериране на думи от определени семантични категории за 15 сек. Този тест е сред няколкото скринингови метода, които са чувствителни за най-ранни когнитивни маркери на развиващ се дементен процес.

Максималният общ бал при Isaac 's Test е 40 точки.

III.4.3. Тестът „Заучаване на 10 думи по Лурия” е широко използван като съществен компонент на батерии за установяване на когнитивен дефицит в клиничната практика и спомага за извличане на достоверна информация за когнитивен дефицит. Тестът предоставя възможност за оценка на степента на нарушенията във вербалната памет и оценява трите основни паметови процеса: запомняне, възпроизвеждане и задържане.

III.4.4. Тестът на Stroop служи за изследване на селективното внимание и инхибиторния контрол като част от екзекутивните функции. Във версията на Golden, която е най-често използвана, стимулите са разпределени в три групи с различни цветове. Тестът е с доказана валидност и много добра надеждност.

Събраните данни от анамнезата, клиничното изследване и ретроспективното проучване на медицинската документация са отразени в изработен за нуждите на изследването клиничен фиш на пациента с цел по-пълно и системно събиране на информацията (Приложение №2).

III.5. Статистически методи:

Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака и обобщаващи стойности - средна стойност, стандартно отклонение. Данните са въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 13.0, STATISTICA 8.0 за Windows и Excel. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$. Бяха приложени следните методи:

III.5.1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

III.5.2. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

III.5.3. Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов – за проверка на разпределение за нормалност.

III.5.4. Непараметричен тест на Mann-Whitney – за проверка на хипотези за различие между медианите на две независими извадки.

III.5.5. Непараметричен Wilcoxon signed-rank test - за проверка на хипотези. Използва се като заместител на Student's T- test.

III.5.6. Student's T- test – за проверка на хипотези за различие между средните стойности на две независими извадки.

III.5.7. Корелационен анализ - за количествена оценка на зависимостта между изследваните признаци (корелационни коефициенти на Pearson и Spearman).

IV.РЕЗУЛТАТИ

IV.1. Клиничен контингент:

IV.1.1. Основно разпределение на групите пациенти: За целите на проучването клиничният контингент е разпределен по следните признаци:

IV.1.1.1. Давност на Е. Според давността на заболяването пациентите са разпределени в две групи: пациенти с давност на заболяването под 10 години и пациенти с давност на заболяването над 10 години.

IV.1.1.2. Вид на Е (етиология - в съответствие с Международната класификация на епилепсиите от 1989 г. и Националния консенсус за лечение на епилепсия от 02.2020г.): генетична, с неизвестна причина и структурно/метаболитна (посттравматична, съдова, след операция за обменен процес, поствъзпалителна, мезиална глиоза) епилепсия.

IV.1.1.3. Вид на ЕП (в съответствие с Международната класификация на епилептичните пристъпи от 1981 г и Националния консенсус за лечение на епилепсия от 02.2020г.): ФП с/ без увреда на съзнание, ФП с еволюция към двустранни тонично-клонични пристъп (ДТКП) и първично генерализирани пристъпи.

IV.1.1.4 Средна честота на ЕП през последните 6 месеца: без пристъпи, с неизвестана честота, пациенти с до 1 пристъп месечно, пациенти с 2 до 3 пристъпа месечно, пациенти с над 3 пристъпа месечно.

IV.1.1.5. Брой приемани АЕМ: пациенти, приемащи 1, 2, 3 или повече АЕМ.

IV.1.1.6. Вид АЕМ: класически (CBZ, VPA) и нови АЕМ (ОхCBZ, TPM, LEV, LTG, LCM, GBP, PGV).

IV.1.1.7. Вид промени в ЕЕГ и видео- ЕЕГ - нормална ЕЕГ находка, леки дифузни неспецифични промени (ЛДП), умерени дифузни неспецифични промени (УДП), огнищна или генерализирана пароксизмална активност (ОА или ГПА).

IV.1.1.8. Невроизобразяващи методи - КТ/МРТ находка.

IV.1.1.9. Брой приемани АЕМ в миналото.

IV.1.1.10. Резултати от невропсихологичните тестове - MMSE, Stroop test, тест „Заучаване на 10 думи по Лурия“, Isaac’s test.

IV.2. Социодемографски и клинични характеристики на пациентите:

IV.2.1. Разпределение на пациентите по възраст, пол, MMSE и давност на заболяването.

Средната възраст на пациентите в нашето проучване е $69,25 \pm 5,00$ години: за мъжете е $69,26 \pm 5,53$ години, а за жените е $69,25 \pm 4,48$ години. В проучването са включени 56 % жени ($n=166$) и 44% мъже ($n=131$). Средната давност на заболяването при мъжете е $10,83 \pm 12,07$ год., а при жените - $13,31 \pm 13,99$ год. MMSE тестът е използван като скринингов метод, като не са допускани пациенти с $MMSE < 19$ т. В изследването е включена контролната група от 193 лица без анамнестични и клинични данни за неврологични и психиатрични заболявания на възраст от 65 до 92 години: 98 мъже със средна възраст 69,8 години ($SD=3,06$) и 95 жени на средна възраст 70,07 години ($SD=5,04$) (табл. 1).

Показател	Пациенти с Е – 297 души					
	Мъже – 131 души			Жени – 166 души		
	\bar{x}	SD	a÷b	\bar{x}	SD	a÷b
Възраст (год.)	69,26	5,53	65-84	69,25	4,48	65-83
Давност на Е (год.)	10,83	12,07	1-60	13,31	13,99	1-65
MMSE	25,40	2,32	19-30	25,75	2,41	19-30

Табл.1. Социодемографски и клинични характеристики на пациентите.

Двата пола са относително равномерно представени със съотношението мъже/ жени 0,78:1. При сравнителната оценка на клиничните показатели на изследваните пациенти не се установяват статистически достоверни полови различия в анализирания основни клинични показатели ($p < 0,05$) (фиг.1).



Фиг. 1. Разпределение по пол.

Според давността на заболяването пациентите са разпределени в две групи: пациенти с давност на Е под 10 години- n=170 (57,24%) и пациенти с давност на заболяването над 10 години- n=127 (42,76%) (фиг.2).



Фиг.2. Разпределение по давност на Е.

Определянето на вида Е се извършва в съответствие с Международната класификация на епилепсиите от 1989г и с Националния консенсус за лечение на епилепсия. С най-голям относителен дял са пациентите със структурно/метаболитна Е (n=227; 76,44%), следвани от тези с Е с неизвестна причина (n=36; 12,1%) и тези с генетична Е (n=34; 11,46%) (фиг. 3).



Фиг. 3. Разпределение спрямо вида на Е.

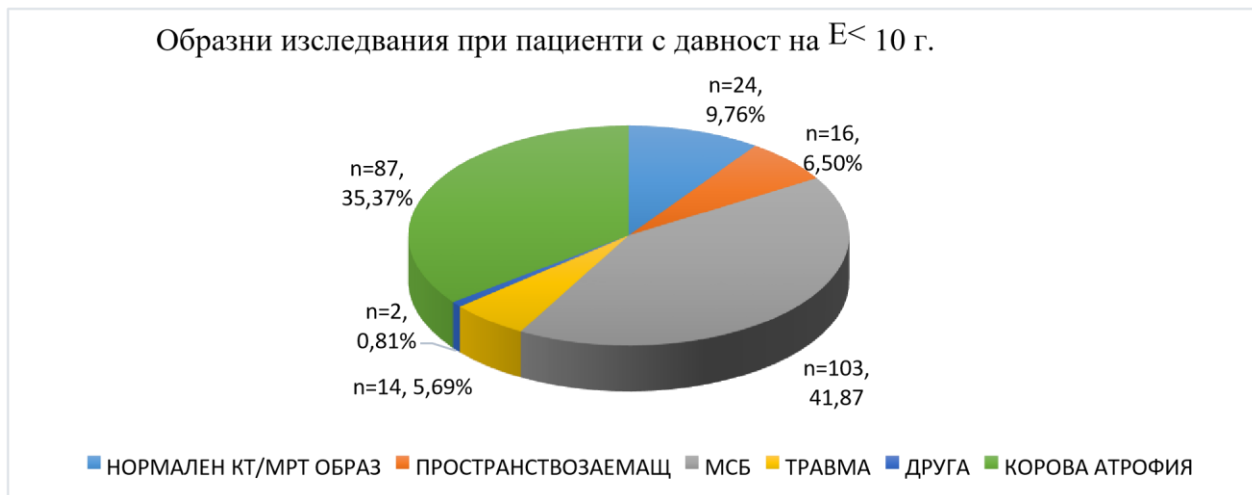
При нашата група пациенти с Е най-често се наблюдават придружаващи сърдечно-съдови заболявания, следвани от МСБ и корова атрофия, като не се наблюдава значима разлика в резултатите за двата пола (табл. 2).

Коморбидност	Мъже- 131	Жени-166
МСБ	98	120
Корова атрофия	88	95
Сърдечно- съдови заболявания	104	121
Туморна формация, киста в мозъка	12	15
Диабет и други ендокринни заболявания	20	31
Хематологични заболявания	8	7
Постинфекциозни заболявания	4	6
Травма на главата	11	10

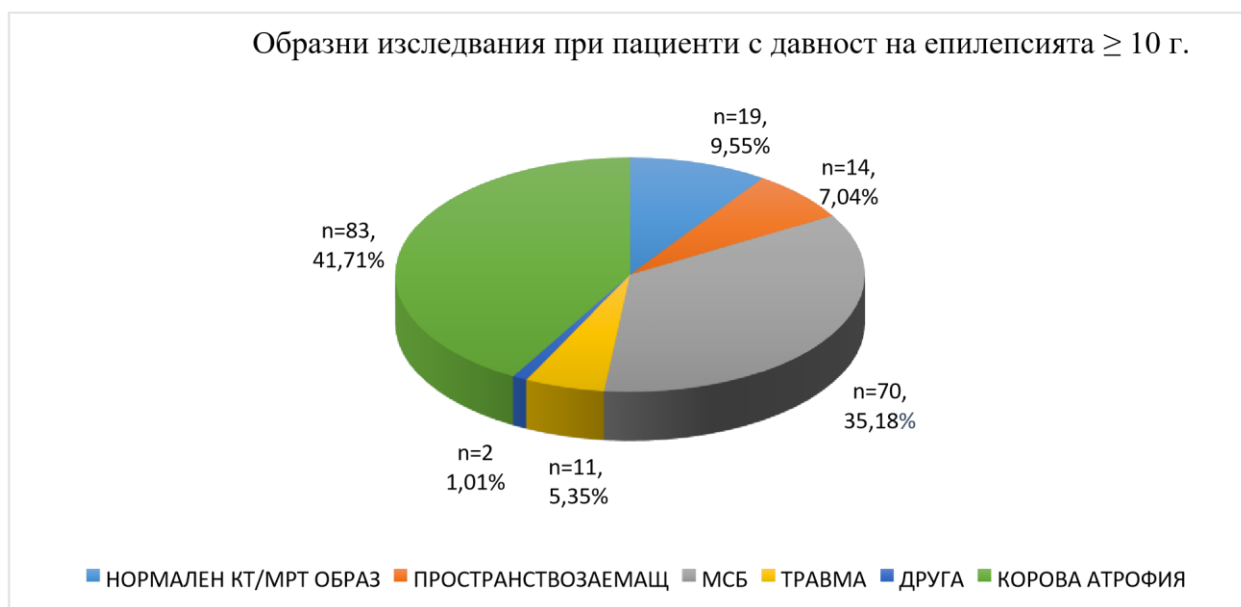
Табл. 2 Разпределение спрямо придружаващите заболявания.

IV.2.2. Етиология и данни от невроизобразяващите изследвания

Според давността на заболяването резултатите от проведените КТ/МРТ на главен мозък, са представени поотделно за двете групи на фигури 4 и 5.



Фиг. 4. Невроизобразяващи изследвания при пациенти с давност на Е < 10 години.



Фиг. 5. Невроизобразяващи изследвания при пациенти с давност на Е ≥ 10 години.

От проведените образни изследвания и при двете групи пациенти с Е, в най-голям процент се наблюдават данни за МСБ (инсулти, ТИА, хеморагии) и корова атрофия. В групата с давност на Е < 10 г. белези на МСБ се открива в 41,87% от изследваните (n=103), а в групата с по-голяма давност - при 35,18% (n=70). Корова атрофия се установява в по-голям процент в групата с давност на Е ≥ 10 г. (41,71%; n=83), а в групата с давност на Е < 10 г. - при 35,37% (n=87).

Пространствозаемащи процеси (първични тумори, кисти, метастази) имат почти еднакъв резултат в двете групи: 6,50% (n=16) при пациентите с по-малка давност на Е, а в групата с давност на $E \geq 10$ г. - при 7,04% (n=14). Посттравматични промени на главния мозък като причина за Е се наблюдава при 5,69% (n=14) от болните с давност на $E < 10$ год., а при тези с давност на $E \geq 10$ г. - при 5,35% (n=11). Друга мозъчна патология (демиелинизация, постинфекциозна патология, мозъчна малформация и т.н) се открива в приблизително равен процент за двете групи: за групата с давност < 10 г. - n=2 (0,81%), а за групата с давност на $E \geq 10$ г. - n=2 (1,01%). Нормален КТ/МРТ образ се открива в равен процент за двете групи (n=19; 9,55% - в групата с давност < 10 години и n=24; 9,76% - в групата с давност ≥ 10 години).

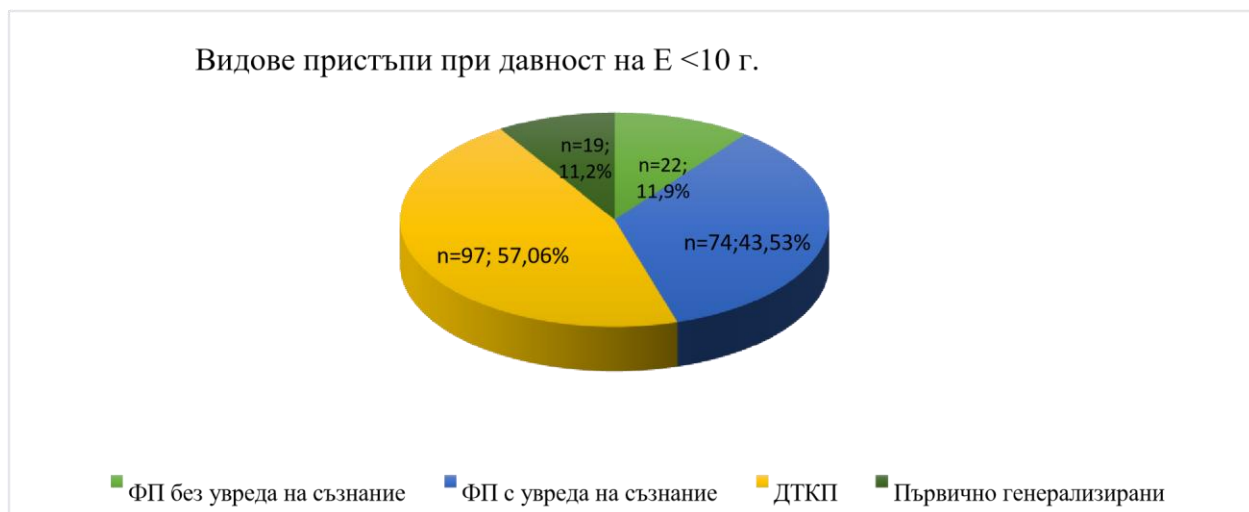
IV.2.3. Разпределение на пациентите спрямо вида и честотата на ЕП.

В нашето изследване преобладават пациентите с месечна честота 2-3 ФП с увреда на съзнанието и с вторична генерализация, следвани от първично генерализираните пристъпи. Пациентите без пристъпи и тези с повече от 3 пристъпа месечно са с приблизително равен брой. Най-малко са пациентите с ФП без увреда на съзнанието и тези, с неизвестна честота на ЕП (табл. 3).

Пациенти	Мъже: n= 131				Жени: n=166			
	1*	2*	3*	4*	1*	2*	3*	4*
Вид ЕП	n=16	n=45	n=79	n=19	n=21	n=79	n=88	n=25
Честота на ЕП	Без пристъпи		25		Без пристъпи		41	
	Неизвестна честота		1		Неизвестна честота		4	
	До 1 път месечно		10		До 1 път месечно		16	
	2-3 пъти месечно		59		2-3 пъти месечно		78	
	Над 3 пъти месечно		36		Над 3 пъти месечно		27	

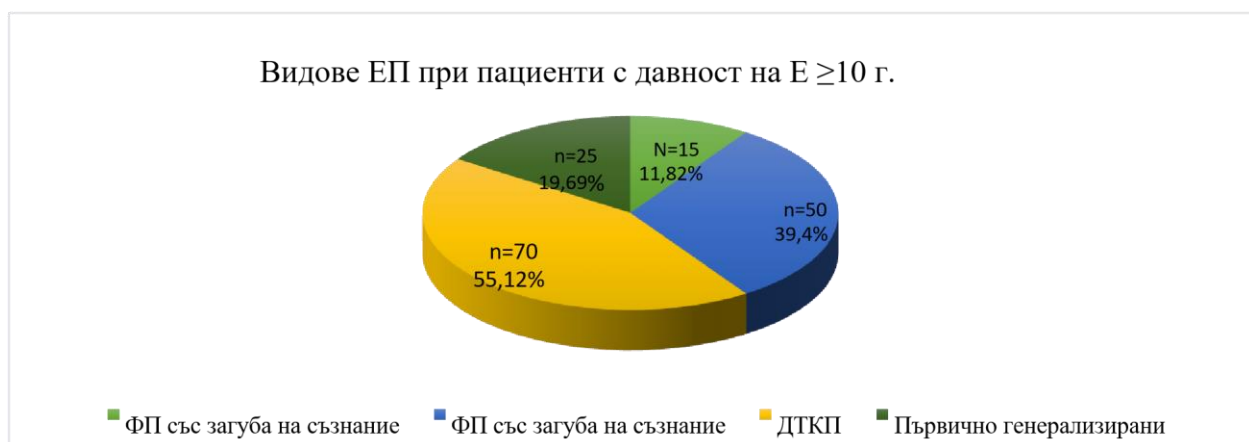
Табл. 3: Вид и честота на ЕП. 1*- фокални пристъпи без увреда на съзнанието; 2*- фокални пристъпи с увреда на съзнание; 3*- фокални и двустранни тонично- клонични пристъпи; 4*- първично генерализирани пристъпи.

Поотделно сме анализирали разпределението на видовете пристъпи според давността на Е (фиг. 7 и 8). При пациентите с давност на Е <10 години преобладават ФП и ДТКП: ФП без увреда на съзнанието (n=22; 11,9%), ФП с увреда на съзнанието (n=74; 43,53%), ДТКП (n=97; 57,06%) и първично генерализираните пристъпи (n=19; 11,2%) (фиг.6).



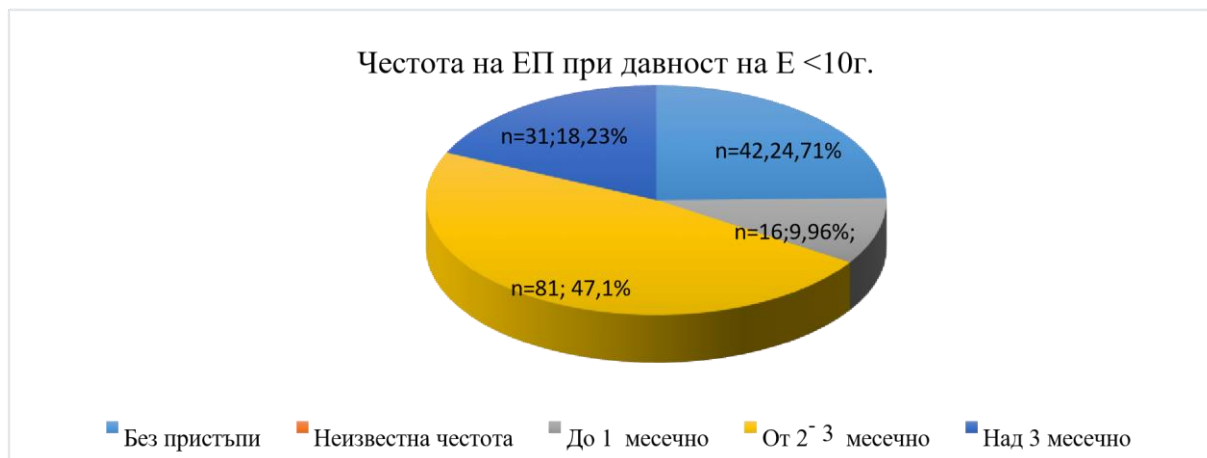
Фиг.6. Видове ЕП при пациенти с давност на Е <10 години.

При разпределението на видовете ЕП в групата с по-голяма давност на Е с най-голям дял са ДТКП (n=70; 55,12%), следвани от ФП с увреда на съзнанието (n=50; 39,4%). Броят на пациентите с ФП без увреда на съзнанието остава почти непроменен (n=15; 11,82%). Наблюдава се увеличаване на броя на пациентите с първично генерализирани пристъпи (n=25; 19,69%) (фиг.7).



Фиг.7. Видове ЕП при пациенти с давност на Е ≥10 години.

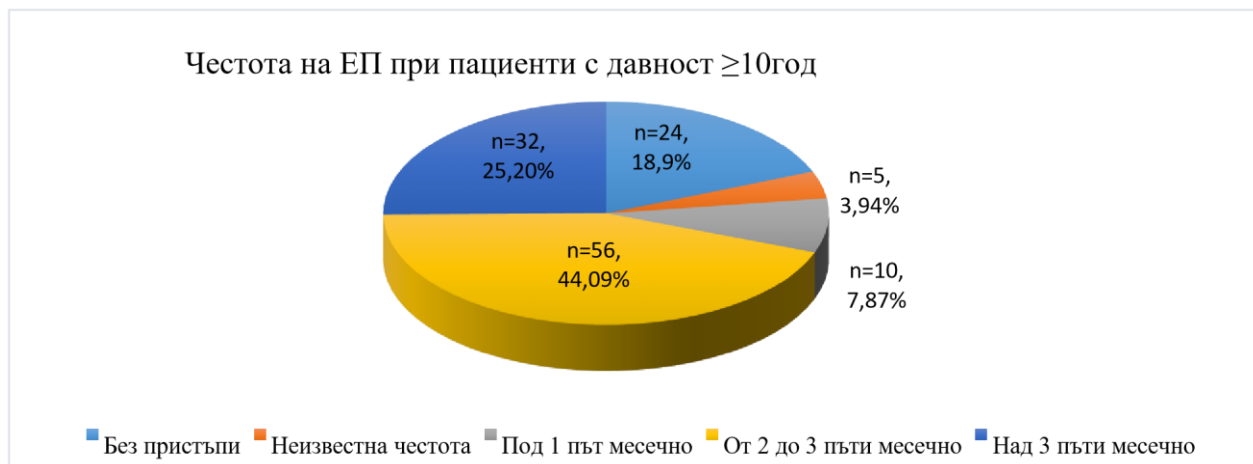
В групата с давност на Е < 10 г. най-много са пациентите с месечна честота 2-3 пристъпа - 81 (47,1%); без пристъпи са 42 (24,71%); 31 пациента (18,23%) имат повече от три пристъпа месечно и 16 (9,96%) имат до един пристъп месечно (фиг. 8).



Фиг.8. Честота на ЕП при пациенти с давност на Е < 10 години.

В групата с по-голяма давност на Е отново с най-голям дял са пациентите с честота на ЕП 2-3 пъти месечно (n=56; 44,09%), но се увеличава броя на тези с повече от три пристъпа месечно (n=32; 25,20%). Намалява броят на пациентите без пристъпи (n=24; 18,9%), участниците с честота по-малко от един пристъп месечно запазват броя си (n=10; 7,87%), наблюдават се и такива болни, които не могат да уточнят честотата на пристъпите (n=5; 3,94%) (фиг.9).

Разпределението пациентите спрямо месечната честота на ЕП е представено поотделно за двете групи пациенти (фиг. 9 и 10).



Фиг.9. Честота на ЕП при пациенти с давност на Е ≥ 10 години

В резултат на проведения Mann-Whitney тест, със статистическа значимост (ниво на достоверност 95%) можем да твърдим, че пациентите в напреднала възраст с давност на $E \geq 10$ год., са с по-голяма месечна честота на ЕП, отколкото пациентите в същата възрастова група с давност на заболяването под 10 год. При анализа на резултатите са премахнати случаите с неизвестна честотата на ЕП ($n=5$) (табл. 4 и 5).

	Давност	N- 292	Mean rank	Sum of Ranks
Месечна честота на ЕП	Пациенти с давност на $E \geq 10$ години	122	137,53	16779,00
	Пациенти с давност на $E < 10$ години	170	152,94	25999,00

Табл. 4. Месечна честота на ЕП при пациентите, разделени по давност на Е.

Статистика	Стойност
Mann-Whitney U	9276,000
Wilcoxon W	16779,000
Z	-1,644
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,100
Exact Sig. (2-tailed)	0,101
Exact Sig. (1-tailed)	0,050
Point Probability	0,001

Табл.5. Групова статистика на месечната честота на ЕП.

IV.2.4. Вид и брой на приемани АЕМ:

При изследваните пациенти преобладават тези, които са на монотерапия ($n=192$, 64,65%) предимно с нови АЕМ: класически АЕМ използват 44 болни (22,92%), а нови АЕМ - 148 (77,08%). Политерапия приемат 105 болни (35,35%) (табл. 6).

Пациенти	Мъже – 131			Жени – 166		
	x	SD	a÷ b	x	SD	a÷ b
Брой АЕМ	1,70	0,70	0-3	1,37	0,65	0-3
Монотерапия	85 31 54			107		
<i>Класически АЕМ</i>				13 94		
<i>Нови АЕМ</i>						
Политерапия	46			59		

Табл. 6. Вид и брой приемани АЕМ.

IV.2.5. Връзка между броя на АЕМ и честота на ЕП.

Честотата на ЕП се измерва в категории, поради което е използван Mann-Whitney тест. Не се установява статистически значима зависимост между честотата на ЕП и броя на приеманите АЕМ в миналото (табл. 7 и 8).

Месечна честота на пристъпите	Брой АЕМ в миналото	N=292	Mean rank	Sum of rank
	0-1 АЕМ	104	136,85	14232, 50
	>1 АЕМ	108	151,84	28545,50

Табл.7. Зависимост между броя на АЕМ и честотата на ЕП.

Статистика	Стойност
Mann- Whitney U	8772,500
Wilcoxin W	14232,500
Z	-1,553
Asymp. Sig (2-tailed)	0,120

Табл.8. Групова статистика за зависимост между броя на АЕМ и честотата на ЕП.

При изследване за връзка между честотата на ЕП и броя приемани в настоящия момент АЕМ, със статистическа значимост (с ниво на достоверност 95%) се установява наличието на положителна зависимост, т.е по-голямата честота на ЕП съответства на по- голям брой АЕМ (табл. 9 и 10).

Месечна честота на ЕП	Брой АЕМ настояща терапия	N= 292	Mean rank	Sum of rank
	0-1 АЕМ	109	133,79	14583,00
	>1 АЕМ	183	154,07	28195,00

Табл.9. Зависимост между броя приемани АЕМ в настоащия момент и ЕП.

Статистика	Стойност
Mann- Whitney U	8588,000
Wilcoxin W	14583,000
Z	-2,123
Asymp. Sig (2-tailed)	0,034

Табл.10. Групова статистика за зависимост между броя приемани АЕМ в настоащия момент и ЕП.

IV.2.6. Връзка между най честите придружаващи заболявания и наличието на ЕП.

Не се установи статистически значима зависимост при пациентите с МСБ и корова атрофия и

месечната четота на ЕП (табл. 11 и 12).

Статистика	Стойност
Mann- Whitney U	9487,000
Wilcoxin W	14947,000
Z	-0,447
Asymp. Sig (2-tailed)	0,655

Табл. 11. Групова статистика за зависимост между МСБ и корова атрофия и ЕП.

ЕП	Придружаващи заболявания	N= 292	Mean rank	Sum of rank
	Пациенти с МСБ и корова атрофия	104	143,72	14947,00
	Пациенти без МСБ и корова атрофия	188	148,04	27831,00

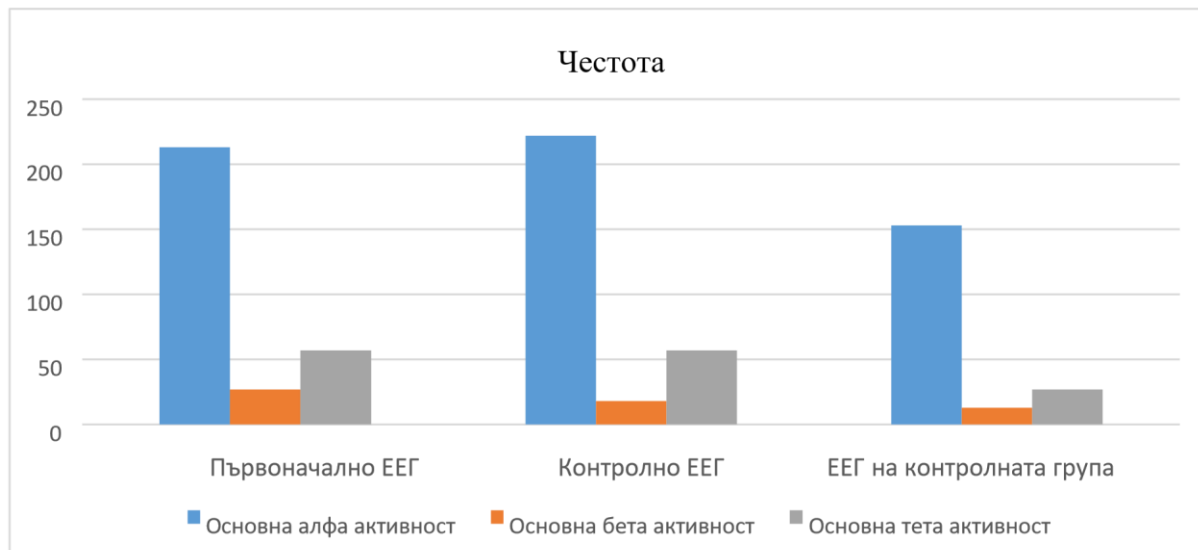
Табл.12. Зависимост между придружаващите заболявания и ЕП.

IV.3. Неврофизиологични изследвания:

IV.3.1. Основна активност

IV.3.1.1. Честота

В първоначалното проведеното ЕЕГ при изследваните пациенти с Е най-голям е броя на тези, при които преобладава основна алфа активност (n=213, 71,72%). Основна тета активност се наблюдава при 57 души (19,2%), а основна бета активност - при 27 пациента (9,10%). При проведеното контролно ЕЕГ три месеца след започване на АЕМ и титриране до адекватна дневна доза, основна алфа активност имат 222 пациенти (74,10%), с основна бета активност са 18 (6,07%), а с основна тета активност – 57 пациента (19,2%). От проведеното ЕЕГ на пациенти без Е (контролна група) (n=193) основна алфа активност се наблюдава при 153 (n=79,28%), основна бета активност се среща при 13 (6,74%), а тета активност- при 27 болни (13,98%).



Фиг. 10.

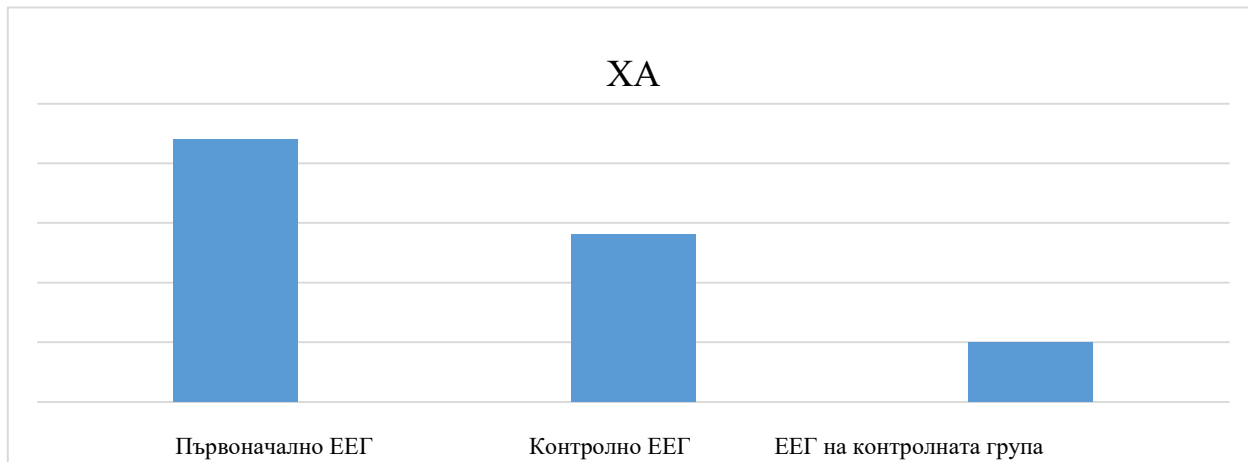
Делта активност не е наблюдавана при изследваните пациенти (фиг. 10).

IV.3.1.2. Организация

В първоначалното ЕЕГ основната активност е добре организирана при 245 от пациентите с Е (82,5%), при 52 (17,5%) е дезорганизирана. При повждане на контролно ЕЕГ организиран ритъм се отчита при 254 (85,53%), дезорганизиран - при 43 пациенти с Е (14,47%). В контролната група пациенти без Е, организиран ритъм се наблюдава при 188 (97,41%), а при 5 пациента (2,59%) основната активност е дезорганизирана.

IV.3.1.3. Наличие на хемисфериална асиметрия

В първоначално проведеното ЕЕГ хемисфериална асиметрия (ХА) се наблюдава при 22 пациента с Е (7,44%), при контролното ЕЕГ се установява при 14 пациента (4,72%). В контролната група ХА се наблюдава при 5 участника в изследването (1,69%) (фиг.11).

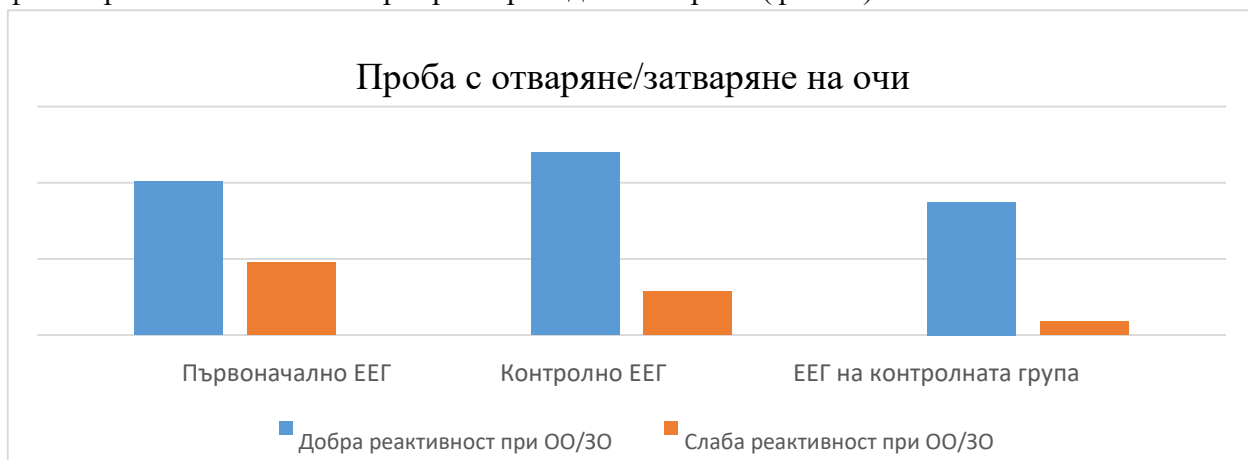


Фиг. 11. Наличие на хемисферална асиметрия

IV.3.2. Провокационни проби:

IV.3.2.1. Отваряне и затваряне на очите (ОО/ЗО).

При отчитане на провокационната проба с ОО/ЗО, която се провежда в началото и в края на изследването, в първоначално проведеното ЕЕГ при 202 пациенти с Е (68,01%) се наблюдава добра реактивност, а 95 пациента (31,99%) - слаба реактивност. В контролното ЕЕГ 240 болни (81,1%) са с добра реактивност при ОО/ЗО, а 57 (18,9%) – със слаба реактивност. В групата на здрави контроли 175 пациенти (90,50%) са с добра реактивност при ОО/ЗО, а 18 (9,5%) - са със слаба реактивност. При нито един от изследваните пациенти не се наблюдава фотопароксизмален отговор при проведената проба (фиг.12).



Фиг. 12. Провокационна проба с ОО/ЗО.

IV.3.2.2. Фотостимулация (ФС)

В първоначално проведеното ЕЕГ при 51 пациента (16,84%) се наблюдава ПО при ФС, а 246 пациента (83,16%) са без ПО. В контролното ЕЕГ при 27 пациента (9,43%) се установява ПО, а при 270 (90,57%) - липсва. В контролната група при нито един пациент не е наблюдаван ПО при ФС.

IV.3.2.3. Провокационна проба с ХВ

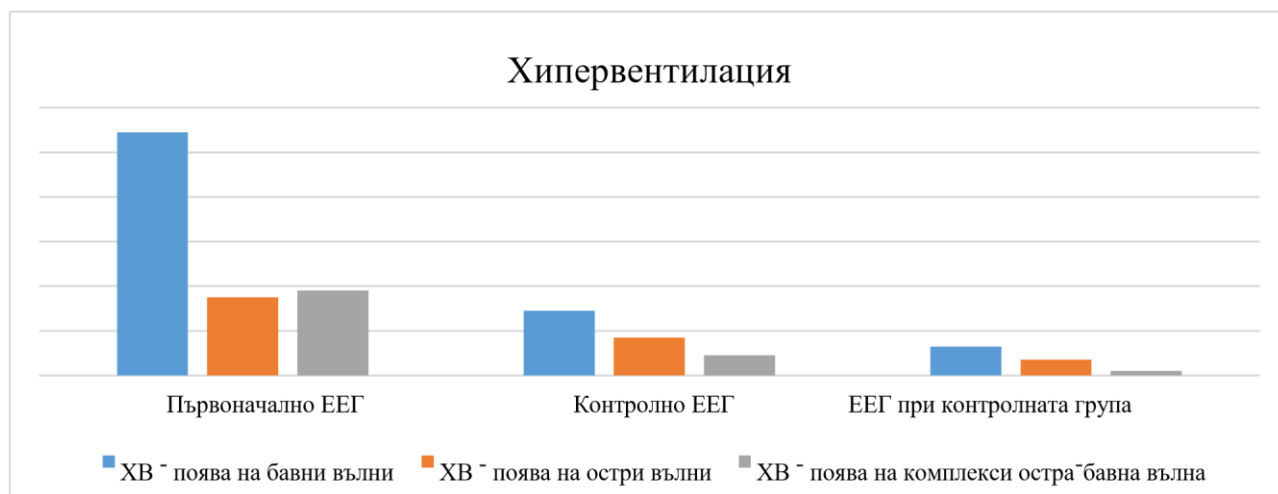
В първоначалното ЕЕГ при 85 пациента (28,62%) се наблюдава забавяне на основната активност, при 212 пациента (71,38%) основната активност не се променя. В контролното ЕЕГ забавяне на основната активност се установява при 70 болни (23,6%), при 227 (76,4%) - не се променя. В контролната група едва при 39 души (20,3%) се открива забавяне, останалите 154 (78,7%) са без промяна в основната активност (фиг. 13).



Фиг. 13: Хипервентилация.

В първоначално проведеното ЕЕГ при ХВ поява на изострени тета вълни се установява при 109 пациенти с Е (38,05%), поява на остри вълни - при 35 (11,8%), а поява на комплекси острабавна вълна – при 38 пациента (12,0%). В контролното ЕЕГ при ХВ поява на изострени тета вълни се открива при 29 (9,4%), поява на остри вълни - при 17 (5,2%), а поява на комплекси - при 9 болни (3,04%). В групата със здрави контроли при ХВ поява на изострени тета вълни

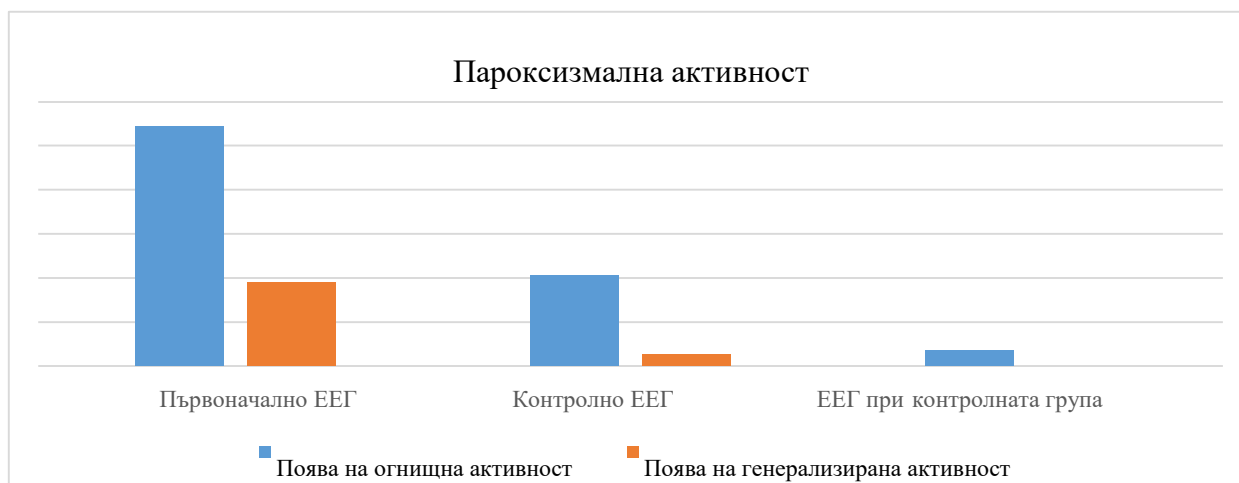
има при 13 пациента (4,38%), поява на остри вълни - при 7 (2,39%), а поява на комплекси – при 2 пациента (0,7%) (фиг.14).



Фиг. 14. Провокационна проба с ХВ - поява на абнормни промени

IV.3.2.4. Огнищна и генерализирана пароксизмална активност

При първоначалното ЕЕГ наличие на огнищна активност (ОА) се открива при 109 пациенти с Е (36,71%), а генерализирана пароксизмална активност (ГПА) - при 38 пациента (12,8%) с Е. При провеждане на контролното ЕЕГ при 41 пациента (13,5%) все още се наблюдава ОА, при 5 пациента (1,7%) персистира ГПА. В контролната група при 7 пациента (3,63%) се наблюдава ОА, не се наблюдава ГПА (фиг. 15).



Фиг. 15. Наличие в ЕЕГ на огнищна и генерализирана пароксизмална активност.

IV.3.2.5. Дифузни промени

В първоначалното ЕЕГ при 32 пациенти (10,8%) с Е се установява нормална ЕЕГ активност, при 213 (71,72%) - наличие на леки дифузни промени (ЛДП), а при 52 (17,48%) - умерени дифузни промени (УДП). В контролното ЕЕГ при 32 пациента (10,11%) с Е се открива нормална ЕЕГ активност, при 222 (74,75%) - ЛДП, а при 43 (15,14%) - УДП. В контролната група пациенти при 153 (79,30%) се наблюдава нормална ЕЕГ активност, 35 (18,14%) са с ЛДП, 5 (2,56%) – с УДП.

IV.3.2.6. Видео- ЕЕГ при пациенти с Е и при контролната група пациенти

При провеждане на видео- ЕЕГ изследване при 10 пациенти с Е (43,4%) се установяват ЛДП, при 9 пациента (39,5%) - УДП, при 4 (17,3%) - нормална ЕЕГ активност, при 8 (34,5%) - ОА, а при 3 (13%) - ГПА. В контролната група се установява само нормална ЕЕГ активност (таб. 13). По време на провеждане на видео- ЕЕГ при двама пациенти с новодиагностицирана Е и при двама с поставена диагноза са наблюдавани ФП с увреда на съзнанието с клинична изява (табл.13).

Пациенти	Норма	ЛДП*	УДП*	ОА*	ГПА*
Пациенти с Е	4	10	9	8	3
Контролна група	4	0	0	0	0

Табл.13. Видео ЕЕГ активност: ЛДП*- леки дифузни промени, УДП*- умерени дифузни промени, ОА*- огнищна активност, ГПА*- генерализирана пароксизмална активност.

IV.3.2.7. Връзка между давността на Е и резултата от ЕЕГ

При изследване на връзката между давността на заболяването и резултатите от ЕЕГ-изследванията, пациентите с Е с давност на заболяването ≥ 10 г. са със статистически значимо по-лоши резултати в контролното ЕЕГ (ниво на достоверност над 95%), в сравнение с тези, с давност на заболяването < 10 години. (табл. 14 и 15).

	Давност на Е	Брой пациенти	Mean Rank	Sum of Ranks
Първоначално ЕЕГ	≥ 10 години	127	143,35	18205,50
	< 10 години	170	153,22	26047,50
Контролно ЕЕГ	≥ 10 години	127	126,98	16126,00
	< 10 години	170	165,45	28127,00

Табл.14. Връзка между давност на Е и резултатите от ЕЕГ- първоначално и контролно.

Статистика	Първоначално ЕЕГ	Контролно ЕЕГ
Mann-Whitney U	10077,500	7998,000
Wilcoxon W	18205,500	16126,000
Z	-1,026	-4,218
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,305	0,000

Табл.15. Групова статистика: връзка между давност на Е и резултатите от ЕЕГ - първоначално и контролно.

IV.3.2.8. Връзка между броя приемани АЕМ към в миналото и към настоящия момент и контролно ЕЕГ.

IV.3.2.8.1. Връзка между броя приемани АЕМ към в миналото и контролно ЕЕГ. Не установихме статитическа зависимост, изследвайки за връзка между броя приемани АЕМ в миналото и резултата от контролното ЕЕГ (табл. 16 и 17).

Минала терапия-брой АЕМ	Контролно ЕЕГ	N= 297	Mean rank	Sum of rank
	Норма, ЛДП	200	145,75	29149,50
	УДП, ОА или ГПА	97	155,71	15103,50

Табл.16. Зависимост между броя приемани АЕМ в миналото и ЕЕГ.

Статистика	Стойност
Mann-Whitney U	9049,500
Wilcoxin W	29149,500
Z	-0,974
Asymp. Sig (2-tailed)	0,330

Табл.17. Групова статистика за зависимост между броя приемани АЕМ в миналото и ЕЕГ.

IV.3.2.8.2. Връзка между броя приемани АЕМ в настоящия момент и контролно ЕЕГ

При изследване на връзка между резултата от контролното ЕЕГ и броя на приеманите АЕМ, със статистическа значимост (с ниво на достоверност над 99%) се установява, че пациентите, които имат нормална ЕЕГ или ЛДП, приемат по-малко АЕМ от пациентите с УДП, ОА или ГПА (табл. 18 и 19).

Настояща терапия-брой АЕМ	Контролно ЕЕГ	N= 297	Mean rank	Sum of rank
	Норма, ЛДП	200	140,52	28103,50
	УДП, ОА или ГПА	97	166,49	16149,50

Табл. 18. Зависимост между АЕМ в настоящия момент и резултата от контролно ЕЕГ.

Статистика	Стойност
Mann-Whitney U	8003,000
Wilcoxin W	28103,500
Z	-2,823
Asymp. Sig (2-tailed)	0,005

Табл. 19. Групова статистика за зависимост между АЕМ в настоящия момент и резултата от контролно ЕЕГ.

IV.3.2.9. Връзка между вида на АЕМ и основната активност в ЕЕГ

Не се установява статистическа значимост при изследваните пациенти с Е за наличие на връзка между основната активност и вида на АЕМ (табл. 20 и 21).

Основна активност	Вид АЕМ	N= 297	Mean Rank	Sum of Ranks
Алфа/Бета активност	Класически или комбинация от класически и нови АЕМ	151	148,46	22417,00
	Нови АЕМ	146	149,56	21836,00
Бета/ Тета активност	Класически или комбинация от класически и нови АЕМ	151	151,70	30795,00
	Нови АЕМ	146	143,17	13458,00

Табл.20 Връзка между основната активност в ЕЕГ и вида на АЕМ.

Статистика	Стойност на статистиката за алфа/бета активност	Стойност на статистиката за бета/тета активност
Mann-Whitney U	10941,000	8993,000
Wilcoxon W	22417,000	13458,000
Z	-0,145	-1,045
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,884	0,296

Табл. 21. Групова статистика на връзката между основната активност и вида на АЕМ.

IV.3.2.9.1. Връзка между организацията на основната активност, наличието на ХА и АЕМ.

Не се установява статистически значима разлика както в наличието на ХА, така и в организацията на основната активност, между пациентите, приемащи класическа или комбинирана АЕТ и тези, които приемат нови АЕМ (табл. 22, 23, 24, 25 и 26).

Основна активност	АЕМ	N= 297	Mean	SD	Std. error mean
Организация на ритъма	Класически или комбинация нови и класически АЕМ	151	0,87	0,340	0,028
	Нови АЕМ	146	0,82	0,384	0,032
ХА	Класически или комбинация нови и класически АЕМ	151	0,05	0,211	0,017
	Нови АЕМ	146	0,05	0,214	0,018

Табл.22. Връзка между организация на основния ритъм и ХА с вида на АЕМ.

		Тест на Левин		Student's t- test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err differ.	Долна граница	Горна граница
Организация на основната активност	Еднакви вариации	3,261	0,072	-0,881	295	0,379	-0,040	0,045	-0,129	0,049

Табл.23. Сравнение между организацията на основната активност при пациенти на класически АЕМ и пациенти на нови АЕМ или в комбинация- Independent simple test.

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err differ.	Долна граница	Горна граница
Организация на основната активност	Еднакви вариации	4,755	0,30	1,085	295	0,279	0,046	0,042	-0,037	0,128

Табл.24. Сравнение между организация на основната активност на пациенти на нови АЕМ в момента и пациенти на класически АЕМ или в комбинация- Independent simple test.

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err. differ.	Долна граница	Горна граница
ХА	Еднакъв резултат	0,017	0,89 8	- 0,064	295	0,949	-0,002	0,025	-0,050	0,047

Табл.25. Сравнение между средните стойности на нивата на ХА при пациенти на нови АЕМ и пациенти на класически АЕМ или в комбинация- Independent simple test.

		Тест на Левин		t –test					95% ниво на достоверност	
		F	Sig.	t	Df	Sig. (2tail.)	MD	Std. err. differ.	ниско	Високо
ХА	Еднакъв резултат	3,368	0,067	-0,922	295	0,357	-0,024	0,026	-0,077	0,28

Табл.26. Сравнение между средните стойности на нивата на ХА при пациенти на класически АЕМ и пациенти на нови АЕМ или в комбинация- Independent simple test.

IV.3.2.9.2. Връзка между вида на АЕМ и реактивността при провеждане на провокационните проби.

Не се установява статистически значима разлика в резултатите от провокационните проби (ОО/ЗО) при пациентите с Е в двете изследвани групи (табл. 27, 28 и 29).

Провокационни проби	АЕМ	N= 297	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Проба ОО/ЗО Слаба/ добра реактивност	Класически или комбинация от нови и класически АЕМ	151	0,78	0,415	0,034
	Нови АЕМ	146	0,84	0,366	0,030

Табл.27. Връзка между вида на АЕМ и ОО/ЗО.

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	T	df	Sig. (2tail.)	MD	Std. error dfference	Долна граница	Горна граница
ОО/ЗО	Различни вариации	7,352	0,007	-1,343	292,537	0,179	-0,061	0,045	-0,150	0,330

Табл.28. Връзка между ОО/ЗО и класически или в комбинация АЕМ- Independent simple test.

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. error dfference	Долна Граница	Горна граница
ОО/ЗО	Еднакви вариации	0,644	0,423	0,406	295	0,685	0,020	0,049	-0,076	0,116

Табл.29. Връзка между ОО/ЗО и нови АЕМ- Independent simple test.

Същият резултат се получава и за провокационните проби ХВ и ФС (табл. 30, 31, 32, 33 и 34).

Провокационни проби	АЕМ	N=297	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ХВ	Класически или комбинация от нови и класически АЕМ	151	0,74	0,439	0,036
	Нови АЕМ	146	0,80	0,400	0,033
ФС	Класически или комбинация от нови и класически АЕМ	151	0,91	0,291	0,024
	Нови АЕМ	146	0,92	0,276	0,023

Табл.30. Връзка между ХВ и ФС и вида на АЕМ

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err. Differ.	Долна граница	Горна Граница
ФС	Еднакви вариации	0,410	0,523	-0,320	295	0,749	-0,011	0,033	-0,075	0,054

Табл.31. Връзка между ФС и класически или в комбинация АЕМ- Independent simple test.

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err. Differ.	Долна граница	Горна граница
ФС	Еднакви вариации	0,041	0,840	-0,101	295	0,920	-0,004	0,035	-0,073	0,066

Табл.32. Връзка между ФС и нови АЕМ- Independent simple test.

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. error dfference	Долна граница	Горна граница
ХВ	Различни вариации	6,046	0,015	-1,224	293,99	0,222	-0,060	0,049	-0,156	0,036

Табл.33. Връзка между ХВ и класически или в комбинация АЕМ- Independent simple test.

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. error dfference	ниско	Високо
XB	Различни вариации	13,105	0,000	1,831	160,121	0,069	0,101	0,055	-0,008	0,210

Табл.34. Връзка между XB и нови АЕМ- Independent simple test.

IV.3.2.9.3. Връзка между наличието на огнищна или генерализирана пароксизмална активност и вида на АЕМ.

Не се установява статистически значима разлика в наличието на ОА или ГПА между групите пациенти, лекувани с класически или комбинация нови и класически АЕМ и тези , които са лекувани само с нови АЕМ (табл. 35 и 36).

	АЕМ	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ОА или ГПА	Класически или комбинация нови и класически АЕМ	151	149,14	22520,00
	Нови АЕМ	146	148,86	21733,00

Табл.35. Връзка между наличието на огнищна или генерализирана пароксизмална активност и вида на АЕМ.

Статистика	Стойност
Mann-Whitney U	11002,000
Wilcoxon W	21733,000
Z	-0,045
Asymp. Sig.(2-tailed)	0,964

Табл.36. Групова статистика за връзка между наличието на ОА или ГПА и вида на АЕМ.

IV.3.2.10. Връзка между най-честите придружаващи заболявания и контролното ЕЕГ.

Най-честите придружаващи заболявания в нашата група пациенти са МСБ и наличието на корова атрофия. Не се установи статистическа значимост при изследване за зависимост между наличието на МСБ и корова атрофия при пациенти с Е и резултата от контролното ЕЕГ (табл. 37 и 38).

	Придружаващи заболявания	N= 297	Mean rank	Sum of rank
Контролно ЕЕГ	Пациенти с МСБ и корова атрофия	105	152,83	16047,00
	Пациенти без МСБ и корова атрофия	192	146,91	28206,00

Табл. 37. Зависимост между придружаващите заболявания и резултатите от контролното ЕЕГ.

Статистика	Стойност
Mann- Whitney U	9678,000
Wilcoxin W	28206,000
Z	-0,699
Asymp. Sig (2-tailed)	0,484

Табл.38. Групова статистика за аависимост между придружаващите заболявания и резултатите от контролното ЕЕГ.

IV.3.2.11. Връзка между резултата от контролното ЕЕГ и наличието на ЕП.

При потърсената зависимост между резултата от ЕЕГ и наличието на ЕП се установява с пониско ниво на достоверност (90%), че пациентите с нормална ЕЕГ и ЛДП са с по-ниска честота на ЕП в сравнение с тези с по-изразени нарушения в ЕЕГ (УДП, ОА или ГПА). (табл.39 и 40).

ЕП	Контролно ЕЕГ	N= 292	Mean rank	Sum of rank
	Норма, ЛДП	198	151,31	29959,50
	УДП, ОА или ГПА	94	136,37	12818,50

Табл. 39. Зависимост между резултата от ЕЕГ и наличието на ЕП.

Статистика	Стойност
Mann- Whitney U	8353,000
Wilcoxin W	12818,000
Z	-1,511
Asymp. Sig (2-tailed)	0,131

Табл.40. Групова статистика за зависимост между резултата от ЕЕГ и честотата на ЕП.

IV.4. Невропсихологични изследвания

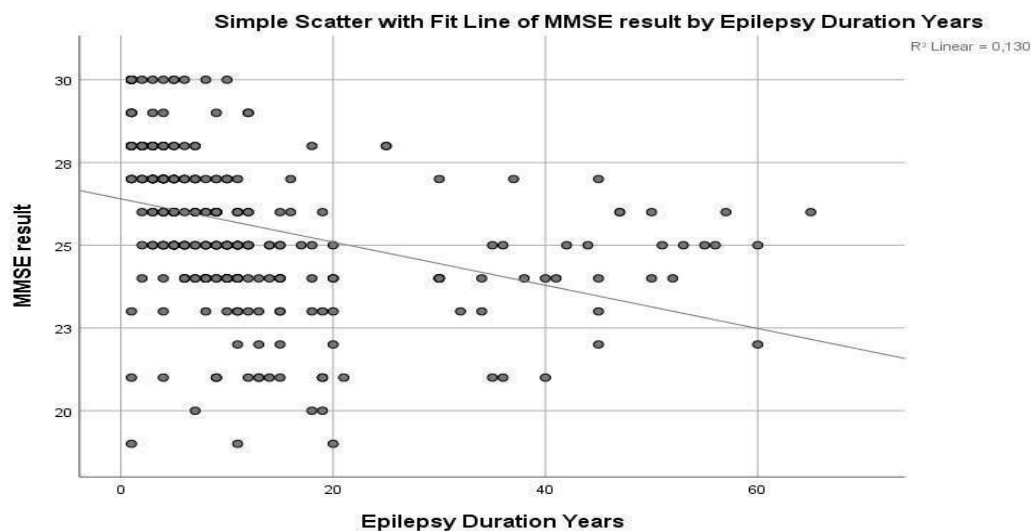
IV.4.1. Изследване на зависимост между възраст, давност на епилепсията и MMSE
MMSE е провеждан при всички пациенти като скринингов инструмент. При проведения корелационен анализ се установява статистически значима обратна зависимост между

давността на Е и резултата от MMSE (корелацията е -0,359, p-value = 0.000), както и между възрастта и резултата от MMSE (корелацията е -0,109, p-value = 0.030) (табл.41).

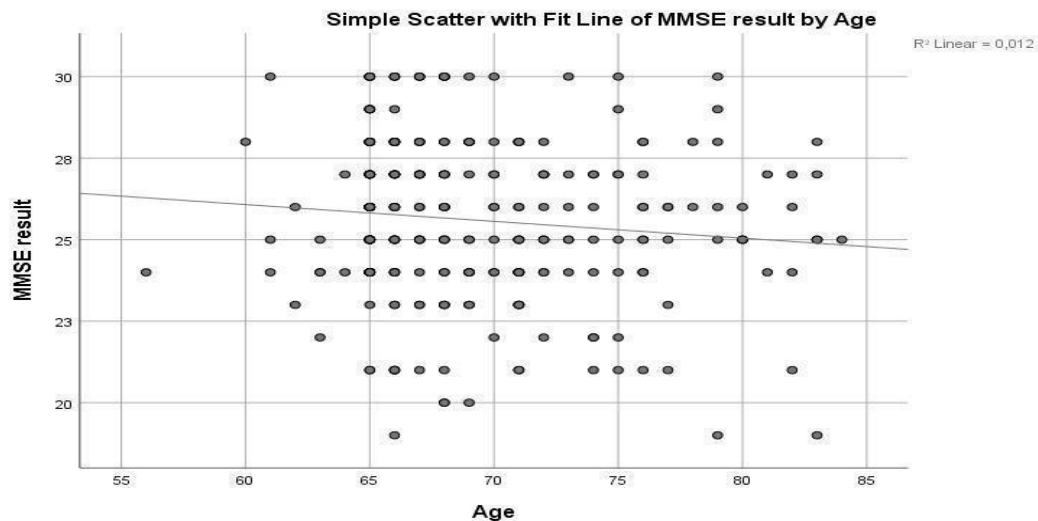
		Давност на Е	MMSE резултат	Възраст
Давност на Е	Pearson Correlation	1	-0,359**	-0,075
	Sig. (1-tailed)		0,000	0,100
	N	297	297	297
MMSE резултат	Pearson Correlation	-0,359**	1	-0,109*
	Sig. (1-tailed)	0,000		0,030
	N	297	297	297
Възраст	Pearson Correlation	-0,075	-0,109*	1
	Sig. (1-tailed)	0,100	0,030	
	N	297	297	297

Табл. 41. Зависимост между възраст, давност на Е и MMSE. ** Корелацията е значима при стойност 0.01 (1-tailed). * Корелацията е значима при стойност 0.05 (1-tailed).

Представените резултати графично изглеждат по следния начин (фиг.16 и 17):



Фиг.16. Зависимост между давност на Е и MMSE.



Фиг. 17. Зависимост между възраст на пациента и MMSE.

За да се избегне наслагването на фактора възраст върху давността на Е и върху резултата от MMSE, се използва метода на частична корелация (табл. 42).

			Давност на Е	MMSE
Възраст	Давност на Е	Correlation	1,000	-0,370
		Significance (1tailed)		0,000
		N	0	297
	MMSE	Correlation	-0,370	1,000
		Significance (1tailed)	0,000	
		N	297	0

Табл. 42. Влияние на давността на Е върху резултата от MMSE.

От представените резултати можем да заключим, че след изключване влиянието на фактора възраст, все още се установява статистически значима обратна зависимост между давността на Е и резултата от MMSE (корелацията е -0,370, p-value = 0.000) (табл. 42).

След изследване на зависимостта между давността на Е и резултатите от MMSE, със статистическа значимост (ниво на достоверност 95%) можем да твърдим, че пациентите с

давност на заболяването ≥ 10 год. се представят средно по-лошо на MMSE, отколкото пациентите с давност на заболяването < 10 год. (табл.43 и 44).

	Давност	N- брой	Mean	SD	Std. Error Mean
MMSE резултат	Давност на E ≥ 10 години	127	24,25	2,027	0,184
	Давност на E < 10 години	170	26,59	2,131	0,163

Табл.43. Зависимост между давност на E и MMSE резултат.

		Тест на Левин		t-test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std.err. differ.	Долна граница	Горна граница
MMSE	Еднакви вариации	0,965	0,327	-9,652	295	0,000	-2,328	0,244	-2,808	-1,849

Табл.44. Зависимост между давност на E и MMSE резултат - Independent simple test.

IV.4.2. Зависимост между резултатите от невропсихологичните тестове и наличието на ЕП. Със статистическа значимост (ниво на достоверност 95%) можем да твърдим, че пациентите в напреднала възраст с Е без пристъпи получават средно по-висока оценка на MMSE, Stroop test и Тест с 10 думи на Лурия, в сравнение с пациентите от същата група с ЕП (табл. 45, 46 и 47). При провеждане теста за вербална флуидност не се установява статистически значима разлика между резултатите на пациентите с ЕП и групата без ЕП.

	Пациенти с Е	N-123	Mean	SD	Std. error mean
MMSE	Без пристъпи	38	25,50	2,984	0,484
	С пристъпи	85	23,66	3,810	0,413

Табл.45. Зависимост между наличието на ЕП и MMSE резултат.

	Пациенти с Е	N-123	Mean Rank	Sum of ranks
Тест "10 думи по Лурия"	Без пристъпи	38	70,14	2665,50
	С пристъпи	85	58,36	4960,50
	Без пристъпи	38	73,33	2786,50
Stroop test	С пристъпи	85	56,94	4869,50

Табл. 46. Зависимост между наличието на Stroop test, тест с 10 думи на Лурия и ЕП

Статистика	Стойност на статистиката за теста на Лурия	Стойност на статистиката зStroop test
Mann- Whitney U	1305,500	1184,500
Wilcoxn W	4960,500	4839,500
Z	-1,801	-2,708
Asymp. Sig. (2- tailed)	0,072	0,007

Табл. 47. Групова статистика за наличието на зависимост между на Stroop test, тест с 10 думи на Лурия и ЕП.

IV.4.3. Зависимост между резултатите от невропсихологичните тестове и давността на

Е. След анализа на резултатите от провеждането на MMSE и Теста за вербална флуидност можем да твърдим с ниво на висока достоверност (99%), че пациенти с давност на Е<10 години, са със статистически значимо по-добри резултати и на двата теста, в сравнение с пациентите с давност на заболяването ≥ 10 години (табл. 48).

Тестове	Давност	N-123	Mean	SD	Std. error mean
Тест за вербална флуидност	Давност на Е<10 години	63	30,44	4,253	0,536
	Давността Е ≥ 10 години	60	24,65	5,526	0,713
MMSE	Давност на Е<10 години	63	25,97	2,314	0,292
	Давност на Е ≥ 10 години	60	22,40	3,937	0,508

Табл. 48. Зависимост между давността на Е и резултатите от MMSE и Теста за вербална флуидност.

За да се изключи влиянието на възрастта върху резултатите от проведените тестове, е проведен допълнително корелационен анализ (табл. 49).

		MMSE N=123	Тест за вербална флуидност N=123	Възраст N=123
MMSE	Pearson correlation	1	0,689	-0,60
	Sig. (1-tailed)		0,000	0,254
	Pearson correlation	0,689	1	-0,021

Тест за вербална флуидност	Sig. (1-tailed)	0,000		0,410
Възраст	Pearson correlation	-0,060	-0,021	1
	Sig. (1-tailed)	0,254	0,410	

Табл. 49. Зависимост между резултати от теста за вербална флуидност, MMSE теста и възрастта на пациентите.

Същата зависимост се установява и при провеждане теста на Лурия и на Stroop теста (табл. 50 и 51).

	Давност	N- 123	Mean Rank	Sum of Ranks
Stroop теста	Давност на Е <10 години	63	72,90	4593,00
	Давност на Е ≥ 10 години	60	50,55	3033,00
Теста на Лурия	Давност на Е <10 години	63	49,50	2700,00
	Давност на Е ≥ 10 години	60	87,00	5487,00

Табл. 50. Зависимост между Stroop теста, теста на Лурия и давност на Е.

Статистика	Rank за Stroop test	Rank за теста на Лурия
Mann- Whitney U	1203,000	870,000
Wilcoxin W	303,000	2700,000
Z	-3,995	-5,487
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,000	0,000

Табл. 51. Групова статистика за зависимост между давност на Е, Stroop теста и теста на Лурия.

IV.4.4. Зависимост между резултатите от невропсихологичните тестове и ЕЕГ. При анализ на резултатите от MMSE и първоначално проведеното ЕЕГ при всички пациенти установяваме със статистическа значимост (ниво на достоверност 95%), че пациентите с УДП, ОА или ГПА в ЕЕГ, са със средно по-слаба оценка в сравнение с тези с нормална ЕЕГ или ЛДП (табл. 52 и 53).

	Първоначално ЕЕГ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MMSE	Нормална ЕЕГ или ЛДП	109	25,92	2,241	0,215
	УДП, ОА или ГПА	188	25,40	2,431	0,177

Табл. 52. Зависимост между резултатите от първоначалното ЕЕГ и MMSE теста.

		Тест на Левин		t-test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err. Differ.	Долна граница	Горна граница
MMSE	Еднакви вариации резултат	0,583	0,446	1,804	295	0,072	0,513	0,285	-0,047	1,073

Табл. 53. Зависимост между резултатите от първоначалното ЕЕГ и MMSE теста- Independent simple test.

Същата зависимост установяваме и при анализ на резултатите от контролното ЕЕГ (табл. 54 и 55).

	Контролно ЕЕГ	N-297	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MMSE резултат	Нормална ЕЕГ или ЛДП	200	26,06	2,327	0,165
	УДП, ОА или ГПА	97	24,63	2,176	0,221

Табл.54. Зависимост между резултатите от контролното ЕЕГ и MMSE теста.

		Тест на Левин		t-test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	T	Df	Sig. (2tail.)	MD	Std. error Dfference	Долна граница	Горна граница
MMSE	Еднакъв резултат	1,078	0,30	5,076	295	0,000	1,413	0,282	0,876	1,986

Табл.55. Зависимост между резултатите от контролното ЕЕГ и MMSE теста- Independent simple test.

При анализ на резултатите от теста на Лурия и Stroop Test и първоначално проведеното ЕЕГ при всички пациенти установяваме със статистическа значимост (ниво на достоверност 95%) същата зависимост, както при провеждането на MMSE., че пациентите с УДП, ОА или ГПА в ЕЕГ, са със средно по-слаба оценка в сравнение с тези с нормална ЕЕГ или ЛДП (табл. 56 и 57).

	Първоначално ЕЕГ	N=123	Mean	Sum of ranks
Тест “10 думи по Лурия“	Нормална ЕЕГ или ЛДП	69	66,52	4590,00
	УДП, ОА или ГПА	54	56,22	3036,00

Табл.56. Зависимост между резултатите от ЕЕГ и теста на Лурия.

Статистика	Стойност
Mann- Whitney U	1551,000
Wilcoxin W	3036,000
Z	-1,691
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,091

Табл.57. Групова статистика за зависимост между резултатите от ЕЕГ и теста на Лурия.

Не се установява статистически значима разлика между групите пациенти с нормална ЕЕГ или ЛДП, в сравнение с групата пациенти с УДП, ОА или ГПА при провеждане на теста за вербална флуидност и Stroop тест (табл. 58 и 59):

	Пациенти с Е	N= 123	Mean	Sum of ranks
Stroop тест	Нормална ЕЕГ или с ЛДП	69	64,43	4446,00
	УДП, ОА или ГПА	54	58,89	3180,00

Табл.58. Зависимост между резултатите от ЕЕГ и Stroop test.

Статистика	Стойност
Mann- Whitney U	1695,000
Wilcoxin W	3180,000
Z	-0,984
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,325

Табл.59. Групова статистика за зависимост между резултатите от ЕЕГ и Stroop test.

IV.4.5. Зависимост между резултатите от невропсихологичните тестове и вида и броя на приеманите АЕМ.

При изследване на зависимостта между броя на АЕМ и резултатите от проведените невропсихологични тестове, не се установява статистически значима разлика между резултатите на пациентите с монотерапия и тези с политерапия (табл. 60, 61, 62 и 63).

Stroop тест	Брой АЕМ	Пациенти	Mean	Sum of ranks
	Монотерапия	70	60,95	4266,50
Тест „10 думи по Лурия“	Политерапия	53	63,39	3359,50
	Монотерапия	70	65,46	4582,50
	Политерапия	53	57,42	3043,50

Табл.60. Зависимост между броя на АЕМ и резултатите от теста на Лурия и Stroop теста.

Статистика	Стойност на статистиката за Stroop тест	Стойност на статистиката за теста на Лурия
Mann- Whitney U	1781,500	1612,500
Wilcoxin W	4266,500	3043,500
Z	-0,431	-1,317
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,666	0,188

Табл. 61. Групова статистика за зависимост между броя на АЕМ и резултатите от теста на Лурия и Stroop. теста.

	Брой АЕМ	Пациенти	Mean	SD	Std. error mean
Тест за вербална флуидност	Монотерапия	69	27,61	6,143	0,740
	Политерапия	54	27,63	5,119	0,697
MMSE	Монотерапия	69	24,26	4,327	0,521
	Политерапия	54	24,19	2,621	0,357

Табл. 62. Зависимост между броя на АЕМ и резултатите от теста за вербална флуидност и MMSE.

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	T	df	Sig. (2tail.)	MD	Std.err. Differ	Долна граница	Горна граница
Тест за вербална флуидност	Еднакви вариации	0,927	0,338	0,20	121	0,984	0,021	1,039	-2,036	2,077
MMSE	Различен резултат	4,299	0,040	-0,120	114,436	0,905	0,076	0,631	-1,326	1,175

Табл. 63. Зависимост между броя на АЕМ и резултатите от теста за вербална флуидност и MMSE- Independent simple test.

Потърсихме връзка между резултатите от невропсихологичните тестове и вида АЕМ (класически и нови). Установи се статистическа значима разлика (ниво на достоверност 95%), в резултатите на теста за вербална флуидност и MMSE между двете групи пациенти като пациентите, лекувани в момента само с нови АЕМ, се справят статистически значимо по-добре, в сравнение с тези, лекувани само с класически АЕМ (табл. 64, 65 и 66).

MMSE	АЕМ		Брой пациенти	Mean	Std. deviation	Std. error mean
	Класически АЕМ	Нови АЕМ				
Тест за вербална флуидност	Класически АЕМ		42	23,50	4,581	0,707
	Нови АЕМ		50	24,72	3,156	0,446

Табл. 64. Зависимост между вида на АЕМ и резултатите от MMSE и теста за вербална флуидност.

		Тест на Левин		t-test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err Dffer.	Долна граница	Горна граница
MMSE	Еднакви вариации	1,065	0,303	1,053	295	0,293	0,290	0,275	-0,252	0,832

Табл. 65. Зависимост между класически или комбинирани АЕМ и резултатите от MMSE - Independent simple test.

		Тест на Левин		t-test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err Dffer.	Долна граница	Горна граница
MMSE	Еднакви вариации	0,391	0,532	-1,069	295	0,287	-0,316	0,296	-0,898	0,266

Табл. 66. Зависимост между нови АЕМ и резултатите от MMSE - Independent simple test.

При анализ на резултатите от теста на Лурия и Stroop теста, не се установява статистическа значима разлика между пациентите, лекувани в момента само с нови АЕМ, в сравнение с тези, лекувани само с класически АЕМ (табл. 67 и 68).

	АЕМ	N= 92	MeanRank	Sum of ranks

Тест „10 думи по Лурия“	Класически АЕМ	42	47,00	1974,00
	Нови АЕМ	50	46,08	2304,00
Stroop тест	Класически АЕМ	42	43,76	1838,00
	Нови АЕМ	50	48,80	2440,00

Табл.67. Зависимост между вида на АЕМ и резултатите на Лурия и Stroop теста.

Групова вариабилност	Rank за Stroop тест	Rank за теста на Лурия
Mann- Whitney U	935,000	1029,000
Wilcoxin W	1838,000	2304,000
Z	-1,015	-0,175
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,310	0,861

Табл.68. Групова вариабилност: зависимост между вида на АЕМ и резултатите на Лурия и Stroop теста.

IV.4.6. Зависимост между резултатите от невропсихологичните тестове и вида на ЕП.

При анализ на връзката между резултатите от невропсихологичните тестове и вида на ЕП, установяваме със статистическа значимост (ниво на достоверност 95%), че пациентите с ДТКП се справят по-лошо от пациентите с ФП, единствено с теста на Лурия. Не се открива статистически значима разлика в резултатите на двете групи със Stroop test (табл. 69 и 70), както и с MMSE и теста за вербална флуидност (табл.71 и 72).

	ЕП	N=120	Mean rank	Sum of ranks
Тест „10 думи по Лурия“	ФП	54	66,09	3569,00
	ДТКП	66	55,92	3691,00
Stroop test	ФП	54	60,43	3263,00
	ДТКП	66	60,56	3997,00

Табл. 69. Зависимост между резултатите от теста на Лурия или Stroop test и вида на ЕП

Статистика	Стойност на статистиката за Stroop test	Стойност на статистиката за теста на Лурия
Mann- Whitney U	1778,000	1480,000
Wilcoxin W	3263,000	3691,000
Z	-0,024	-1,688

Asymp. Sig. (2-tailed)	0,981	0,091
------------------------	-------	-------

Табл. 70. Групова статистика зависимост между резултатите от теста на Лурия или Stroop test и вида на Е.

	ЕП	N=120	Mean	SD	St.error mean
MMSE	ФП	54	24,35	3,763	0,512
	ДТКП	66	24,05	3,665	0,451
Тест за вербална флуидност	ФП	54	28,19	6,390	0,870
	ДТКП	66	26,92	4,925	0,606

Табл. 71. Зависимост между резултатите от MMSE и теста за вербална флуидност вида на Е.

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2tail.)	MD	Std. err Dffer.	Долна граница	Горна граница
MMSE	Еднакви вариации	0,426	0,515	0,450	118	0,653	0,306	0,681	-1,041	1,654
Тест за вербална флуидност	Еднакви вариации	3,997	0,048	1,220	118	0,225	1,261	1,033	-0,785	3,307

Табл. 72. Зависимост между резултатите от MMSE и теста за вербална флуидност вида на Е- Independent simple test.

IV.4.7. Сравнение между резултатите от невропсихологичните тестове на групата пациенти с Е в напреднала възраст и контролната група пациенти без Е в същата възрастова група.

Не се установява статистически значима разлика между резултатите от MMSE и теста за вербална флуидност в двете групи пациенти (табл. 73 и 74).

	Пациенти	N	Mean	SD	Std. error mean
MMSE	Пациенти с Е	123	24,23	3,664	0,330
	Контролна група	78	24,27	4,882	0,553
Тест за вербална флуидност	Пациенти с Е	123	27,62	5,694	0,513
	Контролна група	78	27,73	8,521	0,965

Табл.73. Резултати от MMSE и теста за вербална флуидност при пациенти с Е и контролната група.

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2tail.)	MD	Std. err Dffer.	Долна граница	Горна граница
MMSE	Еднакви вариации	5,024	0,026	0,069	199	0,945	0,042	0,681	-1,151	1,234
Тест за вербална флуидност	Еднакви вариации	12,831	0,000	0,113	199	0,910	1,113	1,033	-1,864	2,090

Табл.74. Резултати от MMSE и теста за вербална флуидност при пациенти с Е и контролната група- Independent simple test.

Установява се статистическа значима разлика (ниво на достоверност 99%), че пациентите с Е се справят статистически значимо по-слабо от контролната група, както с теста на Лурия, така и със Stroop test (табл. 75 и 76).

	Пациенти	N	Mean rank	Sum of ranks
Тест „10 думи по Лурия“	Пациенти с Е	123	85,97	10574,50
	Контролна група	78	124,70	9726,50
Резултати от Stroop тест	Пациенти с Е	123	81,35	10005,50
	Контролна група	78	131,99	10295,50

Табл.75. Резултати от теста на Лурия и Stroop test при пациенти с Е и контролната група.

Статистика	Стойност на статистиката за Stroop test	Стойност на статистиката за теста на Лурия
Mann- Whitney U	2379,500	2948,500
Wilcoxin W	10005,500	10574,500
Z	-6,682	-4,833
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,000	0,000

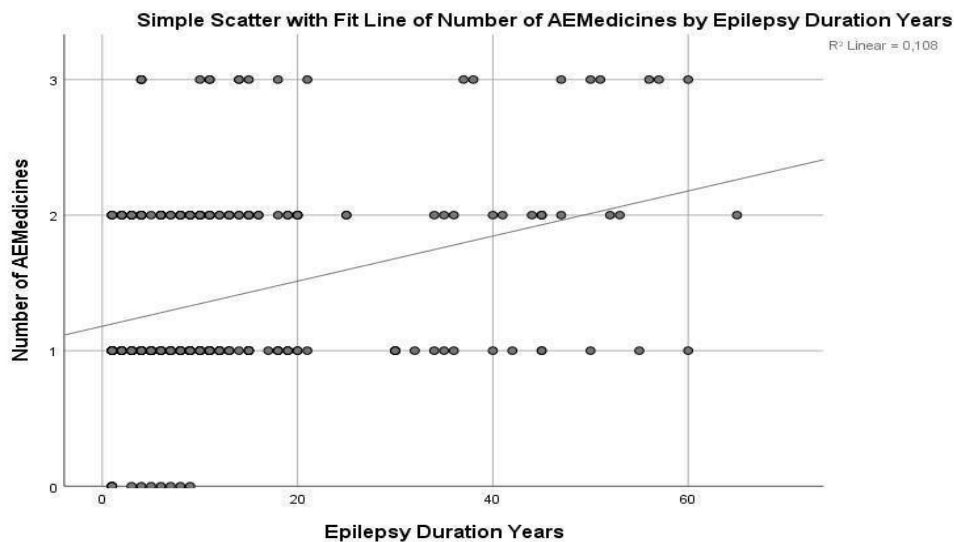
Табл.76. Групова статистика за резултати от теста на Лурия и Stroop test при пациенти с Е и контролната група.

IV.5. Антиепилептично лечение.

IV.5.1. Брой АЕМ: всички пациенти с Е, включени в изследването, се разделени според давността на заболяването, с допълнителни подгрупи за настоящето и провежданото в

миналото АЕЛ. В момента на провежданото изследване 114 пациенти с Е (38,39%) се лекуват с 1 АЕМ, а 183 (61,61%) - с повече от 1 АЕМ.

Установява се статистически значима положителна корелация (0,329, p-value 0.000) между давността на Е и броя приемани медикаменти (фиг.18).



Фиг. 18. Зависимост между давността на Е и броя приемани АЕМ.

Същата зависимост се установява и при проведения корелационен анализ (табл. 77) и с метода на групова статистика (табл. 78 и 79).

		Давност на Е	Брой АЕМ
Давност на Е	Pearson correlation	1	0,329
	Sig. (2-tailed)		0,000
	N	297	297
Брой приемани АЕМ	Pearson correlation	0,329	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	
	N	297	297

Табл.77. Корелационен анализ на зависимостта между давност на Е и брой приемани АЕМ. ** Корелационният анализ е сигнификантен при стойност 0.01 (2-tailed).

Със статистическа значимост (ниво на достоверност над 95%) можем да твърдим, че пациентите с давност на Е ≥ 10 години приемат средно повече АЕМ, отколкото онези, с давност на заболяването под 10 години (табл.78 и 79).

Брой АЕМ	Давност	N	Mean	SD	Std. err.mean
	Давност на Е < 10г.	170	1,22	0,591	0,045
	Давност на Е ≥ 10 г.	127	1,61	0,703	0,062

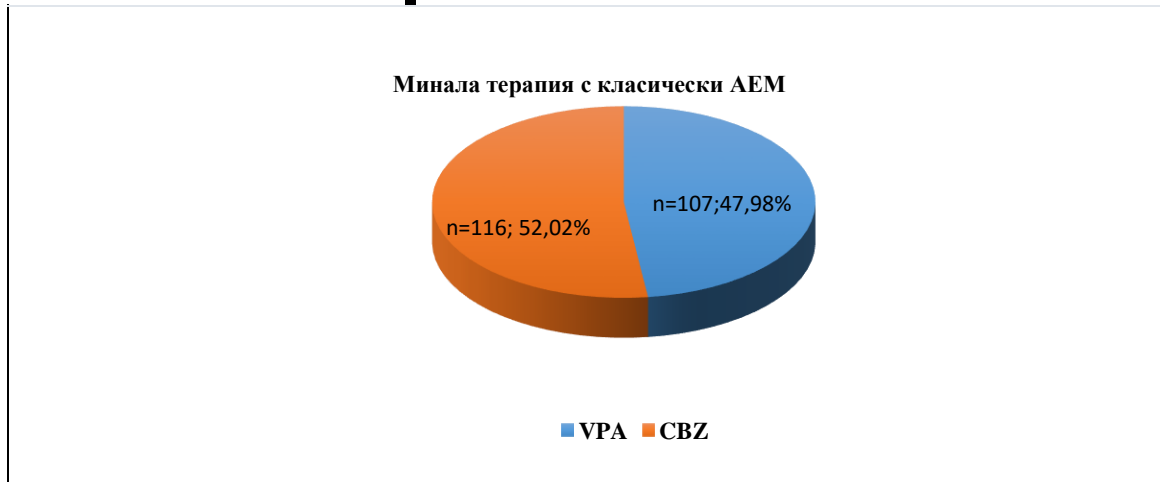
Табл.78. Групова статистика за зависимост между давност на Е и брой приемани АЕМ

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err Dffer.	Долна граница	Горна граница
Брой АЕМ	Еднакви вариации	18,853	0,000	5,168	295	0,000	0,389	0,075	0,241	0,537

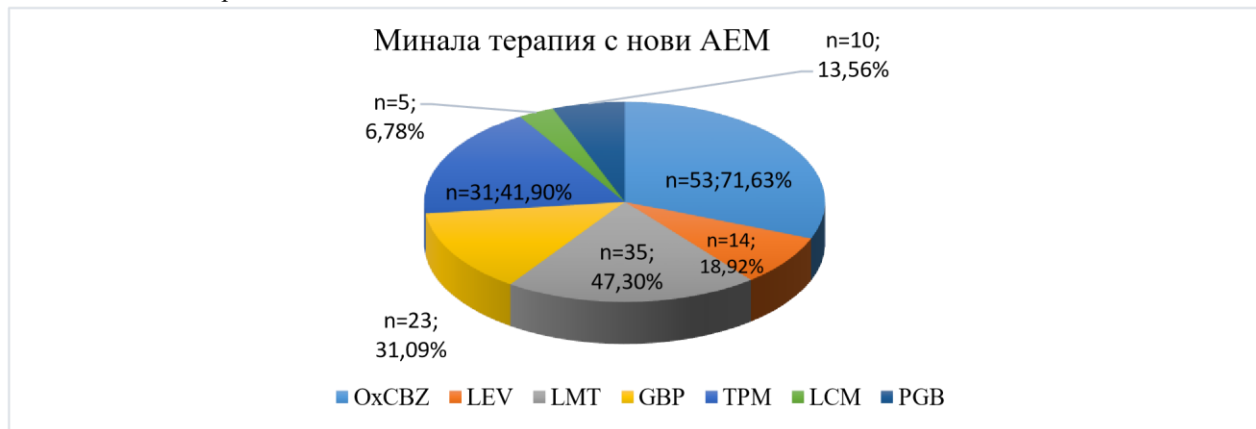
Табл.79. Групова статистика за зависимост между давност на Е и брой приемани АЕМ- Independent simple test.

IV.5.2. Видове АЕМ

От изследваните 297 пациенти с Е в миналото 223 болни са лекувани с класически АЕМ: с СВЗ - 116 (52,02%), 107 (47,98%) - с VPA (фиг.20). В миналото с нови АЕМ като моно- или политерапия са лекувани 74 пациента: 53 от тях (71,63%) - с ОхСВЗ, 35 (47,30%) - с LTG, 31 (41,90%) - с ТРМ, 23 (31,09%) - с GBP, 14 (18,92%) - с LEV, 10 (13,56%) са приемали PGB, 5 (6,78%) са приемали LCM (фиг. 19).

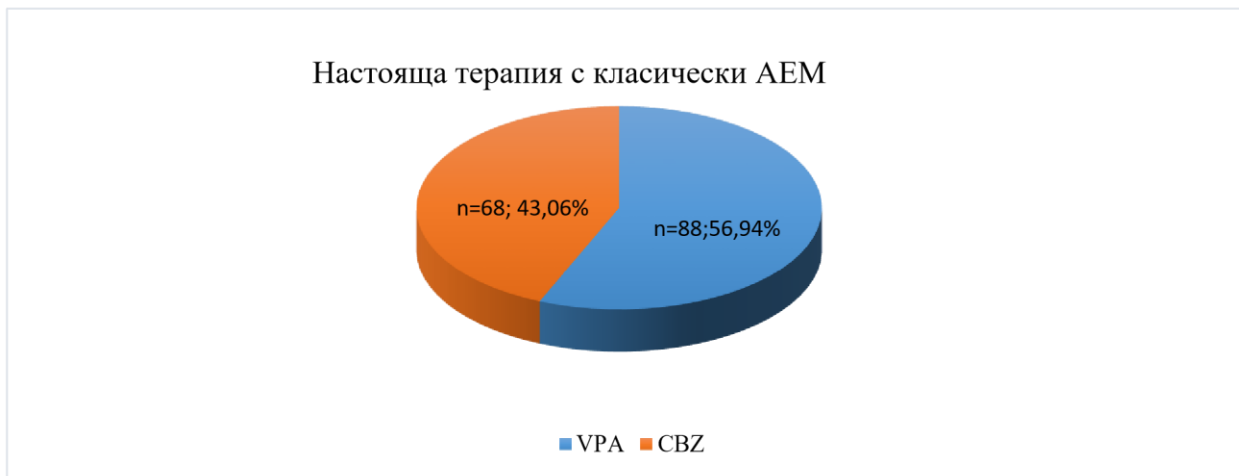


Фиг.19. Минала терапия с класически АЕМ.



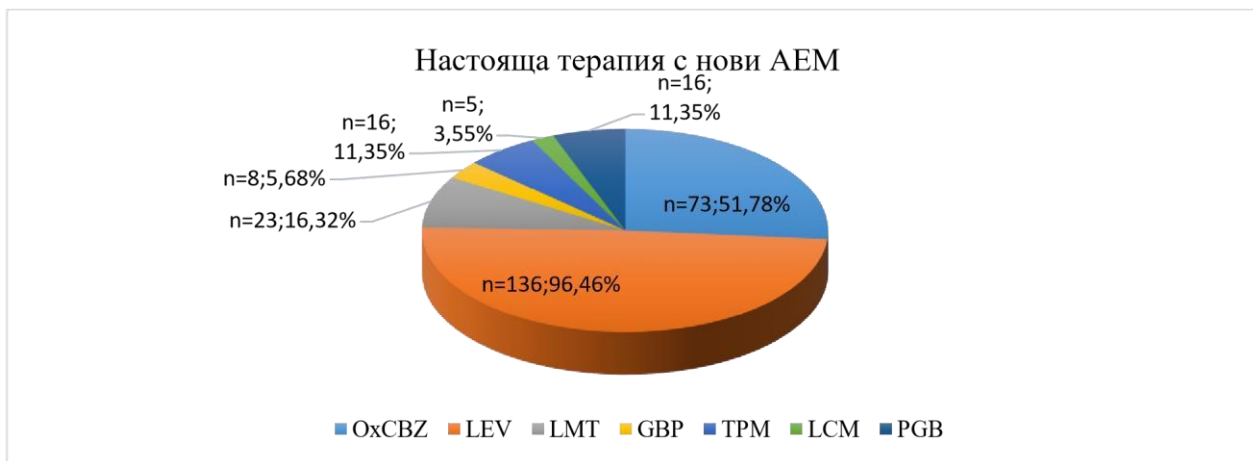
Фиг.20. Минала терапия с нови АЕМ.

От изследваните пациенти в момента 156 (52,6%) се лекуват само с класически АЕМ; от тях 68 (43,04%) приемат CBZ, 88 (56,96%) - VPA (фиг.21).



Фиг.21. Настояща терапия с класически АЕМ.

Останалите 141 (47,4%) пациенти приемат нови АЕМ като моно- и политерапия: най-голям брой участници 136 (96,46%) приемат LEV, 73 (51,78%) - ОхCBZ, 23 (16,32 %) - LTG, 8 (5,68%) - GBP, 16 (11,35%) - TPM, 16 (11,35%) - PGB, 5 (3,55%) приемат LCM (фиг.22).



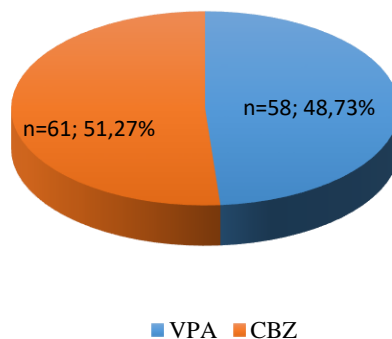
Фиг. 22. Настояща терапия с нови АЕМ на пациенти с Е.

IV.5.3. АЕЛ според давността на Е.

IV.5.3.1. АЕЛ при пациенти с давност на Е <10 години.

В групата с давност на заболяването под 10 години в миналото 119 болни са лекувани с класически АЕМ: с CBZ са лекувани 61 пациента (51,27%), а VPA - 58 пациента (48,73%) (фиг.23).

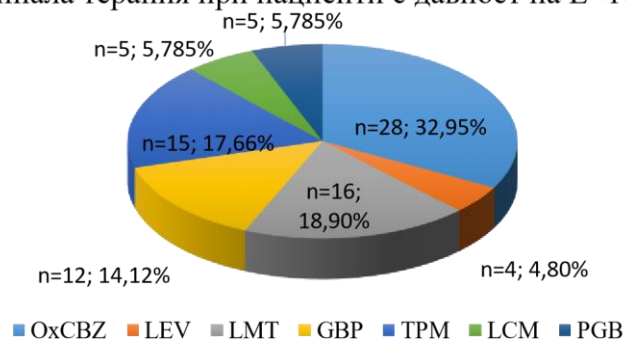
Минала терапия при пациенти с давност на Е <10 г.



Фиг. 23. Минала терапия на пациенти с давност на Е<10 год.

В групата давност на Е<10 години в миналото 85 пациенти са се лекували с нови АЕМ: 28 (32,95%) - с ОхСВЗ, с LEV- 4 болни (4,80%), 16 (18,90%) са приемали LTG, 15 (17,66%) са приемали TPM, 12 (14,12%) са приемали GBP, 5 (5,785%) са приемали LCM и 5 (5,785%) пациенти са приемали PGB (фиг.24).

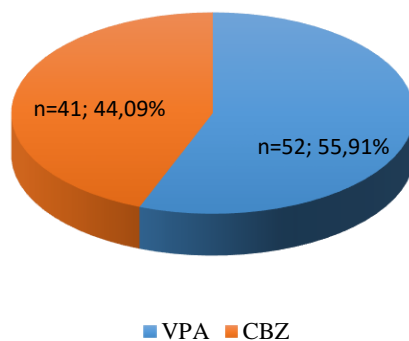
Минала терапия при пациенти с давност на Е<10г.



Фиг. 24. Минала терапия на пациентите с давност на Е<10 г.

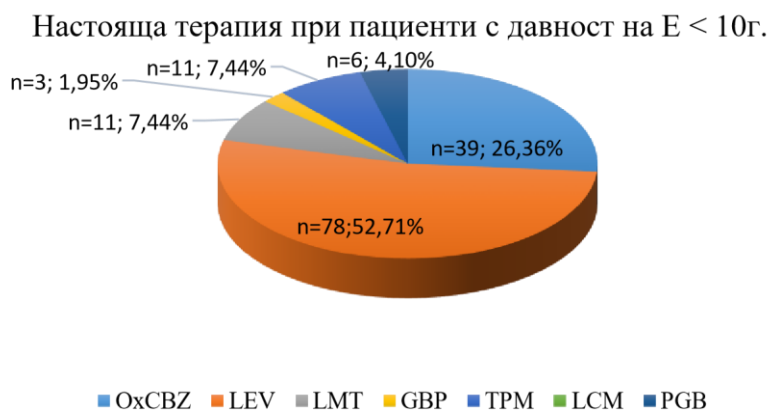
В групата с давност на Е < 10 години общо 93 пациенти (54,7%) се лекуват с класически АЕМ като моно- или комбинирана терапия: от тях 41 (44,09%) приемат СВЗ, а 52 болни (55,91%) се лекуват с VPA (фиг. 25).

Настояща терапия при пациенти с давност на Е < 10г.



Фиг. 25. Настояща терапия на пациенти с давност на Е<10 год.

От 170 пациенти с давност на заболяването <10 години в момента нови АЕМ като монотерапия или политерапия приемат 148 болни: LEV - 78 (52,71%), ОхCBZ – 39 (26,36%), LTG - 11 пациенти (7,44%), TPM -11 (7,44%), PGB - 6 (4,10%), GBP- 3 (1,95%) болни. Нито един пациент не приема LCM (фиг. 26).

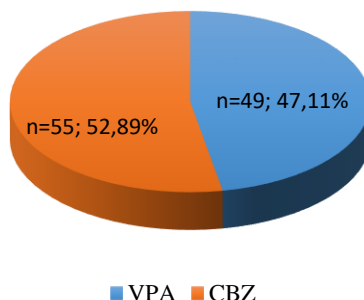


Фиг. 26. Настояща терапия при пациенти с давност на Е<10 год.

IV.5.3.2. АЕЛ при пациенти с давност на Е≥10 години

Като предишна терапия от тази група пациенти в миналото 55 болни са приемали CBZ (52,89%), а 49 (47,11%) - VPA (фиг.27).

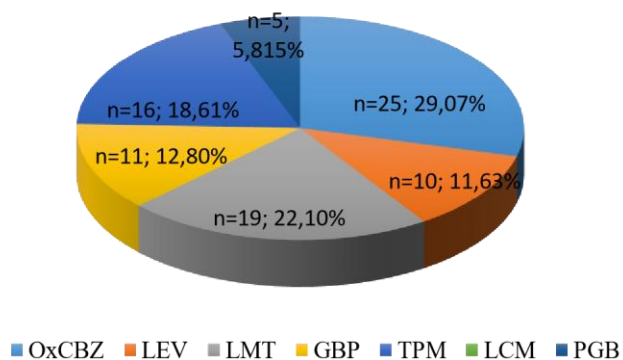
Минала терапия при пациенти с давност на $E \geq 10$ г.



Фиг.27. Минала терапия на пациенти с давност на $E \geq 10$ год.

С нови АЕМ в миналото са се лекували 85 пациенти от групата с давност на $E \geq 10$ г.: с ОхСВЗ- 25 (29,07%), с LEV- 10 (11,63%), с LMT- 19 (22,10%), с GBP- 11 (12,80%), с TPM- 16 (18,61%), с PGB- 5 пациенти (5,815%). Нито един болен не е приемал LCM (табл.28).

Настояща терапия при пациенти с давност на $E > 10$ год.



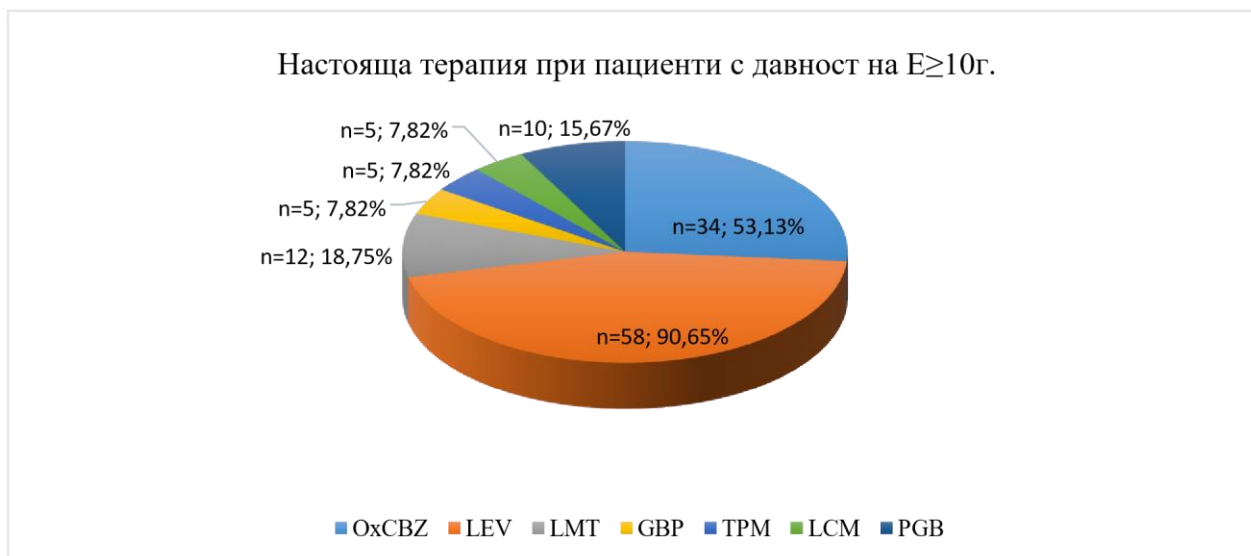
Фиг. 28. Настояща терапия при пациенти с давност на $E \geq 10$ год.

В групата на пациентите с давност на заболяването ≥ 10 години 63 участници (49,6%) се лекуват с класически АЕМ. От тях 27 (42,86%) пациенти приемат СВЗ към момента на изследването, 36 (57,14%) - VPA (фиг.29).



Фиг.29. Настояща терапия на пациенти с давност на $E \geq 10$ г.

В групата на пациентите с давност на $E \geq 10$ години, от 127 участници 64 (50,4%) се лекуват с нови АЕМ като моно- или политерапия. От тях 58 (90,65%) приемат LEV, 34 (53,13%) - ОхCBZ, 12 болни (18,75%) - LTG, 10 (15,67%) - PGB, 5 (7,82%) - GBP, 5 (7,82%) - LCM, 5 (7,82%) приемат TPM (фиг.30).



Фиг. 30. Настояща терапия на пациенти с давност на $E \geq 10$ год

V.ОБСЪЖДАНЕ

От направения обзор на литературата става ясно, че в България липсва системно изследване на пациенти с Е в напреднала възраст: етиологични фактори, протичане на заболяването, анализ на резултатите от неврофизиологичните методи за диагностика и проследяване, както и резултатите от лечението с различни АЕМ. Ето защо основната цел на настоящата работа бе да се установи значението на неврофизиологичните методи за диагностика, мониториране на лечението, и особеностите на клиничните характеристики при българските пациенти с Е в напреднала възраст.

Получените резултати от изследването на клиничния контингент потвърждават посочените от други автори заключения за все по-малка тежест на половите различия върху развитието на заболяването с напредване на възрастта. При търсенете на връзка на определени клинични характеристики с **давността на Е** сме разделили пациентите в две групи: пациенти с давност на Е < 10 години (57%, n= 170) и давност на Е > 10 години (43%, n=127).

В нашето проучване установихме определена зависимост между **етиологията на Е, придружаващите заболявания** и резултатите от невроизобразяващите изследвания, която не се наблюдава в такава степен при пациенти в по-млада възраст. Данните корелират с тези от други проучвания и потвърждават предимно структурно-метаболитната етиология на Е и фокалния характер на ЕП при пациенти с Е в напреднала възраст. С най-голям относителен дял при изследваните пациентите са тези със структурно/метаболитна, следвани от тези с неизвестна етиология на Е и с генетична Е. Установява се висока коморбидност с МСБ - при 42% от пациентите с давност на Е < 10 години, и при 55% в групата с давност на Е ≥ 10 години. От проведените образни изследвания в най-голям процент се наблюдават данни за МСБ и корова атрофия в различна степен (от леко до тежко изявена). В групата с давност на Е < 10 год. корова атрофия се наблюдава при 35% от пациентите, а в групата с давност на Е ≥ 10 год. - при 42% от тях. В нашето проучване наличието на Е и повишената честота на ЕП често се свързват с наличие на корова атрофия в невроизобразяващите изследвания.

Пространствозаемащи процеси - тумори, кисти, метастази и др. се установяват в относително малък процент от нашите пациенти, без значима връзка с давността на Е. Нормален КТ/МРТ образ се открива в почти равен процент за двете групи - 10% (n=24) в групата пациенти с давност на Е<10 год., n=19 пациента в групата с давност на Е>10год. Това корелира и с 10% от пациентите, при които не може да се установи етиология на заболяването.

Според **вида на ЕП** при нашите пациенти най-често се наблюдават ФП с увреда на съзнанието, с/без последваща изява на двустранни тонично-клонични пристъпи, най-вероятно свързано с подлежащата мозъчна увреда. Първично генерализираните пристъпи се изявяват по-рядко, както и ФП без увреда на съзнанието - при 10% от пациентите с Е<10 год. и 9% при Е≥10 год. Нашите данни кореспондират със заключенията на други автори, че ЕП в тази възрастова група са предимно фокални, с или без вторична генерализация.

В нашето изследване преобладават пациентите с **месечна честота 2-3 ФП** с увреда на съзнанието, ДТКП, следвани от първично генерализираните ЕП. Пациентите без ЕП (в групата с давност на Е<10 год. при 35% от пациентите (n=42) и с давност на Е≥10 год. - при 25% (n=32)) и тези с повече от 3 ЕП месечно и двете изследвани групи са с приблизително равен брой. По-голямата давност на заболяването корелира с нарастването на честотата на ЕП - увеличава се броят на болните с повече от три ЕП месечно и се появяват такива с неизвестна честота на пристъпите. Нашите изводи са близки до изводите на редица автори.

Провеждането на ЕЕГ- мониториране при пациенти с Е в напреднала възраст с нарушено съзнание и неясна етиология на заболяването, е ключов и понякога единствен метод за поставяне на правилна диагноза. В тези случаи видео- ЕЕГ би могло да предостави достатъчно информация, както за вида на ЕП, така и за тяхната класификация (Keranen *и с.*, 2002). Пациентите в напреднала възраст с неясни пристъпи са изложени на повишен риск. Точната диагноза може да бъде предизвикателна при тях поради неточности в анамнезата, липсата на очевидци, нетипични симптоми и придружаващите заболявания. При изследваните от нас болни в първоначалното ЕЕГ се установяват голям брой пациенти със слаба реактивност при пробата ОО/ЗО (n=95), наличие на дезорганизирана основна активност при около 1/6 от пациентите

(n=52) и хемисфериална асиметрия при около 10% (n=22). В контролното ЕЕГ и при трите показателя има намаление на броя на пациентите, което най-вероятно е свързано с доброто повлияване от АЕЛ. Според данни от литературата недобрата реактивност при активационните проби, особено при пробата с ОО/ЗО, липсата на бета ритъм във фронталните отвеждания, дифузна генерализирана тета активност и поява на делта вълни, се считат за белег на когнитивни нарушения. Дезорганизираната основна активност и хемисфериалната асиметрия с повече от 1Хц, се считат за абнормни.

При изследване на връзката между давността на заболяването и резултатите от ЕЕГ-изследванията в нашето проучване, пациентите с по-голяма давност на заболяването са със статистически значимо по-лоши резултати в контролното ЕЕГ (ниво на достоверност над 95%), в сравнение с тези, с давност на заболяването под 10 год. Установява се и статистически значима зависимост (ниво на достоверност над 99%) между броя на приеманите АЕМ и резултатите от ЕЕГ – пациентите с нормална ЕЕГ или ЛДП, приемат по-малко АЕМ от пациентите с УДП, ОА или ГПА; не се установява такава връзка с вида приемани АЕМ. Наблюдава се и обратнопропорционална зависимост между оценката на MMSE теста и резултата от ЕЕГ: колкото по-ниска е оценката на теста, толкова по-изразени са промените в ЕЕГ-изследването. Пациенти с повече от един ЕП месечно е по-вероятно да имат ИЕА (*Van Cott, 2002*). Това наблюдаваме и при нашите пациенти, при които в групата с давност на Е<10 год. при дебюта на заболяването си мнозинството споделят 2-3 пристъпа месечно, което кореспондира със 109 пациента с ОА и 38 пациента с ГПА. С нарастване давността на заболяването, т.е. в групата с давност на Е≥10 год, при 44% от пациентите персистират 2-3 пристъпа месечно, но в контролните ЕЕГ-изследвания при 41 пациента се установява огнищна и при 5 пациента - ГПА. При нашите пациенти установяваме с ниво на достоверност 95% снижение на паметовите функции (тест на Лурия с 10 думи) на пациентите с по-тежки ЕЕГ абнормности (УДП, ОА или ГПА) в сравнение с пациентите, при които ЕЕГ не показва значими нарушения (нормална ЕЕГ и ЛДП). Според други автори също е налице връзка между определени електроенцефалографски промени и когнитивните функции (*Holmes u c.,2014*), напр. дифузното

нарастване на бавновълната активност, предимно тета активността, е една от найнеспещифичните и най-често срещани находки в ЕЕГ и неговата количествена изразеност корелира със степента на мозъчната дисфункция при пациенти с епилепсия. В нашето проучване установихме, че наличието на ЕП, което корелира както с иктални, така и с интериктални промени в ЕЕГ, допълнително затруднява когницията.

Нашето проучване е първото насочено изследване на когнитивните нарушения на пациенти с Е в напреднала възраст в България. Пациентите от тази популация са с повишен риск от развитие на когнитивни дисфункции. С най-високо ниво на достоверност от нашите резултати е разликата в оценките на използваните невропсихологични тестове между общата група пациенти с Е в напреднала възраст и контролната група пациенти без неврологични и психиатрични заболявания. Тази разлика е най-изразена за теста на Лурия и Stroop test (ниво на достоверност 99%). В нашата група пациенти участниците с давност на Е < 10 год. се справят статистически значимо по-добре на всички тестове, в сравнение с пациентите с давност на заболяването ≥ 10 год. Това подкрепя резултатите от повечето изследвания, според които, колкото по-голяма е давността на заболяването, толкова по-тежки са когнитивните нарушения. В нашето проучване при търсене на връзка между оценките на тестовете и възрастта на пациентите, както и на възрастта при поява на заболяването (преди и след 65 годишна възраст) не се установиха статистически значими разлики. Различни автори подкрепят схващането, че когницията при пациенти с Е в напреднала възраст и адекватно АЕЛ, т.е. без пристъпи, е в стабилно състояние. При всяко рязко влошаване на когнитивните функции следва да се търси друга подлежаща патология. Според други автори, при възрастни с добре контролирана Е затрудненията с паметта често са единствената ежедневна проява на тяхното заболяване (Sen, 2020). При нашето изследване резултатите от всички приложени тестове са със статистически значимо по-високи оценки при пациентите без пристъпи, в сравнение с пациентите с ЕП. Важно е да се отбележи, че паметовите функции са по-снижени при пациентите с ДТКП. Това се подкрепя и от други автори. По данни от литературата когнитивните нарушения са по-чести при политерапията, нарастват с продължителността на лечението, като невропсихологичните тестове обичайно показват нарушения на вниманието, концентрацията, екзекутивните

функции и паметта. За наше учудване в нашата група болни не установихме статистически значими разлики в оценките на използваните невропсихологични тестове при пациентите лекувани с монотерапия и тези с политерапия.

Основен принцип при лечение на пациенти с Е в напреднала възраст е започване на терапията с по-малки дози и постепенно титриране, поради възрастовите особености във фармакодинамиката и фармакокинетиката на медикаментите. В нашето изследване, независимо че CBZ е един от най-често предписваните АЕМ, той е и най-често спирианият - в групата пациенти с по-малка давност на Е приемът му е преустановен при 33% от пациентите, докато VPA - в 10%. При нашите пациенти, в рамките на моно- или политерапия, с АЕМ от II генерация, най-много са стартирали терапията си с OxCBZ (n=53), следван от LTG (n=35), TPM (n=31), GBN (n=23), LEV (n=14), PRG (n=10) и LCM (n=5). Впоследствие с LEV са продължили най-много пациенти (n=136), следвани от LTG (n=23), TPM (n=16), GBP (n=8), PRG (n=16) и LCM (n=5). При нашите болни приемът на LEV се увеличава с 871% (9 пъти), на OxCBZ - с 38%, на PRG - с 60%; при приема на LCM няма промяна. При останалите АЕМ се наблюдава замяна със следващ АЕМ, като това е най-често при пациентите, приемащи GBP, следвани от тези, които приемат TPM и LTG. Други автори в предишни рандомизирани двойно-слепи клинични проучвания също съобщават за по-добра поносимост на LTG и OxCBZ спрямо CBZ и РНТ, увеличавайки вероятността за успешно лечение. В нашето изследване, в групата пациенти с давност на Е < 10 години, приемащи АЕМ от II генерация, най-често използваният антиконвулсант е LEV (n=78), следван от OxCBZ (n=39) и LTG (n=11). Въпреки множеството проучвания за ефикасността и безопасността на GBP, в изследваната от нас група пациенти той е най-често заменяният от новите АЕМ - при 75% от пациентите. Приемът на PGB, който е със сходна характеристика с GBP, се увеличава при пациентите с давност на Е < 10 години, макар и в малък процент. Следващите най-често спирани АЕМ от нашите пациенти са LCM и TPM. В групата пациенти с давност на Е ≥ 10 години, приемът на CBZ е преустановен при 51% от пациентите, а този на VPA - при 27% от пациентите. В тази група отново най-често

използван II генерация АЕМ е LEV (n=58), което е увеличение с 480% спрямо приеманата в миналото терапия. Така пациентите, които го приемат към момента на изследването са 48% (n=58). Подобни резултати са съобщени и от други автори, които аргументират предимствата на LEV пред другите АЕМ при пациенти с Е в напреднала възраст. Следващите найизползвани при настоящото АЕЛ антиконвулсанти са ОхСВZ и РGВ, при които също се установява увеличаване на броя на пациентите. В тази група пациенти най-често спирианият АЕМ е ТРМ, следван от GВР, и в по-малка степен от LТG.

Според много автори, епилепсията при пациенти в напреднала възраст се лекува поуспешно, в сравнение с по-млади пациенти - обичайно се използва 1 АЕМ в относително ниски дози, с по-бързо повлияване на ЕП. По този начин, лечението на ЕП при възрастни пациенти обикновено изисква търсене на АЕМ с най-добра поносимост и най-благоприятен метаболизъм. В нашето проучване АЕМ, които в най-голяма степен се доближават до търсения, са LEV, следвани от ОхСВZ, РGВ и LMT. Въпреки това всички посочени медикаменти имат известни нежелани странични ефекти, които ограничават тяхната употреба. В заключение на обсъждането трябва да отбележим липсата на по-сериозни проучвания в изследваната от нас област в специализираната литература, не само в България, но и в световен мащаб.

ИЗВОДИ:

1. В клиничната картина на пациентите с Е в напреднала възраст преобладават ФП с/без увреда на съзнанието и структурно/метаболитната етиология на заболяването. По-голямата давност на заболяването и по-големия брой приемани АЕМ са свързани с по-високата честота на ЕП.

2. При пациентите с Е в напреднала възраст най-честа е монотерапията, като броят на приеманите АЕМ нараства с продължителността на заболяването.

3. При лечението на пациенти с Е в напреднала възраст преобладават лекуваните с нови АЕМ, като най-често използваният антиконвулсант е LEV следван от ОхСВZ, LTG и PGB.

4. Тежестта на промените в проведените неврофизиологични изследвания при пациентите с Е в напреднала възраст корелира с продължителността на заболяването.

5. По-леките промени в ЕЕГ при пациентите с Е в напреднала възраст са свързани с по-малък брой приемани АЕМ и по-малка честота на ЕП, в сравнение с пациентите с поизразени нарушения в неврофизиологичните изследвания.

6. Лечението с класически или нови АЕМ не оказва влияние върху организацията на основната активност, наличието на хемисфериална асиметрия, както и при провеждане на провокационните проби в ЕЕГ.

7. Най-честите придружаващи заболявания при пациентите с Е в напреднала възраст са сърдечно-съдовите заболявания, МСБ и наличието на корова атрофия, като не се установява значима зависимост между наличието на придружаващи заболявания, честотата на ЕП и резултатите от неврофизиологичните изследвания.

8. Наличието и степента на нарушение на когнитивните функции е свързано правопрпорционално с давността на заболяването, с честотата на ЕП, с наличието на

двустранни тонично-клонични пристъпи и с тежестта на промените при проведените неврофизиологични изследвания.

ПРИНОСИ

Научно-приложни и теоретични приноси

1. За първи път в България се прави проучване на връзката между етиологични фактори, протичане на заболяването и резултатите от неврофизиологичните методи за диагностика и проследяване при пациенти с Е в напреднала възраст.
2. За първи път в България е проучен когнитивният профил на пациенти с Е в напреднала възраст.
3. За първи път в България се прави проучване на резултатите от лечението с различни АЕМ при пациенти с Е в напреднала възраст, както и на най-често използваните АЕМ в тази възрастова група.

Приноси с потвърдителен характер

1. С нарастване на продължителността на Е при пациентите в напреднала възраст се повлияват негативно всички аспекти на клиничния ход на заболяването.
2. Пациентите с Е в напреднала възраст са изложени на по-голям здравен риск от останалата популация поради усложненията, които настъпват с напредване на заболяването.

СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И НАУЧНИТЕ СЪОБЩЕНИЯ,

СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации:

1. Д. Бецинска, П. Колев., Р. Кузманова. Епилепсия при пациенти в напреднала възраст- особености в клиничната картина, диференциална диагноза и методи за диагностика.

Списание „Българска неврология“, том 19/брой3, декември, 2018, 96 – 100.

2. Д. Бецинска, П. Колев., Р. Кузманова. Принципи на лечение на епилепсията при пациенти в напреднала възраст. Списание „Българска неврология“, том 20/брой 1, юни, 2019, 7 - 12.

3. D. Betsinska, P. Kolev, S. Shopova, V. Bozukov and R. Kuzmanova. Cognitive disorders in elderly with epilepsy - significance of clinical factors in bulgarian patients. JCBPS, Section B; August 2020 – October 2020, Vol. 10, No. 4, 570-579.

D. Betsinska, P. Kolev, R. Kuzmanova. Neurophysiological methods for diagnostics ant treatment monitoring in patients of advanced age with epilepsy. Comptes Rendus de L'Academie Bulgares des Sciences- 2021, in press.

Участия и научни съобщения:

1. Р. Кузманова, И. Стефанова, Д. Бецинска, И. Велчева. „Нежелани лекарствени ефекти при прием на антиепилептични медикаменти и съдействие на пациента при провеждане на антиепилептичното лечение“, постер. Национална конференция по неврология с международно участие, Златни Пясъци, 12-15 Юни, 2014, 132.

2. Д. Бецинска, П. Колев, А. Шопова, И. Стефанова, С. Шопова, Н. Василев, И. Райчев, Р. Кузманова. „Епилепсия при пациенти в напреднала възраст- някои особености на когнитивните нарушения“, постер. Национална конференция по неврология с международно участие, Златни Пясъци, 16-19 май, 2019, 55.

SUMMARY:

Introduction: Through the last decades, life expectancy worldwide is steadily increasing. The elderly population has the highest incidence of epilepsy and it is the third most frequent neurological disorder after the cerebrovascular diseases and dementias.

Purpose: The purpose of the research is to study the meaning of neurophysiological methods for diagnostics and treatment monitoring, and the specifics in clinical characteristics in elderly with epilepsy.

Material and methods: This study covers patients hospitalized at the Multiprofile Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry St. Naum, Sofia. In the study were included 297 patients with specified diagnosis of epilepsy over 65 years of age and 193 patients in the same age without epilepsy. The mean duration of the disease: men- $10,83 \pm 12,07$ years, women- $13,31 \pm 13,99$ years. MMSE is used as screening method: patients with severe dementia (MMSE < 19 points) are excluded. To identify the causes for the seizures in all patients were performed different investigation: clinical methods – anamnesis, somatic and neurological exam; CT/MRI, routine EEG, EEG, video- EEG, documentary analysis.

Results: For the purpose of the study, we divide patients into groups as per certain clinical characteristics and compare the mean values or the rankings of the results, which patients in the different groups get on the tests. Patients are grouped according to age, onset and duration of the disease, type and frequency of seizures, mono- and polytherapy, classic and new AEM. The largest

share have the patients with structural/ metabolic epilepsy, followed by those with genetic epilepsy and those with epilepsy with unknown cause. Elderly with focal seizures with impairment of consciousness and evolving to a bilateral convulsive seizure predominate; the frequency of seizures is up to 2-3 per month and increases with the duration of the disease. Patients with $E < 10$ years have statistically significantly better results in EEG and neuropsychological tests compare to those with $E \geq 10$ years. Patients with normal EEG or EEG with mild changes have lower frequency of seizures and take fewer AEMs. In our patients, the results of all tests were statistically significantly better in those with wellcontrolled epileptic seizures. In the treatment of elderly patients, monotherapy with new AEMs predominates, with the most commonly used anticonvulsant being LEV followed by OxCBZ, LTG and PGB.

Conclusion: Treating epilepsy in elderly carries higher risk than in younger patients. The etiology of new onset seizures in the elderly is associated with more frequent cerebral structural disorders, brain tumors, metabolic abnormalities, neuroinfections. Clinical features in the elderly are often challenging because of the subtle and unspecific manifestations of seizures compare to younger patients. The choice of antiepileptic treatment requires consideration of factors unique to the elderly including lower dosing, pharmacokinetic changes, treatment response, co-morbidities and interactions with other medications.

