

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Ръководител Катедра: чл. кор. проф. Д-р Лъчезар Трайков, д.м.н.

Д-р ИЛИЯНА АНАТОЛИЕВА АЛЕКСАНДРОВА-ЛАЗАРОВА

# **ИДИОПАТИЧНИ ДЕТСКИ ФОКАЛНИ ЕПИЛЕПСИИ**

Научна специалност

030119 Неврология

## **ДИСЕРТАЦИЯ**

За присъждане на образователна и научна степен

„Доктор”

**Научен ръководител**

**Проф. д-р Венета Сашова Божинова-Чамова, дм**

София

2016

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ</b>	<b>6</b>
<b>ВЪВЕДЕНИЕ</b>	<b>8</b>
<b>Глава първа ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР</b>	
<b>ИДИОПАТИЧНИ ФОКАЛНИ ЕПИЛЕПСИИ</b>	<b>10</b>
1.1 Доброкачествена епилепсия с центро-темпорални острия	10
1.1.1 Исторически данни	10
1.1.2 Епидемиологични данни	11
1.1.3 Клинично протичане	11
1.1.4 ЕЕГ находка	12
1.1.5 Генетичен фактор в етиологията на ВЕСТС	13
1.1.6 Когнитивни функции и ВЕСТС	15
1.1.7 Връзка на ВЕСТС с други епилепсии и с мигрената	19
1.1.8 Лечение на ВЕСТС	20
1.1.9 Прогноза при ВЕСТС	22
1.2 Атипична еволюция на ВЕСТС	23
1.2.1 Атипична доброкачествена фокална епилепсия в детска възраст	23
1.2.1.1 Етиология	24
1.2.1.2 Клинична картина	24
1.2.1.3 ЕЕГ находка	25
1.2.1.4 Прогноза	25
1.2.1.5 Диференциална диагноза	26
1.2.2 Медикаментозна агравация като причина за атипична еволюция на ВЕСТС	28
1.2.3 Епилептичен статус при ВЕСТС	30
1.2.4 Преден оперкуларен синдром при ВЕСТС	31
1.2.5 Електричен епилептичен статус по време на сън	32
1.2.5.1 Исторически данни	32
1.2.5.2 Епидемиологични данни	33
1.2.5.3 Етиология	33
1.2.5.4 Клинично протичане	35
1.2.5.5 ЕЕГ находка	36
1.2.5.6. Прогноза	38
1.2.5.7 Лечение на ЕСЕС	39
1.3 Идиопатична окципитална епилепсия тип Panayiotopoulos	45
1.3.1 Исторически данни	45
1.3.2 Епидемиологични данни и клинично протичане	46
1.3.3 ЕЕГ находка	47
1.3.4 Етиология и връзка с други епилептични синдроми	49
1.3.5 Когнитивни функции при СП	49

1.3.6 Прогноза и лечение	50
1.3.7 Диференциална диагноза	50
1.4 Детска окципитална епилепсия тип Gastaut	51
1.4.1 Исторически данни	51
1.4.2 Епидемиология и етиология	51
1.4.3 Клинично протичане	52
1.4.4 ЕЕГ находка	53
1.4.5 Асоциация с други епилептични синдроми	54
1.4.6 Лечение, прогноза и когнитивни функции	55
1.4.7 Диференциална диагноза	55
1.5 Идиопатична фоточувствителна окципитална епилепсия	56
1.6 „Benign childhood seizure susceptibility syndrome”	58
<b>Глава втора ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО</b>	<b>61</b>
2.1 Цел	61
2.2 Задачи	61
<b>Глава трета КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ</b>	<b>63</b>
3.1 Клиничен контингент	63
3.2 Методи	65
<b>Глава четвърта РЕЗУЛТАТИ</b>	<b>68</b>
<b>4.1 Роландова епилепсия</b>	<b>68</b>
4.1.1 Епидемиологични данни	68
4.1.2 Образно изследване при типична роландова епилепсия	68
4.1.3 Образно изследване при децата с атипична ВЕСТS	68
4.1.4 Клинично протичане при типична роландова епилепсия	69
4.1.5 Клинично протичане при атипична роландова епилепсия	70
4.1.6 Терапевтични подходи при типична роландова епилепсия	71
4.1.7 Терапевтични подходи при атипична роландова епилепсия	76
<b>4.2 Електричен статус по време на сън</b>	<b>81</b>
4.2.1 Епидемиологични данни	81
4.2.2 Невроизобразяващо изследване	82
4.2.2.1 Идиопатичен ESES	82
4.2.2.2 Симптоматичен ESES	82
4.2.3 Клинично протичане преди изявата на ESES	82
4.2.3.1 Идиопатичен ESES	82
4.2.3.2 Симптоматичен ESES	84
4.2.4 Клинично протичане към момента на регистриране на ESES	84
4.2.5 Терапевтични подходи	86
4.2.5.1 Идиопатичен ESES	86
4.2.5.2 Симптоматичен ESES	92
4.2.6 Поведение и когниция	95
4.2.6.1 Идиопатичен ESES	95
4.2.6.2 Симптоматичен ESES	96
4.2.7 Изход от заболяването	96
4.2.7.1 Идиопатичен ESES	96

4.2.7.2 Симптоматичен ESES	97
<b>4.3 Анализ и съпоставка на клиничното протичане и терапевтичните подходи при типична и атипична BECTS</b>	<b>98</b>
4.3.1 Анализ на хода на типична BECTS	98
4.3.2 Анализ на клиничното протичане при типична и атипична BECTS	100
4.3.3 Анализ на терапевтичните подходи при пациенти с типична и атипична BECTS	102
4.3.3.1 Анализ на терапевтичните подходи при пациенти с типична BECTS	106
4.3.3.2 Анализ на терапевтичните подходи при пациенти с атипична BECTS	107
4.3.3.3 Сравняване на ефекта от лечението с АЕМ при типична и атипична BECTS	108
4.3.3.4 Анализ на терапевтичните подходи при пациенти с ESES и с SESES	109
4.3.3.5 Съпоставка на терапевтичните подходи при пациенти с ESES и SESES	112
<b>4.4 Корелация между клинични характеристики, електроенцефалографска находка и когнитивни функции при роландова епилепсия</b>	<b>113</b>
4.4.1 Епидемиологични данни и клинично протичане	113
4.4.2 ЕЕГ и невроизобразяващо изследване	114
4.4.3 Резултати от невропсихологичните тестове	114
4.4.3.1 Резултати от теста за интелектуално функциониране	114
4.4.3.2 Резултати от теста за изследване на вербалната памет	115
4.4.3.3 Резултати от теста за внимание	117
4.4.3.4 Резултати от теста за изследване на пространствените представи, психомоторната координация и комбинаторните способности	118
4.4.3.5 Корелация между резултатите от тестовете за IQ, вербална памет, внимание и клиничното протичане и ЕЕГ находката	118
<b>4.5 Синдром на Panayiotopoulos</b>	<b>120</b>
4.5.1 Невроизобразяващо изследване	120
4.5.2 Клинично протичане	121
4.5.3 ЕЕГ	122
4.5.4 Терапевтични подходи	124
4.5.5 Анализ на клиничното протичане и терапевтичните подходи при пациенти със синдром на Panayiotopoulos	126
<b>4.6 Синдром на Gastaut</b>	<b>127</b>
4.6.1 Невроизобразяващо изследване	127
4.6.2 Клинично протичане	127
4.6.3 ЕЕГ	129
4.6.4 Терапевтични подходи	129
<b>4.7 Идиопатична фоточувствителна окципитална епилепсия</b>	<b>130</b>
<b>4.8 Връзка между различните видове ИФЕ и между ИФЕ и други епилептични синдроми</b>	<b>130</b>

<b>Глава пета ОБСЪЖДАНЕ</b>	<b>131</b>
5.1 Роландова епилепсия	131
5.2 Когнитивни функции при деца с роландова епилепсия	136
5.3 Електричен статус по време на бавновълновия сън	138
5.4 Синдром на Panayiotopoulos	145
5.5 Синдром на Gastaut	148
<b>ИЗВОДИ</b>	<b>150</b>
<b>ПРИНОСИ</b>	<b>152</b>
<b>ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С</b> <b>ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД</b>	<b>153</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА</b>	<b>156</b>

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

АД - Автозомно доминантно

АЕМ - Антиепилептичен медикамент

АРЕ - Атипична роландова епилепсия

ВГТКП - Вторично генерализираните тонично-клонични пристъпи

ГПА - Генерализирана пароксизмална активност

ГТКП - Генерализираните тонично-клонични пристъпи

ДД - Диференциална диагноза

ЕА - Епилептиформена активност

ЕЕГ - Електроенцефалография

ИФЕ - Идиопатични фокални епилепсии

ИФОЕ - Идиопатична фоточувствителна окципитална епилепсия

КТ - Компютърна томография

МАЕ - Миоклонично-астатична епилепсия

МРТ - Магнитно-резонансната томография

РЕ - Роландова епилепсия

СГ - Синдром на Gastaut

СП - Синдром на Panayiotopoulos

ТРЕ - Типична роландова епилепсия

ЮМЕ - Ювенилната миоклонична епилепсия

АВФЕС - Атипична доброкачествена детска епилепсия

АДЕМ - Остър десиминиран енцефаломиелит

ADHD - Синдром на дефицит на вниманието и хиперактивност

AOS - Преден оперкуларен синдром

BCSSS - Benign Childhood Seizure Susceptibility Syndrome

ВЕСТС - Доброкачествената епилепсия с центрo-темпорални острия

ВФІС - Доброкачествени фамилни инфантилни конвулсии

ВFNC - Доброкачествени фамилни неонатални конвулсии

ВFNIC - Доброкачествени фамилни неонатални инфантилни конвулсии

BNC - Бенигнени неонатални конвулсии

CBZ - Карбамазепин

CLB - Клобазам

CS - Кортикостероиди

CSWS - Непрекъснати комплекси острие вълна по време на сън  
С-Т - Центро-темпорално  
CZP - Клоназепам  
ESES - Електричен статус по време на сън  
ESM - Етосуксимид  
FSIQ - Full Scale IQ  
F-T - Фронто-темпорално  
ILAE - Световната Лига за борба с епилепсията  
IQ - Коефициента на интелигентност  
LKS - Синдром на Landau Kleffner  
LTG - Ламотрижин  
О-Р-Т - Окципито-парието-темпорално  
ОХС - Окскарбазепин  
PIQ - Performance IQ  
SEBECTS - Епилептичен статус при BECTS  
SESES - Симптоматичен ESES  
STM - Султиам  
SWI - Индекс на комплексите острие-вълна  
TPM - Топирамат  
VIQ - Verbal IQ  
VPA - Валпроат

## ВЪВЕДЕНИЕ

През 2005 год. Световната Лига за борба с епилепсията (International League Against Epilepsy, ILAE) дефинира епилепсията като „мозъчно разстройство, характеризиращо се с трайно предразположение за генериране на епилептични пристъпи и с невробιοлогични, когнитивни, психологични и социални последиствия от това състояние” (114). На практика диагнозата се поставя след изявата на два непровокирани пристъпа през най-малко 24 часа. В последиствие определението се ревизира като епилепсията се определя като мозъчно заболяване, при което са изпълнени някои от следните условия (115): 1) наличие на два непровокирани (или рефлексни) пристъпа, настъпващи най-малко през 24 часа; 2) наличие на един непровокиран (или рефлексен) пристъп и на други фактори, които определят по-голяма вероятност (най-малко 60%) за последващи пристъпи, подобна на тази след два непровокирани пристъпа; 3) диагностициране на епилептичен синдром.

ILAE въвежда схема за класификация на епилептичните пристъпи (1981 год.) (238) и на епилепсиите и епилептичните синдроми (1989 год.) (239). Според нея: 1) класификацията на епилептичните пристъпи се основава предимно на икталната семиология и електроенцефалографските промени, а не на анатомичния субстрат и патофизиологичните механизми; 2) класификацията на епилепсиите има две оси - първата ос описва етиологията на заболяването, а втората - мозъчната локализация. В групата на локализационно свързаните идиопатични епилепсии са включени доброкачествената епилепсия с центрo-темпорални острия (роландова епилепсия, РЕ, Benign epilepsy with centro-temporal spikes, BECTS), детската епилепсия с окципитални острия и първичната епилепсия при четене. През 2001 год. е предложена нова класификация на епилептичните синдроми като в групата на идиопатичните фокални епилепсии в кърмаческа и детска възраст са включени доброкачествените нефамилни инфантилни пристъпи, доброкачествената епилепсия с центрo-темпорални острия, доброкачествената детска окципитална епилепсия с ранно начало, тип Panayiotopoulos, (Panayiotopoulos syndrome, ПС) и доброкачествената детска окципитална епилепсия с късно начало, тип Gastaut (СГ, Childhood occipital epilepsy „Gastaut type”) (100). Използваната терминология, касаеща идиопатичните фокални епилепсии (ИФЕ), претърпява промени (100,101): 1) Вместо парциални и локализационно-свързани пристъпи се използва терминът фокални пристъпи. Терминът не означава, че епилептогенната зона е малка, добре отграничена област, тъй като фокалните пристъпи, както и фокалните синдроми, почти винаги са резултат на дифузни и понякога

разпространени зони на церебрална дисфункция; 2) Обсъжда се доколко е правилно да се използва терминът идиопатичен, като се счита за неподходящо той да се замени с доброкачествен или генетичен, тъй като не всички идиопатични епилепсии са доброкачествени и не всички генетични епилепсии са идиопатични. Терминът бенигнен предполага самоограничение или спонтанна ремисия на епилепсията, независимо от лечението, при определена очаквана възраст, без наличие на когнитивни и поведенчески разстройства преди и по време на епилепсията, вкл. по време на активната фаза на пристъпите.

Ревизията на класификацията на пристъпите и епилепсиите от 2010 год. въвежда нова терминология (15,35):

1) По отношение на подлежащата етиология терминът генетична заменя идиопатична. Генетичните епилепсии са резултат на познат или предполагаем генетичен дефект, при който пристъпите са основния симптом на заболяването. Според тази ревизия до настоящия момент терминът идиопатичен е използван за заболявания, при които не са налице доказателства за подлежаща причина, но които сами по себе си са самоограничаващи се, с добра прогноза и без асоцииран дефицит. По този начин терминът идиопатичен е бил използван като синоним на доброкачествен.

2) Терминът фокален е запазен за обозначаване на типа пристъпи, но не и за типа епилепсия. Фокалните пристъпи се дефинират като генерирани от невронални мрежи, ограничени в едната хемисфера, като те могат да са локализирани или по-широко разпространени.

3) Възрастта на изява на епилепсията се определя като фундаментална организационна ос при поставяне на епилептичната диагноза.

4) Електро-клиничните синдроми са най-специфичната форма на епилептичната диагноза, като се дефинират на базата на възрастта на изява на пристъпите, типа пристъпи, специфични електро-клинични патерни и подлежаща причина.

Актуалното класифициране и нуждата от своевременно диагностициране на идиопатичните фокални епилепсии в детската възраст е породено от тяхната извънредно висока честота в определени възрастови периоди, широката диференциална диагноза и необходимостта от адекватно лечение в контекста на тяхната бенигненост, но като се има предвид и отношението им към когнитивните функции.

## **Глава първа**

### **ИДИОПАТИЧНИ ФОКАЛНИ ЕПИЛЕПСИИ – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР**

Идиопатичните фокални епилепсии са най-честите епилептични синдроми в детска възраст и се характеризират с няколко общи особености (224): 1) диагностицират се при деца с нормално невро-психично развитие; 2) семиологията на пристъпите показва явна фокалност; 3) интерикталната електроенцефалография (ЕЕГ) е с нормална основна активност, без дифузно или фокално забавяне; 4) изходът от епилепсията обикновено е благоприятен, въпреки че някои деца остават с известен дефицит; 5) обикновено се постига добър контрол на пристъпите с провежданото антиепилептично лечение.

#### **1.1 Доброкачествена епилепсия с центрo-темпорални острия**

##### **1.1.1 Исторически данни**

Пръв Gastaut през 1952 год. определя „пре-роландовите“ острия като функционални, а не като индикатори на кортикална лезия (105). Шест години по-късно Bancaud и съавт. и Naucar и Beaussart описват роландовите и пре-роландовите острия или комплекси острие-вълна като ЕЕГ находка, типична в детска възраст, която не трябва да индуцира „неврохирургична намеса“ (247). През 1960 год. Gibbs и Gibbs съобщават, че прогнозата е много по-добра при пациентите с центрo-темпорални острия в сравнение с тези с предно темпорални острия (105). През същата година Faure и Loiseau описват възрастта на пациента и съня като тригерни фактори за фокалните пристъпи и определят пубертета като възраст за ремисия (105). През 1966 год. са публикувани данните от 100 случая на темпорална епилепсия. При 33 пациенти не е установена патологична предиспозиция, а възрастта на начало на пристъпите е била между 7 и 8 год. – вероятно диагнозата на тези пациенти е била ВЕСТS. Една година по-късно Loiseau и съавт. описват 122 случая на епилепсия с начало в ученическа възраст и роландови пароксизми в ЕЕГ (224). При 80% от случаите пристъпите са настъпвали по време на сън и са били обикновено моторни, засягащи предимно лицето. Същата година Lombrosso прави подробно описание на пристъпите като набляга на сомато-сензорните симптоми, засягащи езика, оралната мукоза и венците, на ареста на речта и на типичната фокална находка в ЕЕГ и предлага термина „силвиеви пристъпи“. Loiseau и Lombrosso отбелязват доброкачествения характер на епилепсията по отношение на еволюцията на пристъпите и ЕЕГ находката. През 1969 год. Sorel и Rucquol-Ponsar предлагат наименованието „функционална епилепсия на съзряването“

(105). През 1972 год. Vlom и съавт. въвеждат термина „доброкачествена епилепсия с центро-темпорални острия“. През 1973 год. Loiseau и Beaussart публикуват статия, в която описват разнообразните симптоми на роландовите пристъпи, като акцентират върху техния произход от долната част на роландовата зона (105).

VECTS, съгласно дефиницията на ILAE от 1989 год., се определя като синдром на кратки, прости парциални, хемифациални моторни пристъпи, често със соматосензорни симптоми, които имат тенденция да се разгръщат до генерализирани тонично-клонични пристъпи (239).

### **1.1.2 Епидемиологични данни**

VECTS е най-честата форма на доброкачествена фокална епилепсия в детска възраст, която съставлява 15-25% от епилептичните синдроми при деца под 15 год. (224).

Възрастта на поява на първите пристъпи варира в диапазона 1-14 години като при 75% от случаите първият пристъп се появява между 7-10 годишна възраст (156,196,224,223). Няма описание на случаи при деца под 1 и над 15 години като случаите с пристъпи преди 2 годишна възраст са много редки. Преобладава засягането на мъжкия пол (58,9%). Заболяемостта е 10-20 на 100000 деца на възраст 1-15 години, а болестността – 15 % от децата на възраст 1-15 години с епилептични пристъпи (223). Заболяемостта е по-висока при близките роднини на деца с VECTS (105). В изследване на Heijbel и съавт. (222) при 15% от братята и сестрите на деца с VECTS са наблюдавани роландови пристъпи, успоредно с наличие в ЕЕГ на центро-темпорални острия, а при 19% от тях са наблюдавани само ЕЕГ промени без изява на епилептични пристъпи. При 11% от родителите са регистрирани пристъпи в детска възраст, прекратили се в юношеството. Около 7-10% от децата имат анамнеза за фебрилни гърчове, а 18-36% - фамилна анамнеза за епилепсия (105).

### **1.1.3 Клинично протичане**

Loiseau и Beaussart описват 35 симптома и компоненти на роландовите пристъпи, които могат да бъдат обобщени в следните групи: орофациални моторни симптоми, соматосензорни симптоми, сиалорея и спиране на речта (224). Моторната манифестация се изявява основно като клонични контракции или понякога като тонична девиация на устния ъгъл, но пристъпът може да прогресира с обхващане на ипсилатералния горен крайник, по-рядко на долния (64,184,196,222,224,223). Хемиклоничните пристъпи може да се последват от транзиторен хомолатерален двигателен дефицит, който обикновено не включва лицевата мускулатура. Вторично

генерализираните тонично-клонични пристъпи (ВГТКП) са чести в детска възраст. Арестът на речта е свързан с контракция на фарингеалната или букалната мускулатура, няма засягане на кортикалните езикови функции, което обяснява защо икталният арест на речта е еднакво чест при десностранни и левостранни пристъпи. Соматосензорните симптоми са основно парестезии в областта на езика, бузата, устните. Сиалорейта е свързана с увеличена хиперсаливация и с нарушение в преглъщането. Автономни симптоми, с изключение на хиперсаливацията, не са характерни, въпреки че са описани роландови пристъпи с иктално повръщане, което е в съответствие с концепцията за BCSSS (Benign Childhood Seizure Susceptibility Syndrom) (224). Описани са и атипични белези на клиничното протичане (наличие на пристъпи само в будно състояние, пристъпи с клонични потрепвания на крака, с епигастрална болка, иктална слепота, постиктална пареза на Тод, продължителни пристъпи до степен на епилептичен статус) (64,79,204,224). Ранната възраст на изява на епилептичните пристъпи е един от най-важните сред атипичните белези.

Около 75 % от пристъпите настъпват по време на НРЕМ съня, основно около заспиване или преди събуждане (64). При около 15% от пациентите пристъпите са по време на сън и в будно състояние, а при 10% - само в будно състояние. Най-често пациентите имат общо между 2 и 10 пристъпа, но при 20% пристъпите са чести и настъпват многократно през деня. Обикновено пристъпите продължават 30-60s до 2-3min (105).

#### **1.1.4 ЕЕГ находка**

Характерни за роландовата епилепсия са центрo-темпоралните острия в ЕЕГ (8,156,191,222,224,223). Те имат типична морфология – острията са бифазни, високоволтажни (често над 200  $\mu V$ ) и се предшестваат или последват от позитивна остра вълна. Те са диагностични маркери за роландова епилепсия, но само при наличие на съответна клинична изява. Центро-темпоралните острия не са специфични само за роландовата епилепсия. Регистрират се при около 2-3% от децата в училищна възраст, като само 10% от тях имат епилептични пристъпи. Описани са при церебрални тумори, фокална кортикална дисплазия, при синдром на Rett, FraX хромозома. Основната активност в ЕЕГ е нормална, но понякога се описва фокално забавяне в областта на роландовите пароксизми. Центро-темпоралните острия не показват активация при отваряне или затваряне на очите, при хипервентилация или фотостимулация, описани са случаи, при които хипервентилацията води до намаляване на честотата на роландовите пароксизми (105). Честотата на разрядите се увеличава по време на сън

като при 1/3 от децата роландовите острия се появяват само по време на сън. По време на сън те не променят морфологията си. Промяната в морфологията, особено регистрирането на бързи острия или полиспайкове, както и значителното увеличаване на бавновълновата компонента и депресията на волтажа, насочват към органична етиология, дори когато икталните белези са типични за ВЕСТS. Не съществува зависимост между интензитета на разрядите в ЕЕГ и честотата и продължителността на пристъпите. Острия могат да бъдат регистрирани и в други региони още в първото ЕЕГ или при проследяване на пациента. В някои случаи се регистрират и мултифокални разряди, генерализираните комплекси острие-вълна са редки в будно състояние и по-чести при сънливост или по време на сън.

Голямо внимание се обръща на атипичните ЕЕГ белези като възможни индикатори за атипично протичане. Проучването на Massa и съавт. установява 5 качествени параметри в ЕЕГ, корелиращи с атипично протичане: 1) непостоянен бавновълнов фокус в областта на центрo-темпоралната находка; 2) асинхронни двустранни роландови огнища; 3) ритмични и продължителни клъстери от роландови пароксизми; 4) генерализирани симетрични абсанс-подобни разряди с честота 3-4 Hz; 5) манифестни атонични, миоклонични прояви и/или кратка липса на реактивност (234,252).

### **1.1.5 Генетичен фактор в етиологията на ВЕСТS**

Големият брой съобщения за фамилни случаи на епилепсия при деца с ВЕСТS показва важността на генетичния фактор в етиологията на роландовата епилепсия. Предполага се, че центрo-темпоралните острия се унаследяват автозомно доминантно (АД) с непълна пенетрантност (26,201). В изследване на Vali и съавт. (26) са описани 23 семейства като получените резултати подкрепят АД унаследяване с висока пенетрантност на центрo-темпоралните острия. Въпреки че центрo-темпоралните острия са типичния ЕЕГ белег на ВЕСТS, те не са генетично идентични с епилепсията. Тази идея се подкрепя от (26):

❖ проведени изследвания на семейства, които установяват, че при 10% от братята и сестрите на деца с ВЕСТS са наблюдавани роландови пристъпи – това не е в съответствие с АД унаследяване с пълна пенетрантност, но може да се наблюдава при АД унаследяване с непълна пенетрантност, в следствие взаимодействието с други гени;

❖ нееднаквата честота на роландовата епилепсия при момчетата и момичетата (3:2), което контрастира с еднаквата честота на центрo-темпоралните острия; за да съществува преобладаване в засягането на мъжкия пол, хипотетично

трябва да съществуват взаимодействащи си локуси, които сами по себе си или чрез своите ефекти са полово свързани, полово лимитирани или показват други механизми за преобладаващо мъжко засягане;

❖ коморбидността с други заболявания.

Обсъжда се комплексно генетично унаследяване на ВЕСТС (33,64,201,222). Описани са различни локуси, свързани с изява на класическата или на по-редките форми на роландова епилепсия. Scheffer и съавт. описват АД форма на роландова епилепсия при 9 засегнати лица от 3 поколения с нощни оро-фацио-брахиални парциални пристъпи, ВГТКП, наличие на центрo-темпорални острия в ЕЕГ, когнитивен дефицит, речева и орална диспраксия (256). Случай на АД унаследяване на роландова епилепсия с непълна пенетрантност, но без данни за антиципация, съпроводена с нарушение в речта, оромоторна апраксия и когнитивен дефицит, е описан и от Kugker и съавт. (172). Съществуват доказателства за връзката на ВЕСТС с регион на хромозома 15q14 (200). При семейство с трима засегнати членове с роландова епилепсия и пароксизмална, индуцирана от упражненията, дистония проведеният генетичен анализ показва засягане на 16p12-q12 (64). Описани са *de novo* възникнали мутации в 1q43 и 7q при деца с пристъпи и ЕЕГ находка, съответстваща на роландова епилепсия (201). Rees и съавт, Whitehouse и съавт. и Neubauer и съавт. изключват 6p21 (EJMI), 20q13 (EBN1) и 8q24 (EBN2) хромозоми като възможно свързани с изявата на роландова епилепсия (201). Според Vadlamudi по-важни за възникване на ВЕСТС са неунаследяващи се фактори, а генетичните фактори вероятно са водещи при некласическите форми на роландова епилепсия (281). Reutlinger и съавт. описват три деца с дисморфични белези, интелектуален дефицит и електро-клинични белези, типични за роландова епилепсия, при които доказват мутация 16p13.2p13.13, обхващаща GRIN2A гена, кодиращ алфа субединицата на NMDA рецептора (242). Lemke и съавт. откриват GRIN2A мутация при 27 от 359 техни пациенти с идиопатична фокална епилепсия, като посочват, че при пациентите с епилептична енцефалопатия с електричен статус по време на сън (CSWS) мутацията се среща значително по-често (176). GRIN2A мутация е описана като моногенетична причина за изявата на епилептични синдроми с афазия (Синдром на Landau Kleffner (LKS), CSWS, атипична доброкачествена детска епилепсия (ABFEC)), наблюдение, което се подкрепя и от резултатите на Vlaskamp и съавт. (295) и Lesca и съавт. (177). Последните откриват мутацията при 20% от техните пациенти с LKS, CSWS и ABFEC, при които епилепсията протича с нарушение на речта. Описана е висока честота на бенигнени неонатални конвулсии (BNC) (6%) при пациенти с

BECTS. Maihara и съавт. описват nonsense мутация с.967C>T, Q323X в KCNQ2 гена в семейство с доброкачествени фамилни неонатални конвулсии (Benign familial neonatal convulsions, BFNC), с изява на BECTS при пробанда и неговата сестра (188). Coppola и съавт. съобщават за мутация с.2043delT в KCNQ2 гена в семейство с BFNC с последваща изява на BECTS при пробанда (73). Според Ishii и съавт. наличието на KCNQ2 мутация е свързано с по-ранната възраст на изява на BECTS. Това твърдение се базира на наблюденията при техен пациент с de novo хетерозиготна мутация (с.910-2delTTC) в KCNQ2 гена, при който се изявява роландова епилепсия на 5 год. възраст след BNC в неонаталния период (152). Описан е случай на пациент с 47XYY кариотип с EEG данни за роландови пароксизми и последващ ESES, което показва, че атипична еволюция на BECTS се наблюдава при хромозомни заболявания (71).

### **1.1.6 Когнитивни функции и BECTS**

Дълго време BECTS е считана за абсолютно доброкачествена предвид клиничното ѝ протичане - обикновено малка пристъпна честота, липса на когнитивен дефицит и ремисия на пристъпите и EEG до пубертета, независимо от провеждането или не на антиконвулсантно лечение (129). Проведените проучвания и клинични наблюдения при много пациенти през последните десетилетия показват, че не всички аспекти на еволюцията на роландовата епилепсия са доброкачествени (205): 1) някои случаи се отличават с терапевтична резистентност и изискват политерапия; 2) част от пациентите са с атипичен ход и развитие на по-редки форми или усложнения от спектъра на BECTS (атипична доброкачествена фокална детска епилепсия, преден оперкуларен синдром (Anterior opercular syndrome, AOS), енцефалопатия с електричен статус по време на сън, епилептичен статус при роландова епилепсия); 3) децата с BECTS са с интелектуално развитие, което не се различава от средните стойности за съответната възраст, но все по-често се съобщават дефицити в някои когнитивни функции - внимание, памет, зрително-пространствена ориентация, езикови функции и др., водещи до обучителни проблеми.

Отдавна са публикувани първите доказателства за влиянието на фокалната епилептиформна активност върху различни мозъчни процеси с корелация между наблюдавания когнитивен дефицит и честотата и топографското разпространение на епилептиформните разряди (269). Тези резултати са дали началото на проспективни проучвания при деца с роландова епилепсия с цел изясняване на връзката между фокалната EEG активност и развитието на когнитивен дефицит, както и дефиниране на ранни EEG белези, подсказващи вероятността за когнитивни усложнения.

Независимо от нарастващия брой публикации за наличие на когнитивен дефицит и поведенчески промени при ВЕСТS, все още липсва единно становище за причините (88,269,302). Обсъждат се две хипотези - когнитивните нарушения са следствие от същата мозъчна патология, която причинява епилепсията, или са резултат от влиянието на (мулти-)фокалната епилептиформна активност, която понякога е с голяма честота и продължителност. В основата на първата хипотеза стои схващането на Doose, Neubauer и Peterson, които приемат роландовата епилепсия като форма на т. нар. „наследствено нарушение на мозъчното съзряване” (198). Във връзка с втората хипотеза се обсъждат два основни механизма: 1) изява на преходен когнитивен дефицит с нарушения само по време на изявата на фокална активност; 2) хроничен и продължителен ефект на интерикталните разряди, които водят до синаптична реорганизация и нарушават процеса на развитие на дадена когнитивна функция (88,302). Изявата на „транзиторно когнитивно нарушение” на паметовите функции при пациенти с фокални епилептиформни промени в ЕЕГ е демонстрирана още през 1984 г. (269). При тест на краткотрайната памет по време на ЕЕГ при 7 от 10 деца с роландова епилепсия се установява дефицит, но само по време на фокалните промени в ЕЕГ (302). Този дефицит се обяснява с обхващането на определени невронални кръгове от епилептиформната активност, което ги прави недостъпни за нормалните физиологични процеси, особено по време на сън (269). Допуска се, че фокалната епилептиформна активност по време на сън взаимодейства с локалната бавновълнова активност на страната на епилептиформните промени, като по този начин повлиява нормалните невронални процеси и води до локални пластични промени, свързани с обучителни или когнитивни нарушения (269). Според Verrotti и съавт. интерикталната епилептиформна активност по време на сън повлиява връзката между темпоралния и фронталния кортекс като причинява декларативен паметов дефицит (293). Някои автори, обаче, отчитат, че този транзиторен когнитивен дефицит се наблюдава само при някои болни и поради това трябва да се търсят други причини (117,129).

При деца с ВЕСТS са описани разнообразни когнитивни нарушения (в зрително-моторната координация, езекутивни функции, паметови процеси, езикови функции), както и поведенчески отклонения, без да се посочва единен и характерен дефицит. Проведените изследвания на коефициента на интелигентност (IQ) показват стойности на IQ в границите на нормата, но в някои случаи по-ниски в сравнение с този на здрави контроли (116,212,296). Обучителни затруднения се описват при 17-41% от децата с ВЕСТS, като в 10% от случаите се изисква допълнително наблюдение и обучение.

Описани са дислексия, затруднения в разбиране на прочетеното, затруднения в четенето, писането и спелуването (45,78,116,118,198,207,212,213,222,234,245,266,275, 296).

При деца с ВЕСТС са описани поведенчески отклонения като хиперактивност, дефицит на вниманието, агресивност, опозиционно поведение и отклонения в социалните взаимоотношения (161). Някои автори откриват значими нарушения в отделни аспекти на вниманието (импулсивност, фокусирано внимание, селективно внимание, разпределено внимание), докато според други няма статистически значими разлики между деца с ВЕСТС и здрави контроли (63,84,88,212,234). Противоречиви са резултатите за влиянието на възрастта на изява на пристъпите и степента на поведенчески промени. Според Deltour и съавт. децата с по-ранно начало на пристъпите показват по-значително нарушение в краткотрайната памет и вниманието (63). Резултатите на Serminaга и съавт. не подкрепят тези данни – авторите не отбелязват зависимост от възрастта на изява на пристъпите и честотата на епилептиформените промени в сънно ЕЕГ (63).

Установена е по-висока честота на центрo-темпорални острия при деца със синдром на дефицит на вниманието и хиперактивност (Attention deficit hyperactive disorder, ADHD) без съпътстваща епилепсия (5,6%) в сравнение с общата популация на деца в училищна възраст (1,5-2%) (147). Интерес представлява въпросът за връзката между ADHD и роландовата епилепсия – дали това са две различни заболявания, неповлияващи се и изявяващи се едновременно, или е налице повлияване на невро-психологичния профил на деца с ADHD от наличните в ЕЕГ центрo-темпорални острия. Проведено изследване на 483 пациенти с ADHD показва, че децата с роландови разряди са показали по-изразени симптоми на хиперактивност и импулсивност, което се потвърждава от Holtmann и съавт. (147). Децата с ADHD и центрo-темпорални острия са с по-ранна възраст на изява на дефицит на вниманието. Това показва, че роландовите разряди или подлежащите механизми на епилептогенезата понижават границата на възрастта за възникване на дефицит на вниманието. Според Kim и съавт. е необходимо да се провежда скрининг за ADHD при пациенти с роландова епилепсия (164).

Широко обсъждан е въпросът за факторите, които повлияват когнитивните функции - възраст на начало на пристъпите, честота и тежест на пристъпите, наличие на подлежаща лезия, антиепилептично лечение, вид, морфология, честота на епилептичните разряди в ЕЕГ.

Ранното начало на епилептичните пристъпи има определяща роля за компрометиране на някои когнитивни функции и в последствие повлиява успеваемостта в училище. Установено е, че децата с първи пристъп в по-ранна възраст имат по-слабо представяне на проведените невро-психологични тестове (78,116,118,233,282).

Няма достатъчно убедителна връзка между антиепилептичното лечение и наличието на невро-психологичен дефицит като се има предвид, че лечението, което най-често е под формата на монотерапия, обикновено е с неголяма продължителност предвид самоограничаващия се ход и прекратяване на пристъпите през пубертета (88,116,118,234,266).

Не е регистрирана връзка между дефицита в когнитивните функции и честотата на епилептичните пристъпи (116,118,234,266,275), но е установена зависимост с честотата на интерикталната пароксизмална активност и нейното активиране по време на сън (25,78,84,88,118,233,234,266,275). Това поставя въпросът за необходимостта от терапия на епилептиформената активност (25,65,146,204). В изследване на Binnie и Marsten (234) при 8 деца е тествана краткотрайна памет - 50 % от тях са показали по-лош резултат, корелиращ с наличието на активно роландово огнище. Според Weglage и съавт. децата с единични острия и такива с честота на епилептиформените промени <5 за минута не са показали по-ниски резултати на Full Scale IQ (FSIQ), Performance IQ (PIQ) и Verbal IQ (VIQ), докато тези с чести епилептиформени промени (>6 в секунда) са били с по-лоши резултати на FSIQ, PIQ, но не и на VIQ (25,204). Голямата честота в будно състояние и темпоралният максимум на епилептиформените прояви, както и наличието на мултифокалност имат отношение към възникването на когнитивен дефицит (245). Други автори не откриват подобна зависимост (204,207). Massa и съавт. проучват подробно честотата на роландовите разряди в будност и сън при типични и атипични случаи като изтъкват, че честотата на острията в будност и по време на сън не е достатъчна, за да се предвиди усложнено протичане (205). В литературата се разглежда зависимостта на поведенческите и когнитивни отклонения и от други ЕЕГ характеристики: 1) наличие на интермитентен бавновълнов фокус със същата локализация; 2) голяма честота на фокалните промени през първия час на съня; 3) наличие на мултифокални двустранни, асинхронни разряди (129). Наличието на интермитентна бавновълнова абнормност отразява повишена кортикална инхибиция, която временно може да повлияе когнитивните функции (269). Редица изследвания търсят корелация между топографията на фокуса и вида на невро-психологичния

дефицит, като се установяват нарушения в зрително-пространствената памет и вниманието при десностранно огнище, а езиков дефицит - при левостранно огнище (198,269). Някои автори, обаче, не отчитат зависимост между страната на епилептичната активност и когнитивния профил, а други, въпреки че описват езикови нарушения при деца с роландова епилепсия, не откриват корелация със страната на огнището или с наличието на двустранни промени (302). Подобни са резултатите и от по-нови проучвания (129,197,207,276).

Невро-психологичните нарушения са налице основно по време на активната фаза на заболяването и изчезват след нормализиране на състоянието (234). Hommetetal и съавт. провеждат изследване на когнитивните функции при възрастни, които са били с VECTS в детството и не регистрират невро-когнитивни нарушения.

### **1.1.7 Връзка на VECTS с други епилепсии и с мигрената**

Описани са случаи на изява на две идиопатични фокални епилепсии при един и същи пациент, което предполага, че тези заболявания са фенотипни варианти на една подлежаща патология (105). Fejerman и Caraballo описват 10 случая, при които пристъпите протичат с иктално повръщане и с иктална анартрия при 10<sup>те</sup> пациенти, с околоцефална девиация при 9 от тях, с клонични парциални пристъпи при 7 случая, с вторично генерализиране при 2 от тях. В ЕЕГ са регистрирани окципитални пароксизми при всички случаи по време на сън и при 7 пациенти в будност, същите ЕЕГ<sup>та</sup> са показали независими центрo-темпорални острия при 9 случая. Авторите разделят пациентите в 3 групи: I група, включваща 5 деца, при които епилепсията е започнала като СП, след което се е изявила роландова епилепсия; II група, включваща 3<sup>ма</sup> пациенти, при които пристъпите са съчетавали симптоми, типични за роландовата епилепсия и СП; III група, включваща 2 случая, при които са се извявали едновременно пристъпи, характерни за роландовата епилепсия и СП.

Описана е и връзката на VECTS и детската абсансна епилепсия. Gambardella и съавт. проследяват 3 деца с типична VECTS, при които 1 до 4 год. след ремисия на роландовата епилепсия се извява детска абсансна епилепсия (123).

Друга интересна връзка представлява тази между VECTS и мигрената (105). В статията на Wirrell и Hamiwka е сравнена честотата на мигрената в три кохорти пациенти: с VECTS, с криптогенна/симптоматична парциална епилепсия и контролна група здрави деца. Изводите, които правят авторите, показват, че децата с роландова епилепсия имат по-висока честота на мигрена в сравнение с контролите, но не по-различна от децата с криптогенна/симптоматична парциална епилепсия (299).

### 1.1.8 Лечение на ВЕСТС

Преценката за започване на лечение при роландова епилепсия е комплексна като трябва да се имат предвид естественият ход на заболяването с редки пристъпи, основно по време на сън, липсата на подлежаща мозъчна патология, както и ефикасността и рискът от лечението (40).

Според някои автори еволюцията на епилепсията и спонтанната ремисия на пристъпите и ЕЕГ находката до пубертета не налагат провеждане на антиконвулсантна терапия (105,224,121,218,247). Ambrosetto and Tassinari сравняват ретроспективно 20 пациенти с лечение с 10 пациенти без лечение като откриват, че честотата на пристъпите, продължителността на активната фаза и изявата на нови пристъпи е еднаква в двете групи (20). Loiseau и сътр. описват 168 пациенти с ВЕСТС, като само при 5-10 % от тях наблюдават усложнено протичане, независимо от лечението, а 50 % са били с добър ход с или без лечение (183). Според авторите антиконвулсантна терапия е показана при  $\frac{1}{2}$  от децата с ВЕСТС. Основните критерии, определящи необходимостта от антиконвулсантна терапия, са клиничните, от които основен е честотата на пристъпите. Насочващи за инициране на лечение са (40,291,261): 1) кратък период между първите три пристъпа; 2) по-ранна възраст на начало на пристъпите; 3) наличие на генерализирани тонично-клонични пристъпи; 4) дневни пристъпи; 5) чести пристъпи. Когнитивните нарушения са задължителен фактор за започване на лечение (261). Според Metz-Lutz и съавт. индикация за започване на лечение е наличие на 3 парциални пристъпа за 1 месец или на 2 ГТКП в рамките на 3 месеца (193), а според Ambrosetto и съавт. лечение трябва да се започне след третия пристъп (19).

Съществуват различни мнения по отношение на продължителността на лечение: 1) 1 год. лечение, 2) до нормализиране на ЕЕГ находката, 3) до 14-16 год. възраст (40).

Валпроат (Valproate, VPA) и Карбамазепин (Carbamazepine, CBZ) са медикаментите на първи избор (7,18,40,291,64,38,169,192,228,241,303). Според изследване на Pavlou и съавт. при децата с билатерални епилептиформни разряди CBZ, VPA и Окскарбазепин (ОХС) имат еднакъв терапевтичен ефект, за разлика от децата с едностранни епилептиформни промени в ЕЕГ, при които CBZ и ОХС са показали по-добри резултати (230). При използването на CBZ трябва обаче да се има предвид възможността за активация на ЕЕГ абнормностите, както и за клинично влошаване с изява на абсанси, миоклонии, епилептичен статус (237,22). Фенобарбитал

и фенитоин са с подобна ефективност (40,38), но също могат да доведат до атипична еволюция (104).

Tzitivridou и съавт. проследяват ефекта на ОХС при 70 деца с новодиагностицирана роландова епилепсия (279). Резултатите показват, че медикаментът е ефективен в превенцията на пристъпите, нормализиране на ЕЕГ и запазване на когнитивните функции. Медикаментът се препоръчва като монотерапия и от други автори (4,74,119,153,173). ОХС обаче може да индуцира епилептичен негативен миоклонус и да доведе до атипична еволюция (105).

Бензодиазепините са медикаменти на избор при лечение на деца с ВЕСТС (22,87). Те се препоръчват като вечерен прием при децата с пристъпи само по време на сън (105). Някои проучвания не установяват разлика между Клобазам (Clobazam, CLB) и СВЗ, както и между Клобазам и другите конвенционални медикаменти по отношение на ефекта върху пристъпите (38,9). Според изследване на Andrade и съавт. двата медикамента са с подобна ефективност по отношение на пристъпите, но с CLB се постига по-рано ремисия и се отчитат по-малко странични ефекти (22). В сравнение с VPA и СВЗ, клоназепам (Clonazepam, CZP) обаче е показал по-голям ефект за изчезване на разрядите в ЕЕГ след 4 седмично лечение (195). Възможността за развитие на толерантност и страничните реакции на медикамента ограничават дълготрайната му употреба (105).

Султиам (Sultiam, STM) е показал ефект върху честотата на пристъпите и на епилептиформените промени в ЕЕГ (32,240,241,102,27,131,6,169). В проведено изследване се сравнява ефикасността на СВЗ (n=38 деца) спрямо STM (n=18 деца) като не се отчита съществена разлика между ефекта на двата медикамента (168). Ремисия на пристъпите е отчетена при 73,6% от децата, приемали СВЗ и при 76,7% от пациентите, приемали STM. Нормализиране на ЕЕГ е наблюдавано при 71% от децата от първата група, спрямо 42% от тези от втората. Трябва да се имат предвид странични реакции като тахи- и хиперпнея, парестезии и главоболие (131), както и възможността за повлияване на когницията при лечение със STM. Wittell и съавт. описват ефекта на STM при 6 деца. Въпреки че в ЕЕГ се регистрира подобрение, 5 от 6 деца са показали значително влошаване на паметта, а 4 - редукция на вниманието и математическите способности (301). В изследване на Borggraefe и съавт. при използването на STM и LEV (Леветирацетам, Levetiracetam) се постига ремисия на пристъпите в голям процент от случаите, но прекратяване на лечението поради появата на нежелани лекарствени

реакции или рецидив на пристъпите се наблюдава по-често при лечение с LEV отколкото със STM (37)

Леветирацетам също се използва като монотерапия или като допълваща терапия (3,74,37,155,166,30,192,303). Според Mellish и съвт. от новите антиепилептични медикаменти LEV е предпочитаният за лечение на ВЕСТС (192). Verrotti и съвт. проследяват 21 деца, лекувани с LEV в продължение на 12 месеца (291). След 6 месеца пълна ремисия е отчетена при 30,1 % от пациентите, а при 9 деца (42.8%) е отбелязано намаляване на честотата на пристъпите с повече от 50 %. След 12 месеца всички пациенти са били без пристъпи или с редуция на пристъпите с повече от 50 %. Изследването показва, че LEV може да бъде ефективен и добре толериран при роландова епилепсия в началото на заболяването или като монотерапия след други медикаменти, които не са имали ефект. Пилотно проучване на LEV при 6 деца с когнитивни нарушения на фона на терапия с CBZ и ОХС показва подобрене в невропсихологичните функции при замяна на предходното лечение с LEV (166).

Двойно сляпо, плацебоконтролирано проучване на Габапентин при 225 деца в рамките на 36 седмици показва, че медикаментът е ефективен за контролиране на пристъпите при роландова епилепсия (39).

Ламотрижин (Lamotrigine, LTG) (1,9,10,93) и Топирамат (Topiramate, TPM) могат да се добавят към терапията на ВЕСТС при резистентност на пристъпите към другите антиепилептични медикаменти (АЕМ) (159,178). Въпреки че са отчитани положителни ефекти на LTG, преобладават наблюденията за агравация на епилепсията с изява на епилептичен негативен миоклонус.(261). При сравняване на ефекта на CBZ и TPM Kang и съвт. не откриват разлика по отношение на процента пациенти без пристъпи за периода на наблюдение. Въпреки това те отчитат по-голям брой пациенти с паметови затруднения и сомнолентност на фона на лечение с TPM, както и по-голям брой случаи със засягане на аритметичните способности, концентрацията и вниманието (159). Lim и съвт. не откриват значителна разлика по отношение на контрола на пристъпите и резултатите от тестовете за IQ и поведенчески проблеми при лечение на пациентите с ниски дози TPM или CBZ (178).

### **1.1.9 Прогноза при ВЕСТС**

Прогнозата е добра с ремисия на пристъпите и EEG находката при над 90% от случаите на ВЕСТС до 12 год. възраст, независимо от провеждането или не на терапия (105). Честотата на генерализираните пристъпи при възрастните, прекарвали роландова епилепсия, обаче е по-голяма, отколкото в общата популация (105,183). Когнитивните

функции при пациентите в ремисия обикновено не се различават от тези на контролите (148). Прогнозата обаче е различна при атипично протичане на роландовата епилепсия.

## **1.2 Атипична еволюция на BECTS**

Терминът „атипична еволюция на доброкачествените фокални епилепсии в детска възраст“ обозначава случаите на значителна аgravация в клиничното протичане със зачестяване на фокалните пристъпите и/или изява на друг тип пристъпи (абсанси, атонични, миоклонични), развитие на когнитивен дефицит и поведенчески промени, активация на промените в EEG до ESES. Към тази група атипични форми спадат: енцефалопатията с ESES, LKS, епилептичен статус при BECTS (SEBECTS), ABFEC и преден оперкуларен синдром при BECTS. Счита се, че те заедно с роландовата епилепсия съставляват един общ континуум, в който различният клиничен фенотип се дължи на различна експресия на обща генетична основа или на генетична хетерогенност (96). Nieto-Barrera и съавт. определят енцефалопатията с ESES, LKS и ABFEC съответно като най-тежката, средната по тежест и доброкачествената форма на един възрастово-свързан епилептичен синдром, който се характеризира с неврокогнитивен дефицит и поведенчески промени, съпътствани от ESES в EEG (81).

### **1.2.1 Атипична доброкачествена фокална епилепсия в детска възраст**

Първоначалното описание на клиниката и EEG находката при ABFEC е направено от Aicardi и Chevrie през 1982 год. (105). Те наблюдават 7 пациенти с изява на първите парциални пристъпи в диапазона от 2 ½ до 6 год. възраст. В хода на клиничното протичане, освен зачестяване на парциалните моторни пристъпи, авторите описват изява на атипични абсанси и миоклонично-атонични пристъпи. В EEG регистрират значителен контраст между запис в будно състояние с данни за фокална пароксизмална активност и този по време на сън с епилептиформена активност от почти непрекъснати комплекси острие-бавна вълна. Въпреки че електро-клиничните белези предполагат диагнозите синдром на Lennox-Gastaut или миоклонично-астатична епилепсия (MAE), е наблюдавана спонтанна ремисия, а децата са били с нормален неврологичен статус и когнитивни функции. Авторите въвеждат термина „Атипична доброкачествена фокална епилепсия в детска възраст“ като посочват, че при голям процент от тези деца първоначално неправилно се поставя диагнозата синдром на Lennox-Gastaut. През 1989 год. Doose анализира клиничната симптоматика при 4 деца, която в значителна степен наподобява тази, описана от Aicardi и Chevrie (95). Той наблюдава значително припокриване между ABFEC и роландовата епилепсия като набляга и върху общите черти с LKS и енцефалопатията с ESES. Поради

семиологичните прилики със синдром на Lennox-Gastaut, авторът използва термина “pseudo Lennox syndrome”.

#### **1.2.1.1 Етиология**

Редица автори обсъждат ролята на генетичните фактори за развитието на ABFEC (81,89,250,254). Doose и съавт. провеждат EEG изследване при 29 семейства на деца с ABFEC (96,142). Данните показват, че при 29% от братята и сестрите на тези деца се регистрират фокуси от остри вълни, като този процент се увеличава до 40%, ако се вземат предвид само децата на възраст от 3 до 10 год. Промените са предимно мултифокални и неразличими от тези на роднини на деца с роландова епилепсия. Описани са и фамилни случаи на ABFEC, включително и такива на близнаци (81). Saltik и съавт. наблюдават 3 пъти по-голяма честота на положителна фамилна анамнеза в групата на деца с атипична еволюция в сравнение с контролната група пациенти (254).

#### **1.2.1.2 Клинична картина**

След съобщението на Aicardi и Chevrie са описани редица случаи на деца с ABFEC (17,104,143,142,246,278). Обикновено при тези пациенти първоначално се поставя диагнозата VECTS, поради изявата на фокални, предимно нощни пристъпи със семиология, типична за роландовата епилепсия. Рядко ABFEC започва без първоначални клинични или EEG белези за VECTS (105). Електро-клинично влошаване настъпва 6 месеца до 2 години (средно около 1 ½ год.) след това. То се характеризира със зачестяване на фокалните пристъпи и/или на ВГТКП, както и с изявата на атипични абсанси, атонични или миоклонични пристъпи (105,106,120). Hahn и съавт. описват клиничното протичане при 43 деца с ABFEC. Основният тип пристъпи (при 2/3 от пациентите) са атоничните, миоклоничните и атипичните абсанси, а фокални роландови пристъпи са регистрирани при близо 1/3 от децата (143). Най-чести, понякога многократни до степен на субстатус, са атоничните пристъпи и атипичните абсанси (142,143). Атоничните пристъпи могат да обхванат сегмент или цял крайник, или дифузно аксиалната мускулатура, което довежда до многократни клюмвания на главата и/или падания. Те са свързани с потискане на мускулната активност, което довежда до краткотрайна загуба на мускулния тонус. EEG показва, че електромиографският „тих“ период, кореспондиращ клинично на атонията, е свързан с бавновълновата компонента на комплексите острие-бавна вълна. Сакадираният характер на някои от паданията вероятно е резултат от редуването на мускулни атонии и възстановена мускулна контракция в интервалите между тях (67,105,227,252). Rubboli

и съавт. установяват, че „симптоматичните разряди“, тоест тези, свързани с изявата на епилептичен негативен миоклонус, се различават от асимптомните по тяхната амплитуда и локализация, като съществува позитивна корелация между интензитета на фокалната атония и амплитудата на контралатералните разряди (252). Проведените неврофизиологични изследвания показват първично или вторично засягане на фронталната кора, основно на допълнителната моторна кора (supplementary motor area, SMA) (268).

Описана е характерна динамика в протичането на ABFEC, с редуване на периоди на зачестяване на пристъпите, разделени от такива без пристъпи (120). Aicardi и съавт. наблюдават при 11 от 12 пациенти периоди с чести пристъпи, продължаващи от 3 до 12 седмици, разделени от безпристъпни периоди от 3 до 18 месеца (105).

### **1.2.1.3 EEG находка**

EEG находката при ABFEC показва наличие на фокални разряди от остри вълни или комплекси острие-бавна вълна, както и на дифузна пароксизмална активност в будност, със значителна активация на епилептиформните промени по време на сън. Най-често фокалните промени обхващат центрo-темпоралните области, въпреки че може да се регистрира атипична локализация на пароксизмалната активност, а според Hahn и съавт. в поне един EEG запис на пациента промените са мултифокални (142). Същите автори отбелязват висок процент на EEG записи с данни за фронтални епилептиформни промени. Според Doose и съавт. наличието на фронтални фокуси показва тенденция за генерализация на епилептиформните разряди и потенциална терапевтична резистентност (142,246). Saltik и съавт. описват фокални бавновълнови промени в областта на най-изразената фокална епилептиформна активност при 25% от пациентите, като тези промени са непрекъснати, а не пароксизмални, и лесно могат да се интерпретират като наличие на подлежаща лезия, а не като функционални промени (254). По време на сън в над 50% от случаите се отчитат активация и генерализация на пароксизмалната активност до степен на ESES (142,246).

### **1.2.1.4 Прогноза**

При децата с ABFEC изходът по отношение на пристъпите и EEG промените е доброкачествен, със спонтанна ремисия около юношеството (44,142). Hahn и съавт. отчитат клинична ремисия при 84% от децата за 3 годишен период на наблюдение, като при нито един пациент над 15 години не са наблюдавани пристъпи. Независимо от доброкачествения изход по отношение на пристъпите и EEG находката, при над 50% от децата се развива различен по степен когнитивен дефицит (143,254,289). Описани са и

случаи без остатъчен когнитивен дефицит, като те се считат за подгрупа на ABFEC, характеризираща се с по-доброкачествено протичане (246). Callenbach и съавт. проследяват 9 деца с ABFEC и при нито едно от тях не отбелязват наличие на обучителни затруднения или когнитивен дефицит (44). Fejerman и съавт. описват 26 деца с първоначални типични клинични и EEG белези за роландова епилепсия и последващо значително зачестяване на пристъпите, развитие на когнитивни, поведенчески и речеви нарушения, съпроводени с регистриране на ESES в EEG при част от тях (104). Наблюдаван е благоприятен изход при 11 от тези деца с поставена диагноза ABFEC, въпреки че 5 от тях са имали остатъчни обучителни затруднения. Авторите наблягат върху необходимостта от търсене на клинични и EEG маркери за атипична еволюция, което е от значение за прогнозата и терапевтичните подходи.

Липсват ясно дефинирани ранни белези, които могат да предопределят атипична еволюция. Въпреки това, ранната възраст на изява на пристъпите се определя от редица авторите като рисков фактор (246,254,309). В изследването на Hahn и съавт. по-голяма част от децата са били на възраст 2-5 години при изява на първия пристъп (143). Fejerman и съавт. описват възраст на изява на епилепсията под 4 години при 25 от 39 деца с атипична еволюция (106). Според Callenbach и съавт., обаче, възрастта на начало на епилепсията, както и наличието на първоначално многобройни пристъпи и на различни видове пристъпи не са прогностично значими фактори (44).

Търсят се и белези в EEG, предопределящи атипична еволюция. За пръв път Massa и съавт. систематизират 5 качествени параметъра, корелиращи с атипично протичане (190). Saltik и съавт. описват белези в EEG, които сигнализират за възможно развитие на ESES (254). При 55.6% от пациентите в пре-ESES стадия те регистрират вторична двустранна синхронизация на фокалните промени. В този период авторите отчитат и значително зачестяване на пристъпите (при 38% от пациентите), и изява на нов тип пристъпи (при 83% от пациентите). Kanemura и съавт. откриват връзка между атипичните клинични белези, наличието на фронтален фокус в EEG и наличието на по-продължителни периоди с регистриране на много активни EEG абнормности (158).

#### **1.2.1.5 Диференциална диагноза**

Атоничните пристъпи и атипичните абсанси при деца с ABFEC обикновено настъпват многократно дневно и погрешно могат да насочат към диагнозата синдром на Lennox-Gastaut. Трудности в диагностицирането възникват и поради факта, че находката в EEG при атипичната роландова епилепсия може да наподобява тази при синдром на Lennox-Gastaut. При ABFEC липсват тонични друп-атаки и нощни тонични

пристъпи, както и бърза активност в ЕЕГ, а основната активност е нормална и рядко леко забавена. Това, заедно с различната етиология и клинично протичане, опосредства диференциалната диагноза между двата синдрома (105,142). Диференциална диагноза се налага и с миоклонично-астатичната епилепсия (МАЕ). За разлика от АВФЕС, при МАЕ фокалните пристъпи са изключително редки, ЕЕГ се характеризира с наличие на двустранно синхронни комплекси острие-бавна вълна или полиспайк-бавна вълна, а обикновено основната активност е забавена (142). Поради значителния процент на случаи с ESES и когнитивен дефицит, е необходимо изключване на LKS и енцефалопатия с ESES. При енцефалопатията с ESES когнитивният дефицит е глобален и значителен, а ESES като ЕЕГ находка се задържа за продължителен период от време, понякога - години. Постепенното или остро развитие на афазия с водеща вербална слухова агнозия и поведенчески отклонения с или без когнитивен регрес при LKS помагат за диференциалната диагноза с АВФЕС. Трябва да се имат предвид и ниската честота на пристъпи при LKS, и наличието на доминираща темпорална епилептиформена активност (105).

Деца с хемипареза и унилатерална полимикрогирия могат да развият епилепсия с енцефалопатно протичане (първоначални фокални моторни пристъпи, последващи миоклонични, атонични и атипични абсанси и ЕЕГ с ESES), имитиращо атипичната еволюция на идиопатичната фокална епилепсия (105). Този определен тип енцефалопатия споделя подобни патологични механизми и почти подобна еволюция с пациентите с АВФЕС. Коровите промени при полимикрогирия често са по-разпространени, отколкото видимите промени в Магнитно-резонансната томография (МРТ). Увеличената възбудимост на абнормната кора и редуцираната инхибираща активност на кортикалната повърхност, заобикаляща полимикрогирията, може да предизвикат хиперсинхронни невронални разряди. ЕЕГ при тези пациенти показва унилатерални синхронни острия в будност, които стават дифузни и непрекъснати по време на сън. Двустранните непрекъснати разряди острие-вълна по време на бавновълновия сън са с по-висок волтаж над малформативната зона, което показва, че е налице вторична двустранна синхронизация, която вероятно корелира с появата на атипичните абсанси и епилептичния негативен миоклонус.

Електроклиничният патерн, наблюдаван при случаите с едностранна полимикрогирия, не е описан при други типове кортикални малформации, факт, който насочва към наличието на уникална анатоמו-функционална система (105). Caraballo и съавт. сравняват клиничното протичане при пациенти с едностранна полимикрогирия и

с шизенцефалия тип затворена устна – и двете състояние следствие на абнормна кортикална организация, като не наблюдават електро-клинично протичане, свързано с вторична двустранна синхронизация при пациентите с шизенцефалия.

ESES е регистриран и при пациенти с двустранни малформации на кортикалното развитие, които принципно не са симетрични и в повечето случаи включват кора с полимикрогирия (105).

### **1.2.2 Медикаментозна агравация като причина за атипична еволюция на ВЕСТS**

Освен случаите на спонтанна атипична еволюция са описани и редица случаи на агравация на пристъпите, изява на атипични абсанси, атонични, миоклонични пристъпи, нарушения в речта и училищната успеваемост, както и активация на промените в ЕЕГ при използване на определени антиконвулсанти. Такова клинично и ЕЕГ влошаване може да се дължи на: 1) парадоксална реакция – наблюдава се, когато се регистрира екзацербация на пристъпите от антиепилептичен медикамент, предназначен за лечение на същите тези пристъпи; 2) интоксикация с антиконвулсант; 3) неподходящ избор на медикамент (137). Доказването на агравирания ефект на даден медикамент е възможно при съчетание на: 1) влошаване на епилепсията при терапевтични дози и нормално серумно ниво на медикамента; 2) нормализиране на симптоматиката при спиране на медикамента и последващо влошаване при повторното му въвеждане (214). В някои случаи е трудно разграничаването на индуциращата роля на антиконвулсанта от спонтанното клинично влошаване следствие на естествения ход на епилептичния синдром (28).

Добре известен е агравираният ефект на CBZ при генерализираните епилепсии (214). Според Carter и съавт. най-вероятният механизъм, по който CBZ предизвиква влошаване на пристъпите, е чрез активация на епилептиформената активност в ЕЕГ (137). Това се демонстрира чрез изявата или зачестяването на генерализираната пароксизмална активност и успоредното влошаване на пристъпите след добавяне на CBZ. Snead и Hosey (263) отчитат по-голям риск при деца с няколко типа пристъпи, а според Horn и съавт. (137) рискови са децата с детска абсансна епилепсия, синдром на Lennox Gastaut, тежка ранна детска миоклонична епилепсия и ювенилна миоклонична епилепсия. Snead използва ЕЕГ за определяне на риска от екзацербация – според него наличието на двустранно синхронни разряди от комплекси острие-бавна вълна с честота 2,5-3 Hz е свързано с по-голяма вероятност за изява на атипични абсанси при лечение с CBZ, докато наличието на генерализирана пароксизмална активност показва

по-голям риск за зачестяване на генерализираните конвулсивни пристъпи (263). Подобно влошаване е описано и при деца с фокални епилепсии (9,67,92,263). Caraballo и съавт. описват две деца с роландова епилепсия, при които след започване на лечение с CBZ в EEG е регистриран ESES и са се изявили атипични абсанси (75). Според авторите прилагането на този медикамент предразполага към вторична двустранна синхронизация на фокалната пароксизмална активност в EEG. Те определят наличието на дифузни интериктални разряди от острие-бавна вълна като рисков фактор за възникване на парадоксална реакция. Prats и съавт. описват 6 деца с типична роландова епилепсия (4 - лекувани с CBZ и 2 – с VPA), при които е наблюдавана атипична еволюция с увеличаване честотата на пристъпите, изява на ESES и развитие на когнитивен дефицит (237). Тази еволюция, обаче, е наблюдавана след безпристъпен период между 2 седмици и 1 ½ год. от началото на терапията. Въпреки че влошаването на пристъпите е изчезнало след изключване на съответния медикамент, според авторите атипичната еволюция в тези случаи не може да се отдаде само на използваните антиепилептични лекарства. Трябва да се имат предвид и подлежащите, специфични за епилептичния синдром, механизми, които определят възможността за спонтанна атипична еволюция, допълнително агравиреща се от съответния медикамент (75). Guerrini и съавт. описват 2 деца с роландова епилепсия с някои атипични белези и с епилептичен негативен миоклонус, при които е отчетено влошаване, включително и в EEG, след добавяне на CBZ (137). Авторите определят децата с роландова епилепсия и епилептичен негативен миоклонус като рисков контингент за възникване на парадоксална реакция. Те наблюдават не само влошаване със зачестяване на епилептифомените промени, но и увеличаване на амплитудата и продължителността на бавновълновата компонента на комплексите острие-вълна. Поради това, наличието на комплекси, а не само на остри вълни центрo-темпорално, е свързано с по-голям риск от влошаване при лечение с CBZ (227).

Ефект, подобен на този от CBZ, е описан и при приложение на Фенобарбитал (75,137). Nanapo и съавт. описват пациент с BECTS с изява на атипични абсанси след въвеждане на Фенобарбитал (145).

Описани са случаи на влошаване при използване на ОХС (66,249). Grosso и съавт. наблюдават такава парадоксална реакция при 3 деца (132). Въпреки че пациентите са имали типични за роландовата епилепсия клинична картина и EEG находка, при тях са регистрирани и някои атипични белези. Наблюденията на авторите

показват, че децата с ВЕСТS, особено тези с атипични белези, са с по-голям риск за развитие на парадоксална реакция при терапия с ОХС.

Освен влошаване на синдрома на Dravet и на ювенилната миоклонична епилепсия при лечение с LTG, парадоксална реакция със зачестяване на пристъпите, изява на нов тип пристъпи, агравация на ЕЕГ и съпътстващи когнитивни и поведенчески промени е наблюдавана и при деца с роландова епилепсия (9,10,125). Catania и съавт. за пръв път описват случай на ВЕСТS с изява на обучителни затруднения и на абсансни пристъпи след въвеждане на LTG (62). Battaglia и съавт. описват 11 годишно момиче с ABFEC, при което се развива тежка афазия, съпроводена със значително влошаване в ЕЕГ, след въвеждане на LTG към терапията. Те наблюдават и изчезване на тази симптоматика след спиране на медикамента (28).

Karkare и съавт. описват 2 деца с фокална епилепсия, при които на фона на лечение с LEV са наблюдавани индуциране в първия и влошаване при втория случай на епилептичен негативен миоклонус (160). Влошаване на епилептичен негативен миоклонус, изява на ESES и поведенчески промени след добавяне на LEV са описани и от Caraballo и съавт. при дете с криптогенна фокална епилепсия (59).

### **1.2.3 Епилептичен статус при ВЕСТS**

Епилептичният статус при роландова епилепсия (SEBECTS) се характеризира с непрекъснати фокални пристъпи с клонични потрепвания на лицевата мускулатура, сиалорея и оромоторна диспраксия (72,104,105,170). Често са налице епилептичен негативен миоклонус и атонични пристъпи, протичащи с клюмване на главата и/или падания (128). Клиничното влошаване се съпътства с увеличаване на честотата и амплитудата на интерикталните разряди в ЕЕГ. При заспиване и по време на сън се регистрира почти непрекъсната епилептиформна активност до степен на ESES (128). Икталната ЕЕГ показва непрекъснати разряди от острия или комплекси, доминиращи в роландовата област, които могат да се потиснат при волеви движения на устата и езика. Такова потискане на епилептиформната активност от волеви движения, включително и на контралатералната ръка или пръсти, е описано само в случаите на функционални промени, но не и при структурни лезии (284). При деца с SEBECTS с наличие на независими левостранни и десностранни парциални пристъпи и двустранни епилептиформни промени клиничната картина наподобява тази при преден оперкуларен синдром (72,130). Според Gregoгу и съавт. наличието на асинхронни десностранни и левостранни роландови пристъпи при деца с ВЕСТS може да бъде предразполагащ фактор за развитие на парциален епилептичен статус (130).

През 1987 год. Fejerman и съавт. описват за пръв път 2 деца с клинични и ЕЕГ белези на SEBECTS, при които е регистриран електричен статус по време на сън и са наблюдавани непрекъснати фокални пристъпи в будност и сън (103). Пристъпите са били резистентни на стандартните антиепилептични медикаменти, а ефект е постигнат след приложение на кортикостероиди. През 1991 год. Colamaria и съавт. описват 4 случая на SEBECTS, като при тях ремисия е постигната с диазепам, CLB и VPA (72). Оттогава са описани няколко случая на SEBECTS с подобно клинично протичане и различен ефект от приложените антиепилептични медикаменти (104,105,130).

#### **1.2.4 Преден оперкуларен синдром при VECTS**

Преден оперкуларен синдром може да възникне при наличие на структурни или функционални нарушения, обхващащи фронталния оперкулум, включително и долната роландова област. Наречен е синдром на Foix-Chavany-Marie в чест на авторите, които описват заболяването при двама възрастни с двустранен инфаркт (138). Характеризира се със симптоматика, дължаща се на централни нарушения на волевия контрол на фацио-глосо-фаринго-мастикаторната мускулатура, при запазена автономна и рефлекторна моторна активност. Клиничната изява може да варира от пълен преден оперкуларен синдром с дисфагия, дизартрия, сиалорея и „псевдопериферна” лицева пареза със слабост на горната и долната лицева мускулатура, но при запазена емоционална експресия, до по-леки варианти с предимно речеви проблеми или пролонгирани епизоди на сиалорея и оромоторна диспраксия (70,138,260).

За пръв път Penfield и Jasper описват псевдобулбарен синдром с непрекъснатата сиалорея с иктален произход при пациент с глиозни промени в предния оперкулум (138). Преден оперкуларен синдром (Anterior opercular syndrome, AOS) е наблюдаван при възрастни с *epilepsia partialis continua*, симптоматична и криптогенна фокална епилепсия (31,138). В детска възраст синдромът може да бъде перманентен, като резултат на вродени малформации или придобити структурни промени (70,138,228), или интермитентен на фона на определен епилептичен синдром (260,267). Описани са и фамилни случаи на AOS. Scheffter и съавт. проследяват семейство с 9 засегнати членове от 3 поколения с нощни oro-фацио-брахиални пристъпи, вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи и центрo-темпорална епилептиформна активност в ЕЕГ, при които са наблюдавани орална и речева диспраксия и когнитивни нарушения (256). Налице е автозомно-доминантно унаследяване с клинична антиципация. При тези пациенти са описани епизоди на псевдобулбарна симптоматика, продължаващи от часове до няколко месеца, съпроводени със значителна активация на

епилептиформените промени в ЕЕГ до степен на ESES и/или със зачестяване на пристъпите. Симптоматиката се различава от тази при функционалния AOS при VECTS, тъй като се наблюдава персистиране на оралната диспраксия години след прекратяване на пристъпите.

При деца с VECTS могат да се наблюдават по-кратки или по-дълги епизоди на флукутираща псевдобулбарна симптоматика при ЕЕГ данни за непрекъсната фокална епилептиформена активност, обхващаща двете хемисфери (13,70,138,248,251). Наличието на двустранни епилептиформени промени компрометираща компенсаторния капацитет на другата хемисфера и предизвиква интермитентна дисфункция на речта и оро-моторната активност (70). Venninger и съавт., обаче, описват случай на преходен AOS при данни за добре локализирана, едностранна епилептиформена активност, обхващаща левия преден оперкулум и съпроводена с иктална контракция на дясната лицева мускулатура. Авторите не изключват възможността за контралатерална пропация на епилептиформената активност, която се маскира от артефакти поради мускулни контракции, или за ограничаване на епилептиформената активност в дълбоки структури, което възпрепятства регистрирането ѝ със скалпови електроди (31).

При деца с VECTS първият епизод на оперкуларен синдром може да се предшества или съпровожда от фокални пристъпи, въпреки че псевдобулбарните симптоми могат да са първоначална клинична изява. Основната диференциална диагноза в тези случаи е с LKS. Децата с AOS, обаче, нямат нарушение в разбирането и са в ясно съзнание, с възможност за изпълнение на команди. Вариациите в клиничните симптоми при двата синдрома са свързани в голяма степен с локализацията и разпространението на епилептиформените разряди, а не толкова с разлика в патофизиологията (138).

## **1.2.5 Електричен епилептичен статус по време на сън**

### **1.2.5.1 Исторически данни**

През 1971 год. Patry и съавт. описват електроенцефалографска находка, характеризираща се с наличие на непрекъснати комплекси от острия-вълни по време на бавновълновия сън при 6 деца (229). Този ЕЕГ феномен е наречен от авторите „електричен или субклиничен“, тъй като не е съпроводен със съответна клинична изява. Tassinari и съавт. въвеждат термина „електричен епилептичен статус по време на бавновълнов сън“, като определят стриктни критерии за неговото дефиниране, а именно: наличие на непрекъснати комплекси острие-вълна, обхващащи най-малко 85% от времето на бавновълновия сън и персистиращи в 3 или повече последователни ЕЕГ

записа, проведени през 1 месец (283,285). През 1989 год. Комисията по класификация и терминология на ILAE въвежда термина „непрекъснати комплекси острие-бавна вълна по време на бавновълнов сън” (CSWS), като го дефинира като епилептичен синдром, характеризиращ се с: 1) разнообразни видове пристъпи - парциални и генерализирани по време на сън и атипични абсанси в будно състояние, без наличие на тонични пристъпи; 2) типична EEG находка с непрекъснати комплекси по време на бавновълновия сън, която се регистрира след началото на пристъпите, като продължителността ѝ варира - месеци и години; 3) благоприятна еволюция на епилептичните пристъпи и EEG находката със спонтанна ремисия, но лоша прогноза с оглед развитието на когнитивен дефицит (239). В доклад на Комисията по класификация и терминология на ILAE от 2010 год. се използва терминът „епилептична енцефалопатия с CSWS“ (34). В настоящия момент термините CSWS и ESES се използват обикновено като синоними (41,288), въпреки че някои автори предпочитат да използват ESES за обозначаване на характерната EEG находка, а CSWS за обозначаване на клиничния синдром, характеризиращ се с епилептични пристъпи, неврокогнитивен регрес и наличие на ESES (182).

#### **1.2.5.2 Епидемиологични данни**

ESES е възрастово-зависим феномен, който се наблюдава само при деца. Най-често се регистрира между 4-7 годишна възраст, изключително рядко - при деца над 12 и под 2 години (94). Въпреки това, има описан случай с ESES при жена на 21 години. Това показва, че може би ESES не винаги е възрастово-свързан, поради което при когнитивен регрес, съпътстващ изявата на епилептични пристъпи, е уместно провеждане на EEG по време на сън (189).

ESES се регистрира при 0,5-0,6% от децата с епилепсия, като се наблюдава по-често при момчета (94,179).

#### **1.2.5.3 Етиология**

Въпреки че по-голяма част от децата (62-74%) имат нормално невропсихично и моторно развитие преди изявата на ESES (182), са описани редица случаи на пациенти с мозъчни лезии – поренцефални кисти, кортикални малформации, хидроцефалия, таламични лезии, при които в определен етап се регистрира ESES (29,41,94,141,171,182,285). Това показва, че част от епилепсиите с ESES принадлежат към групата на симптоматичните епилептични синдроми. Подлежаща патология се установява в около 40% от случаите (171). Saltik и съавт. отбелязват, че децата с

идиопатична парциална епилепсия съставляват 21% от техните случаи с ESES, а в проучването на Kramer и съавт. тези пациенти са 37 % (171).

Механизмите, свързани с развитието на ESES, са комплексни и не напълно изяснени. Счита се, че таламичните ядра играят важна роля в генерирането на ESES, в полза на което говорят случаи на кластични таламични лезии при деца с ESES. Наличието на ранни лезионни промени може да доведе до патологична свръхвъзбудимост на невроналната мрежа, която да поддържа генерирането на епилептична активност (141,285). Налице са и данни за възможна генетична етиология, въпреки изключително редките фамилни случаи на ESES. Blennow и съавт. (250) описват монозиготни близнаци с CSWS, а De Tiege и съавт. (89) - две семейства, при които се комбинират роландова и криптогенна епилепсия с ESES при роднини от първи ред. Тези наблюдения насочват към вероятна обща генетична основа на двата епилептични синдрома, като по-тежката клинична експресия в случаите с ESES може да се дължи на модифициращото действие на други генетични или придобити фактори.

Епилептични синдроми, свързани с наличие на EEG феномена на ESES, са: ABFEC, AOS, SEBECTS, LKS, енцефалопатия с ESES.

Синдромът на Landau-Kleffner (41,105,224,223) се характеризира с придобитата афазия, редки епилептични пристъпи, ESES, когнитивен дефицит и поведенчески нарушения. В EEG в будност се регистрират фокални, най-често задно-темпорални, мултифокални или генерализирани разряди, а по време на сън се наблюдава значителна активация на епилептиформените промени до степен на електричен статус. Езиковите нарушения, които често предшества изневяването на епилептичните пристъпи, се развиват след период на нормално езиково развитие при детето и първоначално се изневяват под формата на вербална слухова агнозия, последвана от развитие на тежък експресивен дефицит.

Енцефалопатията с ESES (41,105) е епилептична енцефалопатия, характеризираща се с различни видове пристъпи, съпътствани от глобален когнитивен регрес, поведенчески отклонения, моторен дефицит и EEG находка с ESES.

LKS и енцефалопатията с ESES са епилептични енцефалопатии, тоест състояния, при които епилептиформената активност и честите и тежки пристъпи, поотделно или заедно, допринасят за неврологично влошаване (34). Въпреки че са дефинирани като различни заболявания, напоследък все повече автори считат, че LKS и енцефалопатията с ESES са два аспекта на едно и също подлежащо мозъчно увреждане (202). Общият произход се потвърждава и от проведените функционални образни и

невропсихологични изследвания. Значително по-доброкачествената роландова епилепсия също е свързана с LKS и енцефалопатията с ESES чрез общи патофизиологични механизми. Това, както и припокриването в клиничната манифестация и EEG находката, определят тези епилептични синдроми като част от един общ спектър (206).

#### **1.2.5.4 Клинично протичане**

В хода на развитието на епилептичните синдроми с ESES се оформят 2 основни фази. Първата се характеризира със зачестяване на съществуващите и с изява на нови пристъпи, успоредно с развитието на когнитивен дефицит, поведенчески отклонения и регистриране в EEG на ESES. Тази остра фаза се последва от фаза на възстановяване, при която се наблюдава клинично подобрене, съпътствано от нормализиране на EEG находката (41). Като се има предвид тази двуфазна еволюция, се предполага, че ESES сам по себе си допринася за развитие на невро-когнитивен дефицит. В полза на това говорят: 1) връзката между локализацията на епилептиформените промени и вида на наблюдавания когнитивен дефицит; 2) ясната времева зависимост между когнитивния спад и активацията на промените в EEG; 3) клиничното подобрене, понякога до пълна ремисия, настъпващо успоредно с подобрието в EEG и изчезването на ESES; 4) връзката между продължителността на ESES и тежестта на когнитивния дефицит (283). Според други автори, обаче, ESES не е пряка причина за психомоторния регрес, а е само една от изявите на подлежаща мозъчна патология, определяща и когнитивния дефицит (41).

Най-често (в около 80% от случаите), преди изявата на ESES, при пациентите са налице редки прости или комплексни парциални пристъпи, ВГТКП или абсанси (105). Регистрирането на ESES, обикновено около 2-3 години по-късно, се съпътства от значително увеличаване на честотата на пристъпите, поява на нов тип пристъпи (атипични абсанси, атонични, миоклонични, миоклонично-астатични) и на когнитивен регрес. Когнитивният регрес рядко е първи симптом, предшестваш изявата на ESES. Нетипично е и регистрирането на ESES като единствен първи симптом (182).

Изявата на ESES обикновено е свързана и с развитието на двигателни нарушения – атаксия, диспраксия, дистония, оромоторен или фокален дефицит (171,179,287). Vegiotti и съавт. описват дете с дефицит в едната ръка, който авторите класифицират като моторно negliжиране, тоест двигателно нарушение, при което не са налице паретични, тонусови, гнозисни или сетивни нарушения, а лезията е функционална и причинена от персистиращия едностранен електричен статус (287).

Наблюдаваният когнитивен регрес, съпътстващ ESES, включва широк спектър от когнитивни и поведенчески промени, с различна степен на тежест – хиперактивност и дефицит на вниманието, импулсивност, агресивност, психотични състояния, езиков регрес, нарушения в паметта и в пространствено-времевата ориентация, и произтичащите от това обучителни затруднения, влошаване на социалните контакти и емоционална лабилност (41,80,94).

Съществуват различни хипотези, обясняващи значението на ESES за изявата на когнитивен дефицит. Най-разпространена е тази на Landau и Kleffner (283). Според нея персистиращите епилептиформни разряди водят до функционални нарушения в коровата област, в която се генерират, като оказват влияние върху кортикалната матурация в критичния период на синаптогенеза и по този начин нарушават нормалните физиологични процеси в тази зона. Тази хипотеза, обаче, не е общовалидна, тъй като: 1) не винаги съществува точна времева връзка между изявата на ESES и на когнитивния регрес; 2) не винаги е налице корелация между вида на когнитивния дефицит и локализацията на епилептиформните разряди (напр. описани са пациенти с клиника на фронтален дефицит и париетални епилептиформни разряди). Поради това е предложена друга хипотеза, която се основава на концепцията за „околната и отдалечена инхибиция” (90). Тази хипотеза се базира на резултати, получени при проучвания с FDG-PET и функционална МРТ. Те показват, по време на активния период на епилепсията, повишен метаболизъм на мястото на епилептогенния фокус и хипометаболизъм в други кортикални зони, разположени по границата на хиперметаболитната зона или отдалечени на различно разстояние от нея, както и пълното или почти пълно изчезване на метаболитните изменения във фазата на възстановяване. Следователно, неврофизиологичните ефекти на ESES не са ограничени само в зоната на генериране на епилептиформната активност, а се разпростират и в съседни области, където водят до потискане на невроналните функции, до нарушение на нормалните физиологични процеси и по този начин - до възникването на когнитивен дефицит. Тези резултати определят локализацията на зоната на инхибиране като водеща при дефиниране на профила на нерво-психологичен дефицит при пациентите (41,283).

#### **1.2.5.5 EEG находка**

При анализа на EEG се описват основната активност, архитектурата на съня, наличието на физиологични сънни патерни и на бавновълнови фокуси, а

епилептиформената активност се дефинира чрез количествени и качествени параметри (257).

Количествените параметри определят процента епилептиформени разряди от комплекси остра-бавна вълна като част от продължителността на бавновълновия сън (41). Според класическото определение на Tassinari терминът ESES се използва в случаите, когато са налице почти непрекъснати комплекси от острия и вълни с честота 1,5 до 3 Hz, които заемат най-малко 85 % от продължителността на NREM съня (288). Въпреки че редица автори използват класическото определение, други включват в групата на ESES случаите с индекс на комплексите острие-вълна (SWI) над 50% и дори тези над 25 % или използват описателното определение „значителна активация на епилептиформената активност по време на сън“ (41,182,257). Описани са и скали за количествена оценка на епилептиформената активност по време на NREM съня. Mikati и съавт. използват пет степенна скала: 1) без наличие на комплекси остра-бавна вълна, 2) SWI – 0-25%, 3) SWI – 25-50%, 4) SWI – 50-75%, 5) SWI – 75-100% (257).

Качествени параметри са разпространението, честотата и морфологията на епилептиформената активност. В зависимост от разпространението, епилептиформената активност е фокална, мултифокална, едностранна, двустранна асиметрична или симетрична и генерализирана, а според честотата - фрагментирана, прекъсната, непрекъсната, периодична (257).

В будно състояние най-честата локализация на комплексите е центро-темпорална или фронто-темпорална, в редица случаи се регистрира и генерализирана пароксизмална активност. По време на сън епилептиформените разряди стават по-чести и обхващат по-обширни зони като в част от случаите генерализират, често с фронтален или централен максимум на промените. Индексът на комплексите острие-бавна вълна е по-голям през първия цикъл на съня и прогресивно намалява в течение на нощта. Стадиите на съня трудно се различават, тъй като сънните патерни липсват или са примесени с почти непрекъснати разряди от острие-вълна. По време на REM-съня ESES изчезва (182).

Приема се, че по време на бавновълнов сън е налице вторична двустранна синхронизация на епилептиформени промени с фокален кортикален произход (94,283). В полза на фокалния произход на ESES са следните аргументи: 1) комплексите острие-бавна вълна по време на бавновълновия сън остават унилатерални при някои случаи; 2) фокален произход може да се докаже чрез провеждане на допълнителни неврофизиологични изследвания дори и при пациенти с генерализирани пароксизмални

прояви; 3) интракаротидно едностранно въвеждане на амобарбитал довежда до двустранно потискане на епилептиформената активност.

#### **1.2.5.6. Прогноза**

ESES е самоограничаващ се ЕЕГ-феномен, който обикновено изчезва през пубертета, независимо от етиологията. Ремисията на клиничните пристъпи може да предшества, съпровожда или следва тази на ESES. Успоредно се отчита и подобрене на когнитивните функции, въпреки че над 50% от пациентите остават с когнитивен дефицит (94,171,236). Най-забележимо е подобрието в когницията непосредствено след изчезване на ESES, въпреки че степенно подобрене се наблюдава и след това (259).

Проведени са редица изследвания с цел определяне на факторите, влияещи върху степента на остатъчния когнитивен дефицит, но получените резултати са противоречиви. Vegiotti и съавт. дефинират следните фактори: 1) продължителност на периода с ESES; 2) локализация на епилептиформените разряди (напр. при пациентите с фронтални промени впоследствие се изявява придобит фронтален синдром, а при пациентите с темпорални промени - проблеми с писането, четенето и речев дефицит); 3) възраст на начало на ESES (пациентите с начало на ESES преди 5 год. възраст са с остатъчен речев дефицит, докато тези с по-късно начало - предимно със засягане на езекутивните функции) (94). Авторите считат, че началото на ESES в определена възраст е свързано предимно с вида на остатъчния дефицит, а не толкова с неговата тежест. Те стигат до заключението, че продължителността на ESES е определяща за тежестта на остатъчния дефицит, а възрастта на изява - за профила на остатъчните изменения. Според други изследвания, обаче, ранната възраст на изява на ESES е фактор, увеличаващ риска за по-тежък дефицит (179,258). Редица автори определят като фактор с най-голямо значение продължителността на ESES, като при персистиране на ESES повече от две години се наблюдава перманентен когнитивен дефицит (124,141,202,259). Други автори не откриват такава връзка (80,179,182,236). Loddenkemper и съавт. са установили зависимост между степента на когнитивен дефицит, възрастта на начало на епилепсията и продължителността на периодите, свободни от пристъпи - пациентите с по-късно начало на епилептичните пристъпи и такива с по-дълги безпристъпни периоди са с по-добра прогноза (182). По-голямата продължителност на ESES, наличието на фронтални промени, насложени върху типичните промени в ЕЕГ, както и наличието на фронтален когнитивен дефицит са свързани с по-лоша прогноза (41,286). Видът на епилептичния синдром и наличието на

подлежаща мозъчна лезия имат голямо влияние върху степента на когнитивен дефицит - напр. много по-малък процент от децата с атипична роландова епилепсия и ESES са с тежък остатъчен когнитивен дефицит в сравнение с пациентите с LKS и тези със симптоматичен ESES (179). Като показател за определяне на риска за когнитивен регрес може да се използва и SWI. Тежестта на ESES варира във времето, като не винаги корелира директно с тежестта на клиничната картина, но въпреки това при деца със стойност на SWI над 50% вероятността за глобален регрес в развитието е значително по-голяма от тази при деца с индекс под 50% (171). Обсъжда се и влиянието на вида на ESES (фокален, едностранен или генерализиран) върху когнитивния дефицит. Kramer и съавт. описват остатъчен дефицит при 47% от пациентите си, като не откриват разлика между тези с фокален и с генерализиран ESES по отношение на прогнозата (171). Подобни са резултатите и на Liukkonen и съавт. (179).

#### **1.2.5.7 Лечение на ESES**

Въпреки че електричният епилептичен статус по време на сън е описан преди около 40 години, все още липсват ръководства за оптимално лечение. Препоръките за лечение се основават на резултатите, получени при наблюдение на малки кохорти от пациенти, описание на отделни случаи и на експертни мнения. Липсват големи проспективни плацебо-контролирани проучвания (288).

Лечението при пациенти с ESES има за цел не само овладяване на епилептичните пристъпи, но и повлияване на EEG находката, а по този начин - и на неврокогнитивния дефицит (2,288). Поради това, по време на лечението са необходими както оценка на честотата на пристъпите и редовно EEG-мониторирание, така и целенасочена оценка на когнитивните функции. Ефектът на антиепилептичната терапия може да се проследи като се използват количествени (определяне на индекса острие-вълна – SWI) и качествени параметри (наличие на абнормно забавяне на основната активност, наличие на множествени асинхронни фокуси, определяне на разпространението на епилептиформените разряди, наличие на пристъпи в EEG), като комбинацията от тези параметри позволява по-добра оценка, отколкото само отчитането на SWI (16). Оценката на ефекта на лечението, обаче, е затруднена в значителна степен поради спонтанната клинична и EEG флукуация във времето, без връзка с промяна в антиепилептичното лечение (283,288).

#### **Конвенционални антиконвулсанти**

От класическите антиепилептични медикаменти като медикамент на първи избор се препоръчва VPA като монотерапия или в съчетание с ESM (Ethosuximide,

Етосуксимид) или бензодиазепини (16,61,108,308). Ribасова и съавт. описват двама пациенти с CSWS, лекувани с високи дози VPA и ESM, при които е наблюдаван добър ефект от лечението, но след спиране на терапията е настъпил рецидив на ESES (243). Поради това, освен че предлагат тази комбинация, авторите наблягат и на необходимостта от продължително лечение поне до юношеството. Комбинацията от двата медикамента е използвана и от Liukonen и съавт., които наблюдават добър ефект при 1/3 от пациентите (179). Inutsuka и съавт. предлагат терапевтичен подход, включващ първоначална монотерапия с VPA, а при неуспех - добавяне на ESM или бензодиазепини (151). Други автори отхвърлят VPA като медикамент на първи избор, тъй като според тях резултатите за неговия позитивен ефект се основават на твърде малки кохорти от пациенти (283,288). Kramer и съавт. не отчитат ефект от VPA, ESM, LTG, TPM (14), а Scholtes и съавт. – от VPA и бензодиазепини (182,258).

В случай на липса на отговор при лечение с VPA се препоръчва терапевтичен опит със STM. За пръв път ефектът на медикамента е описан при 5-годишно момче с ESES (288,300). След едномесечно лечение с максимални дози е настъпило пълно нормализиране на ЕЕГ и значително подобрене по отношение на когницията. Поради това се препоръчва използването на този медикамент преди включване на кортикостероиди. Fejerman и съавт. прилагат STM при 53 пациенти с резистентна на други медикаменти епилепсия (107). При 19 от 28 деца със симптоматична и при 21 от 25 деца с идиопатична епилепсия е отчетено подобрене, поради което според авторите медикаментът е ефективен при ESES. Gross-Selbeck предлага комбинация от STM и CLB (131). Въпреки че STM повлиява пристъпната честота и води до редукция на пароксизмалната активност, според някои автори той има негативен ефект върху когнитивните функции. Wirrell и съавт. регистрират паметови нарушения, нарушение на възможността за четене и дефицит на вниманието при лечение със STM (301).

От групата на бензодиазепините медикамент на първи избор е CLB (61,171,288). De Negri и съавт. описват ефекта на бензодиазепиновата монотерапия (86). Авторите прилагат първоначално 1 mg/kg ректален Диазепам, като след 10-15 min е отчетено изчезване на ESES при всички 15 пациенти. Впоследствие при тях е проведен перорален курс с диазепам в доза 0,5-0,75 mg/kg в продължение на 1 месец като пълно нормализиране на ЕЕГ е наблюдавано при 9 от децата, а частичен ефект – при 4 пациенти. Inutsuka и съавт. наблюдават положителен ефект при 50% от своите пациентите след кратък едноседмичен курс с Диазепам (151). Ефектът му обаче е краткотраен, поради което авторите препоръчват този подход при всеки рецидив.

Според тях по този начин се избягват и страничните реакции от продължителното лечение. Yan Liu и съавт. отчитат ефект при по-голяма част от пациентите си при лечение с интравенозни или орални бензодиазепини, особено ако лечението се започне през първите две години от началото на пристъпите (307). Kawakami и съавт. прилагат при две деца с ESES Флунитразепам в доза 0,02 mg/kg и отчитат нормализиране на ЕЕГ. Авторите предлагат медикамента като потенциално ефективен при ESES (162).

Отделни случаи с терапевтичен успех са описани при използване на LTG (36,182).

От новите антиепилептични медикаменти добри резултати са получени при приложение на LEV. Редица автори описват благоприятния ефект на медикамента както по отношение на пристъпите, така и по отношение на ЕЕГ находката (24,46,68,171,182,283,288). Този ефект, обаче, е частичен и преходен в някои от случаите. Aebu и съавт. описват 12 пациенти, при 58,3% от които е регистрирано подобрене в ЕЕГ, а при 75% е отчетено подобрене в поведението и когнитивните функции, въпреки че при четирима пациенти този ефект е преходен с последващ рецидив без модификация на медикаментозната терапия (16). Wang и съавт. прилагат LEV при 6 пациенти с ESES като клинично подобрене е регистрирано при 5 от тях (297). При 1/3 от пациентите, обаче, е наблюдаван рецидив с поява на атипични абсанси и когнитивен регрес след 4-5 месеца, но тези деца са били с невропсихологичен дефицит преди започване на терапията. Според авторите, въпреки че LEV е ефективен при деца с ESES, трябва да се имат предвид и страничните ефекти на медикамента по отношение на поведението и емоциите, които се проявяват по-често при деца с предварителни невро-психиатрични нарушения. Atkins и съавт. прилагат LEV като допълваща терапия при 20 деца с ESES, при което 11 от тях са били с подобрене в ЕЕГ находката, 6 - с ремисия на пристъпите, а при 3 деца е отчетена значителна редукция на пристъпите (24). Авторите наблюдават по-добри резултати при пациентите със симптоматичен ESES. Larsson и съавт. провеждат плацебо контролирано двойно сляпо проучване, като описват промените в SWI при 18 деца с ESES, лекувани с LEV (175). Резултатите показват намаляване на средния SWI от 56 на 37% в края на периода на наблюдение. Zhanq и съавт. отчитат контрол на пристъпите при 82% от децата, лекувани с LEV и подобрене в ЕЕГ при 78% от тях (310).

Fine и съавт. описват ефекта от Ацетазоламид при 6 деца с ESES като отчитат намаление на пристъпната честота, подобрене на училищната успеваемост и

комуникативните способности при всички пациенти, както и пълна ремисия на ESES при 50% от тях (113).

Прието е, че при лечение на ESES трябва да се избягва използването на Карбамазепин, Фенитоин и Фенобарбитал поради липсата на ефект и дори влошаване, въпреки че са описани единични случаи с подобрене от Фенитоин, както и такива без влошаване от CBZ и Фенобарбитал. Ако CBZ е използван в терапията към момента на регистриране на ESES, се препоръчва замяната му с друг медикамент (288,285). Възможно влошаване със зачестяване на пристъпите и появата на негативен миоклонус трябва да се има предвид и при лечение с LTG (12,182).

Ефектът от лечението с конвенционалните антиконвулсанти често е непълен и преходен (16,171,179). Поради тежестта и резистентността на епилептичните синдроми с ESES е необходима политерапия, което често е свързано и с изява на значителни странични реакции от взаимодействието между медикаментите.

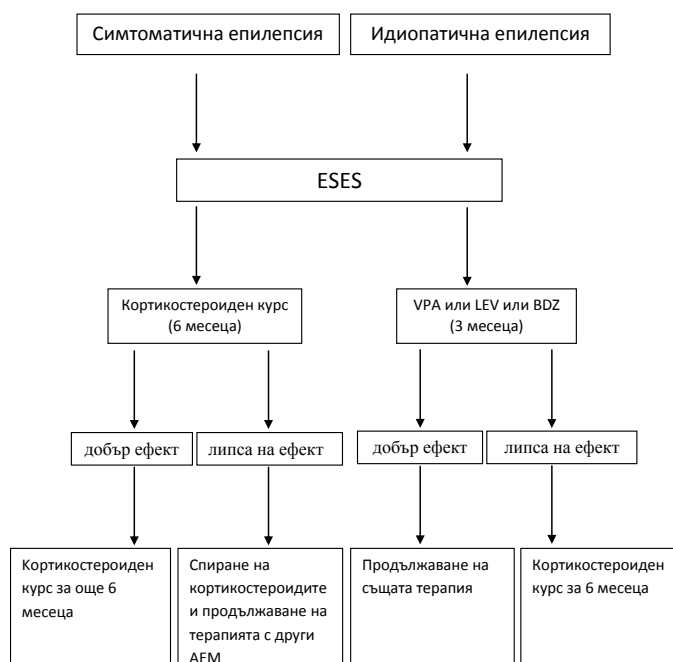
### **Кортикостероидна терапия**

Най-добър ефект при лечението на ESES е описан при използване на кортикостероиди, въпреки че засега липсват големи проспективни проучвания (41,61,108,171). Sinclair и Snyder прилагат Преднизон в доза 1 mg/kg/дневно в продължение на 6 месеца, като отчитат значително подобрене в речта, когницията и поведението 1 година след прекратяване на лечението (262). Друг терапевтичен подход е предложен от Okuyaz и съавт. – първоначална пулс терапия с високи дози Метилпреднизолон (30 mg/kg – 3 дни, 20 mg/kg – 2 дни, 10 mg/kg – 4 дни, 5 mg/kg – 4 дни), последвана от прием на Преднизолон в доза 2 mg/kg за 2 месеца с бавно изключване на медикамента (211). Тази схема е приложена при 4 год. момиче като след започване на терапията е отчетено значително подобрене в поведението, изчезване на ESES и запазване на тези резултати при проследяване в рамките на 6 месеца. Kramer и съавт. отчитат добър ефект от прилагането на интравенозен курс с кортикостероиди, последван от продължителна перорална терапия в низходяща схема (171). Според тях, обаче, честотата на рецидивите след прекратяване на лечението е твърде голяма, за да оправдае продължителното лечение. Vuzatu и съавт. прилагат продължителна кортикостероидна терапия с Хидрокортизон при 44 пациенти – 5 mg/kg/дневно за 1 месец, 4 mg/kg/дневно през втория месец, 3 mg/kg/дневно за третия месец, след което 2 mg/kg/дневно през следващите 6 месеца с постепенно намаляване на медикамента, като общият курс на лечение е с продължителност 21 месеца (43). Лечението е довело до подобрене при 77% от децата с нормализиране на ЕЕГ при около 50% от тях.

Дълготрайна ремисия е наблюдавана в 45% от случаите. Liukkonen и съавт., обаче, не отчитат ефект от приложената кортикостероидна терапия, дори при започването ѝ в рамките на първата година след диагнозата (175).

При прилагане на кортикостероиди се набляга върху необходимостта от продължително лечение и недопускане на преждевременно прекъсване на терапията, което е свързано с по-голям риск от настъпване на рецидив. В случай на рецидив се препоръчва възобновяване на кортикостероидния курс или увеличаване на дозата, ако той настъпи още по време на кортикостероидния курс (43). Трябва да се имат предвид и страничните реакции при продължително прилагане на кортикостероиди, което ограничава тяхната употреба при рефрактерните епилепсии (16). Особено внимание се обръща на значителното напълняване, забавянето на растежа и появата на остеопороза. Рискът от костни фрактури вследствие на остеопороза е висок по време на лечението и изчезва до година след неговото спиране (283,288). Имайки предвид тези странични ефекти, се предлагат алтернативни подходи с пулсова терапия в кратки цикли с продължителност 3-5 дни, които се повтарят всеки месец в зависимост от ЕЕГ (41).

Фактори, които оказват влияние върху ефекта на кортикостероидната терапия, са продължителността на периода с ESES преди започване на терапията, както и IQ на пациентите (288). Възрастта на пациента, магнито-резонансната находка и броят на използваните преди това антиепилептични медикаменти не повлияват нейния ефект.



**Фиг. 1** Схема за лечение на ESES според етиологията (по Veggiotti и съавт., 2012 (288))

Veggiotti и съавт. предлагат терапевтичен подход при деца със симптоматичен и идиопатичен ESES – фиг. 1 (288). Целта на тази схема е да се прекрати максимално бързо електричният статус и по-този начин да се предотврати когнитивният регрес. Авторите наблягат върху необходимостта от ранно приложение на кортикостероиди при неуспех с конвенционалните антиепилептични медикаменти (VPA, LEV и бензодиазепини).

### **Алтернативни терапевтични подходи**

При липса на ефект от провежданата медикаментозна терапия трябва да се има предвид и възможността за прилагане на кетогенна диета. Nikanogova и съавт. описват ефекта на кетогенната диета при 5 деца с ESES – след 24 месеца е наблюдавана ремисия при едно дете и при едно е отбелязано намаляване на пароксизмалната активност (203). Само при две от децата е наблюдавано частично подобрене в поведението и вниманието. Резултатите показват, че кетогенната диета не повлиява изхода на заболяването по отношение на когницията, но липсата на контролна група и малкият брой наблюдения не позволяват категорични заключения.

Интравенозните глобулини, които заемат водещо място при лечението на LKS (194), също се проучват като потенциална терапевтична възможност (23,171). Kramer и съавт. прилагат следната схема – 2 g/kg за 2 дни, след което при пациентите с положителен ефект са проведени 4 до 6 последователни курса през 4-6 седмици с помалки дози (288).

Ролята на хирургията е ограничена и се разглежда като възможност само при пациенти с добре дефинирани лезии (231). Сред описаните от Harvey и съавт. 5 пациенти с ESES (3 от тях с кортикална дисплазия) окуражаващи резултати са постигнати при двама (171). Battaglia и съавт. описват 2 случая на пациенти с рефрактерна симптоматична епилепсия при мозъчни лезии с обхващане на таламуса, чието протичане е усложнено с ESES (29). Проведена е функционална хемисферектомия, като е наблюдавана пълна ремисия по отношение на пристъпите и ESES, успоредно с подобрене на когницията и поведението. Добри резултати се описват и от Loddenkemper и съавт. – постигната е пълна или частична ремисия на пристъпите с регистрирано подобрене в когницията след хирургичното лечение при деца с чести пристъпи и ESES (181). Хирургичната интервенция чрез метода на множество субпиални транзекции се прилага при пациенти с LKS. Целта на метода е запазване на нормалните корови функции при елиминиране на капацитета за генериране на епилептични пристъпи (199).

В литературата са направени следните изводи за лечение на ESES (283,288):

1) Валпроат самостоятелно или в комбинация с бензодизепини е първи избор на лечение; при липса на ефект към терапията може да се включат и ESM, TPM или LEV преди прилагане на кортикостероиди. Монотерапията рядко е успешна, а двойната и тройна комбинация трябва да се прилага под внимателен контрол с оглед страничните реакции.

2) Кортикостероидният курс трябва да е продължителен, поне 6 месеца, в случаите на благоприятен ефект.

3) Не трябва да се използват CBZ, OXC, Фенобарбитал, Фенитоин. Необходимо е тяхното постепенно намаляване и спиране, ако тези медикаменти са използвани към момента на регистриране на ESES.

4) Други терапевтични подходи като използване на интравенозни имуноглобулини, кетогенна диета или вагус нерв-стимулация могат да се имат предвид при липса на ефект от предходното лечение.

### **1.3 Идиопатична окципитална епилепсия тип Panayiotopoulos**

#### **1.3.1 Исторически данни**

През 1982 год. Gastaut описва идиопатичната епилепсия с окципитални пароксизми като епилептичен синдром при деца с нормален неврологичен статус и образни изследвания, характеризиращ се с пристъпи със зрителна симптоматика, самостоятелно или в комбинация с хемиклонични прояви, автономна манифестация, цефалгия, при наличие в ЕЕГ на високоамплитудни острия, появяващи се при затваряне на очите в окципито-заднотемпоралните отвеждания (47). През 1984 год. Della Bernardina и съавт. наблюдават 13 пациенти с фокални пристъпи, рядко протичащи със зрителна симптоматика и цефалгия, но често с повръщане, при които регистрират окципитални острия в ЕЕГ (47). Към този момент случаите не са разпознати като отделен епилептичен синдром, но ретроспективно електро-клинично отговарят на синдрома на Panayiotopoulos. Първото описание на синдрома на Panayiotopoulos е направено през 1989 год. от Panayiotopoulos и е наречен „Доброкачествена нощна детска окципитална епилепсия” (216). Описан е като триада от нощни пристъпи, протичащи с повръщане и девиация на очите с възможна вторична генерализация. През 1996 год. Fejerman и съавт. предлагат наименованието „Доброкачествена детска окципитална епилепсия с ранно начало” (105). Към настоящия момент се предпочита терминът синдром на Panayiotopoulos (СП) (47,56,174) като се има предвид, че: 1) окципитални пароксизми не се регистрират при значителен процент от децата, най-

често разрядите са мултифокални, макар и често с окципитален максимум 2) най-честата иктална симптоматика (повръщане) предполага екстраокципитален произход, а от разнообразната иктална манифестация само девиацията на очите е с окципитален произход, но рядко е първа клинична изява, 3) икталното ЕЕГ показва не само постериорно, но и anteriорно начало на пристъпите (174). Клиничните и ЕЕГ характеристики при СП насочват към наличие на матурационно свързана дифузна кортикална възбудимост (77,110,111,174,220). Това твърдение се подкрепя и от магнетоенцефалографски данни (157). Преференциалното засягане на еметичната и автономна система е резултат на генериране на епилептогенни разряди от различни зони с последващо засягане на вулнерабилните еметични центрове и хипоталамуса при децата.

### **1.3.2 Епидемиологични данни и клинично протичане**

Възрастта на начало на пристъпите при СП варира между 1 и 14 год. (76,174), като при 76% от децата първите пристъпи настъпват между 3 и 6 год. възраст (111,271,306). Честотата на засягане на двата пола е еднаква (109,209,222), въпреки че в някои изследвания се отчита преобладаване на женския пол (99,174).

Пристъпите настъпват предимно по време на сън (56,82,109,174,270), като 2/3 от децата имат само нощни пристъпи (56,77,99,109,111,165,264). Обикновено пристъпите са с голяма продължителност, често над 5-10 min (56,271), а в около 40% от случаите протичат като фокален или вторично генерализиран епилептичен статус (56).

Основните иктални симптоми са автономните – най-често гадене, съпроводено при над 70% от случаите с повръщане (56,76,77,99,111,154,167,174,221,222,264,271). Другите автономни симптоми могат да се наблюдават едновременно или по-късно в хода на пристъпа - бледост (по-рядко зачервяване или цианоза) (56,77,111,167,174,222), мидриаза (по-рядко миоза), кардиореспираторни или терморегулаторни промени (77,111,167,222), инконтиненция на урина или фецес (6,77,111,167,174,222), хиперсаливация (77,76,167,174,222). Епилептичният нистагъм е много рядка клинична изява и насочва към лезионна етиология (174). Зрителната симптоматика (56,82,167,174,225,264,271,274), арестът на речта, орофарингеалните симптоми (56,167,222,274) и потрепването на клепачите (174,222) са редки симптоми. Рядко е налице мигрено-подобно главоболие, което при по-големите деца може да затрудни диференциалната диагноза със синдрома на Gastaut (111,174,271). Първоначално съзнанието е запазено, но в 80-90% от случаите се нарушава при прогреса на пристъпа (56,48). „Икталният синкоп” е важна иктална характеристика на СП – това е описателен

термин за транзиторна загуба на съзнанието и на постуралния тонус (56,111,167,174,221,264,270,306). От неавтономните симптоми най-честа е унилатералната девиация на очите (в около 80% от случаите), често съпътствана от девиация на главата (56,76,99,111,174,264,270,274). Само около 10% от децата имат изключително неавтономни пристъпи (167). Комбинацията от автономни и неавтономни пристъпи се наблюдава при  $\frac{1}{4}$  от децата (167). В 25-30% от случаите тези симптоми се последват от унилатерални клонични конвулсии засягащи лицето и крайниците (56,77,109,174,264). В изследване на Caraballo и съавт. вторична генерализация е отчетена при 36,4% от децата (56).

В над 40% от случаите се регистрира автономен епилептичен статус (50,56,76,77,112,109,165,167,220,264,274,294). Това състояние продължава повече от 30 min като водеща е автономната симптоматика, дори и в случаите, в които тя не се наблюдава в началото на пристъпа (47,112). Дори и след най-тежките и продължителни пристъпи, след няколко часа със пациентите са в добро състояние, без остатъчен дефицит, което противоречи на основното твърдение, че продължителните пристъпи довеждат до мозъчна увреда (110,112,174,220). Хемиконвулсивният и генерализираният конвулсивен епилептичен статус са много редки (2-4%) (77,110,167,222).

### **1.3.3 ЕЕГ находка**

Първоначално окципиталните пароксизми са считани за патогномоничен белег при СП (42). Те са билатерални синхронни, но често с волтажна асиметрия или унилатерални (56,109,111,167). При провеждане на ЕЕГ в будност е налице fixation-off-sensitivity (56,109,221,274). В последствие се отбелязва, че екстраокципиталните разряди (центро-темпорални, фронтални, париетални) са налице често при деца със СП, а липсата на окципитални острия не е изключващ белег (56,76,110,109,111, 167,174,222,253,264). В голям процент от случаите са налице мултифокални острия или комплекси острие-вълна, които показват активация по време на сън (56,111,109, 167,221,264). Ohtsu и съавт. описват ЕЕГ находката при пациенти със СП (209). Получените резултати показват, че окципиталните разряди са най-чести в диапазона между 2 и 5 год. възраст. Мигрирането на ЕЕГ разрядите центро-парието-темпорално е най-често между 6 и 10 год. възраст, а честотата на епилептичните разряди значително намалява след 11 год. възраст, като локализацията на финалните фокуси показва тенденция към фронталните и окципитални региони. Sanders и съавт. описват значителната вариабилност в ЕЕГ находката като подчертават, че типичната клинична изява може да не се съпътства от окципитални пароксизми. Клиничната манифестация

е една и съща независимо от топографията на острията (76), а окципиталните острия са неспецифична ЕЕГ находка, като се регистрират и при 1% от здравите деца. Това е показано още в оригиналното изследване на Panayiotopoulos, в което от 24 деца с иктално повръщане само 57% са имали окципитални острия, а при останалите са регистрирани екстраокципитални разряди, генерализирани пароксизми или ЕЕГ е била нормална (216). В изследване на 94 пациенти най-често се регистрирани окципитални разряди - 76,1%, по-рядко темпорални – 23,9%, париетални – 15,9%, централни - 13,6% и фронтални – 10,2%. Генерализирани разряди са регистрирани при 22 пациенти – 23,7%, а 5,4% са имали нормална ЕЕГ (264). Подобни са резултатите и на други автори (56,99,174,222,274). Описани са “cloned-like” репетитивни, мултифокални комплекси острие-вълна при 1/5 от изследваните случаи, които се считат за патогномична находка (110,111).

Основната активност обикновено е нормална, но в 20% от случаите могат да се наблюдават дифузни или локализирани бавновълнови промени, особено постиктално (110,111,167). Няма зависимост между периода от последния пристъп и вероятността за епилептиформени промени в ЕЕГ (110). Еднаква е вероятността за регистриране на функционални пароксизми в ЕЕГ веднага след пристъп или дълго време след това

Публикувани са ограничен брой иктални ЕЕГ<sup>та</sup>, които документират окципитално (56,85,225,253,264), екстраокципитално (фронтотемпорално или фронтално) (167,208,264) или дифузно начало на разрядите (149). Икталната активност се състои от мономорфни тета или делта вълни (111), които се различават от епизодичната бърза активност на зрителните пристъпи при синдрома на Gastaut. При повечето случаи е налице първоначална автономна симптоматика, независимо от произход на пристъпите от предните или задни региони (167). По-конвенционалните иктални белези се изменят в зависимост от зоната на начало на пристъпа като отразяват икталното разпространение. Например два случая с фронтално начало са започнали с тахикардия, кашлица, гадене и дилатация на папилите с последващи поклащащи движения и автоматизми (167), пристъп с начало фронтотемпорално е започнал с гадене и повръщане, продължил с иктален синкоп без фронтална или темпоралноядлова семиология (208). Друг пристъп с окципитално начало е протекъл първоначално с тахикардия като единствена автономна манифестация с продължителност 10 min, след което е наблюдавано тонично отклонение на очите и повръщане (225).

### **1.3.4 Етиология и връзка с други епилептични синдроми**

Обсъжда се генетична предиспозиция в етиологията на СП (82,209,222). В полза на това говорят: 1) описание на братя и сестри със СП (56,91,174,273); 2) положителна фамилна анамнеза за епилепсия – 7-30% (56,109,174,209,264,273); 3) семейства с членове с роландова епилепсия и СП (209,222). Обсъжда се и патогенетичната връзка между СП и роландовата епилепсия (76,222). Доказателства в полза на това са: 1) семейства с членове със СП и роландова епилепсия (209,264); 2) случаи на типичен СП, при които клиничната манифестация се променя с възрастта от пристъпи със семиология, характерна за СП, към силвиеви пристъпи или случаи на пристъпи, при които са налице и роландови белези (56,49,50,76,110,109,167,273); 3) наличие в ЕЕГ на окципитални и роландови фокуси при пациенти със СП (49,56,76,209,264,273,274); 4) общи клинични белези – по-честа изява на пристъпите по време на сън, висока честота на фебрилни гърчове, добра прогноза по отношение на пристъпите, ЕЕГ находката и интелектуалното функциониране (56,209). Описана е SCN1A мутация при пробанд с атипичен СП (133) и при сиблинги със СП (180), като и трите случая са с по-тежко протичане.

### **1.3.5 Когнитивни функции при СП**

Като се има предвид значителният брой изследвания, документиращи засягане на селективни когнитивни функции при пациенти с роландова епилепсия, такъв проблем може да се очаква и при деца със СП (69,127,140,185,210,222,264). Описани са 22 деца с доброкачествена епилепсия с окципитални пароксизми, при които интелектуалното функциониране е било в границите на нормата, но въпреки това е отбелязано селективно засягане на някои когнитивни функции – памет, четене, писане и аритметика, зрително-пространствена памет (127). В друго изследване на деца с окципиталнодялова епилепсия се отбелязва, че децата с епилепсия са показали по-лоши резултати на тестовете за внимание, памет, вербални тестове, без да се отчита разлика на тестовете за зрително-пространствени и екзекутивни функции (140). Caraballo и Fejerman съобщават за по-малък процент и по-лек транзитoren когнитивен дефицит на фона на атипично протичане при пациенти със СП (5/192) в сравнение с деца с атипична роландова епилепсия (39/398) (105).

### **1.3.6 Прогноза и лечение**

Прогнозата е добра, независимо от голямата честота на епилептичните статуси (56,50,99,167,174,222,264). Около  $\frac{1}{2}$  от пациентите имат между 2-5 пристъпа (56,76,165) и само  $\frac{1}{4}$  - над 6 пристъпа (111), а в изследване на Specchio и съавт. над 10 пристъпа

имат само 5% от децата (264). Въпреки че част от пациентите развиват роландова епилепсия (56,167), синдром на Gastaut или детска абсансна епилепсия едновременно (52) или в последствие (56), тези епилептични синдроми са също възрастово-свързани и с добра прогноза (111,222). Независимо от благоприятната еволюция, автономните пристъпи са потенциално животозастрашаващи в контекста на евентуален кардиореспираторен арест (11,111,167,221,290). Трябва да се има предвид и възможността за атипична еволюция (51,56,82,99,110,163,253). Caraballo и съавт. описват 2 случая с тежка атипична еволюция с когнитивен регрес, свързан с изявата на ESES (51). Ferrie и съавт. проследяват момиче с първоначални пристъпи с характеристиката на автономен епилептичен статус и последващи, с предимно роландови белези (110). Клиничното влошаване е било съпроводено с изявата на атипични абсанси до степен на статуси и на атонични пристъпи, без поведенчески промени и ESES, но с училищни затруднения.

Няма единна позиция за лечението при СП. Много автори препоръчват да се изчака с лечението (77,111,167,174,264), предвид че: 1) около 1/4 от пациентите имат само един пристъп; 2) прогнозата е благоприятна със спонтанна ремисия 1-2 год. след начало на пристъпите; 3) рядко се наблюдава терапевтична резистентност и развитие на когнитивен дефицит; 4) не са налице данни за мозъчни увреждания след автономен епилептичен статус. Като се има предвид обаче, че често първият пристъп е с характеристиката на епилептичен статус и предвид загрижеността на родителите, независимо от добрия изход при пациентите без лечение, Caraballo и Fejerman препоръчват терапия след първия пристъп, ако той е продължителен (105), а Ferie и съавт. - лечение при чести пристъпи и при желание от страна на родителите (111). Медикаменти на избор са CBZ и VPA (56,76,111,109,167, 174,262,271,306), като вторият се препоръчва при ЕЕГ с данни за комплекси острие-вълна, а не при наличие само на острия. Подобно на роландовата епилепсия, случаи на влошаване от CBZ са описани и при СП (110,163,167,253). Glauser и съавт. показват, че LEV е добре толериран при деца и може да се използва при детските парциални епилепсии (105). Caraballo и съавт. препоръчват еднократен вечерен прием на CLB (56).

### **1.3.7 Диференциална диагноза**

Въпреки типичната и драматична картина на пристъпите, СП често се диагностицира погрешно (77,112,174,271). Кратките иктални автономни симптоми могат да се объркат с неепилептични състояния като мигрена, гастроентерит, синкоп или нарушение в съня (77,112,167,174,220). Продължителните и тежки епизоди се

диагностицират като енцефалити или интоксикации (77,110,167,174,220,271). Икталните синкопи се диагностицират като кардиогенни синкопи и псевдоепилептични пристъпи (112). Рядко се дискутира в диференциално-диагностичен план синдромът на Gastaut, тъй като двата синдрома имат различна клинична манифестация, независимо от общите промени в ЕЕГ (225). Роладовите пристъпи имат различно клинично протичане. Случаите на СП, настъпващи по време на температура, могат да се объркат с фебрилни гърчове. Фоточувствителните окципитални пристъпи могат да имат симптоми на нарушение на автономните функции и иктално повръщане, но те най-често се предшества от зрителни халюцинации. При 10-20% от децата с автономни пристъпи се наблюдават дифузни или фокални лезии в МРТ, обикновено тези пациенти лесно се отдиференцират, въпреки че има симптоматични случаи, клинично неразличими от типичния СП (167,271,306).

#### **1.4 Детска окципитална епилепсия тип Gastaut**

##### **1.4.1 Исторически данни**

През 1950 год. Gastaut описва епилептични пристъпи с окципитален произход и интериктално ЕЕГ с окципитални пароксизми, потискащи се при отваряне на очите (21). Две години по-късно Gibbs и Gibbs описват деца с възрастово зависими пристъпи и окципитални отрия в ЕЕГ (105). През 1978 год. Camfield и съавт. проследяват 4 случая на младежи с епилептични пристъпи и темпоро-окципитални острия в ЕЕГ, потискащи се при отваряне на очите и с епизоди, определени от авторите като „базиларна мигрена“. Те презюмират, че компрометирането на базиларната артерия е отговорно за загубата на зрението по време на пристъпите. Няколко години по-късно (1982 год.) Gastaut описва 36 пациенти с епилептични пристъпи, с вероятно окципитален произход и мигрено-подобна симптоматика при наличие на окципитални пароксизми в ЕЕГ (57). Като се базира на електро-клиничната семиология на пристъпите, той предлага да се оформи нов епилептичен синдром. През 1989 год. този синдром е наречен от ILAЕ „детска епилепсия с окципитални пароксизми“ и е включен в групата на локализационно свързаните детски идиопатични епилепсии, заедно с VECTS. Fejerman и съавт. предлагат синдромът да се нарече „синдром на Gastaut“, за да се отличава от синдрома на Panayiotopoulos (105).

##### **1.4.2 Епидемиология и етиология**

Синдромът на Gastaut е рядък епилептичен синдром със заболеваемост 0,2-0,9% от всички детски епилепсии и 2-7% от доброкачествените детски фокални епилепсии (57).

Фамилна история за епилепсия е налице при 20-30% от пациентите, а анамнеза за мигрена се описва е при 15% от децата (105).

Обсъжда се генетичният фактор в етиологията на СГ като досега все още не е доказана връзка с определени гени. Taylor и съавт. описват дизиготни близнаци със СГ (273). Grosso и съавт. описват две семейства с по двама членове със СГ (273,134). Наличието на СГ при две поколения на едното семейство говори в полза на изказаната хипотеза за възможно автозомно доминантен модел на унаследяване на СГ.

### **1.4.3 Клинично протичане**

Пристъпите при СГ са основно дневни, рядко нощни, с продължителност обикновено по-малка от 1-2 min, въпреки че при 40% от пациентите на Caraballo и съавт. продължителността е била 10-15 min (57).

Пристъпите са винаги с окципитален произход и се характеризират предимно със зрителна симптоматика, но и с моторни прояви, мигрено-подобни оплаквания и порядко с автономни симптоми (217,280). Зрителните пристъпи, които настъпват предимно през деня, протичат с елементарни и комплексни зрителни халюцинации или загуба на зрението.

Най-голям процент от пристъпите започват с елементарни зрителни халюцинации, с продължителност най-често 5-15 s, рядко до 1-2 min (217). В изследванията на Caraballo и съавт. те са наблюдавани като първоначален симптом при 82% от пациентите (98). Най-често елементарните зрителни халюцинации са многоцветни патерни, които се появяват централно или в периферията на зрителното поле (58). Могат да се мултиплицират, да се придвижват хоризонтално или да са статични. Обикновено те са стереотипни за всеки пациент по отношение на морфологията, цветовете, положението и движението на патерните (57). Много рядко се развиват комплексни зрителни халюцинации (в под 10% от случаите) (57), които най-често следват елементарните и имат тяхната локализация и разпространение. За разлика от темпорално-дяловата епилепсия тези халюцинации нямат сложен и емоционален характер. Икталните зрителни илюзии като микропсия, палинопсия, полиопия, метаморфопсия са изключително редки, с най-вероятен произход от недоминантната париетална кора, като най-често са израз на симптоматична окципитална епилепсия (105).

Загубата на зрението е вторият най-чест иктален симптом (57,217). Тя е внезапна и обикновено е с по-голяма продължителност от зрителните халюцинации (над 2-5min). Доста често се отбелязва и размазване на зрението в началото на епилептичния пристъп

с или без зрителни халюцинации (105). Описани са също и пристъпи с постиктална загуба на зрението, хемианопсия, и с други частични зрителни нарушения след зрителни пристъпи с или без вторична генерализация. Чувството за очни движения, без наличието на такива, е рядък симптом, който настъпва при прогресия на пристъпа след елементарните зрителни халюцинации.

От моторните прояви най-често е отклонението на погледа (в над 70% от случаите), често асоциирано с отклонение на главата (57,165). Други моторни прояви са принудително затваряне на очите и мигане. Пристъпите могат да прогресират до хемиконвулсивни, ВГТКП или комплексни фокални пристъпи.

Икталното повръщане е рядък симптом и най-често отразява припокриване със СП (57). Други автономни симптоми като синкопи, мидриаза, бледост са изключително редки (105).

Главоболие се наблюдава при 30-50% от пациентите (57). Продължителността и тежестта на главоболието е пропорционална на продължителността и тежестта на пристъпа (217). Главоболието може да се асоциира с гадене, повръщане, фоно- и фотофобия и по този начин да е неразлично от мигренозното (217). Въпреки че се счита за постиктален симптом, при пациенти на Fejerman и Caraballo главоболието или другите мигрено-подобни симптоми се наблюдават преди края на пристъпа (105). Механизмите за възникване на икталното и постикталното главоболие все още са неясни, възможно е окципиталните разряди да генерират мигренозно главоболие чрез тригеминоваскуларен или стволон механизъм (57). Parisi и съавт. наблюдават случай на СГ при 14 год. момиче, при което първият ГТКП е предшестван от мигрена с аура с последващ мигренозен статус с продължителност 3 дни (226). ЕЕГ е показала окципитален епилептичен статус по време на мигренозните оплаквания. В този случай мигренозните оплаквания, които са потиснати при приложението на интравенозен Диазепам, са иктален епилептичен феномен, което подкрепя и хипотезата за преходната кортикална възбудимост като вероятен механизъм за епилепсията и мигрената (226).

#### **1.4.4 ЕЕГ находка**

В ЕЕГ се регистрират окципитални пароксизми, характеризиращи се с fixation-off sensitivity (21,57,58,217,280). По-рядко интерикталните пароксизми се индуцират от фотостимулация (21,57) и не се потискат при отваряне на очите (57). Обикновено е налице активация на разрядите по време на сън (57). Рядко пациентите са с нормална ЕЕГ или с генерализирани, центрo-темпорални или фронтални пароксизми (21,57,217). В икталното ЕЕГ (55,105) елементарните зрителни халюцинации са свързани с появата

на бърза активност, окуло-клоничните пристъпи – с появата на по-бавни острия или комплекси, икталната слепота – с псевдопериодични бавни вълни или острия, а комплексните зрителни халюцинации – с бавни разряди.

#### **1.4.5 Асоциация с други епилептични синдроми**

Guerrini и съавт. описват две момичета с VECTS, при които са регистрирани окципитални пристъпи с изявена фоточувствителност след няколко години безпристъпен период (105). Caraballo и Fejerman описват подобни 2 случая след безпристъпен период от 3-4 год. (57).

Описана е и асоциация на СГ и детската абсансна епилепсия. Caraballo и съавт. проследяват 5 случаи на СГ, при които зрителните пристъпи се изявяват едновременно с типични абсанси или са последвани от такива след определен безпристъпен период (55,57,54). Появата на абсансите може да се обясни с феномена на вторична двустранна синхронизация на пароксизмалните прояви в ЕЕГ (55), възможно е и участието на таламокортикални механизми (277). Подобна асоциация между двата синдрома е наблюдавана от Verrotti и съавт. при две деца (292).

При част от децата с идиопатични окципитални епилепсии в ЕЕГ се регистрират генерализирани комплекси остра-бавна вълна (55,273). Наличието на генерализирана пароксизмална активност в ЕЕГ и на генерализирани пристъпи – абсанси при деца с окципитална епилепсия повдига въпроса за възможна обща молекулярна детерминанта между фокалните идиопатични окципитални епилепсии и идиопатичните генерализирани епилепсии. Според Taylor и съавт. това може би се дължи на общи подлежащи етиологични фактори (генетични и фактори на околната среда) (273). В полза на това твърдение говори случаят на семейство с атипичен СП с доказана мутация в SCN1A при пробанда, мутация, която е описана при GEFS+ синдрома и синдрома на Dravet.

Понякога е налице семиологично припокриване между пристъпите при СГ и СП. Lada и съавт. описват 43 пациенти с типичен СП, като при две от децата авторите отбелязват наличие на иктални зрителни нарушения, а при други две – иктално главоболие (126). От 134 деца с идиопатична окципитална епилепсия, проследени от Kivity и съавт., 24 са класифицирани като пациенти със СГ, 72 – със СП, а останалите 38 са били с клинична картина, която не е позволила поставянето им в една от двете групи (165). Подобни са наблюденията на Taylor и съавт., според които невробиологичният спектър на детските идиопатични епилепсии с окципитални

пароксизми се манифестира семиологично като СП в ранна детска възраст и в последствие при съзряване на мозъка – като СГ (126).

#### **1.4.6 Лечение, прогноза и когнитивни функции**

Като се има предвид обикновено голямата честота на пристъпите, се налага провеждане на антиепилептично лечение (58,217). Досега не са провеждани контролирани проучвания за ефекта на различните антиконвулсанти (105). Covanis и съавт. използват CBZ като отчитат ремисия или значителна редукция в честотата на пристъпите (105). Fejerman и Caraballo използват VPA, но отбелязват, че CBZ, ОХС, LEV и другите антиконвулсанти могат да се използват с подобен ефект (57).

Ремисия на пристъпите са отчита при 50-60% от пациентите в рамките на 2-4 год. след началото на епилепсията, а при около 90% се наблюдава добър отговор на провежданото антиконвулсантно лечение (105).

Атипична еволюция, подобна на тази на BECTS, е описана и при синдрома на Gastaut. Caraballo и Fejerman описват случай на СГ с когнитивен регрес, ESES и с добър отговор след терапия с интравенозни гамаглобулини (57).

Gulgonen и съавт. изследват когнитивните функции при 21 деца с идиопатична окципитална епилепсия като отбелязват по-ниски резултати на тестовете за внимание, памет и IQ на пациентите спрямо контролната група (140). Според авторите това се дължи на ефекта на субклиничните епилептични разряди, които пропагират глобално в целия мозък вместо само в париеалните и окципитални лобове. Polat и съавт. изследват 17 деца с детска епилепсия с окципитални пароксизми (10 - със СП и 7 - със СГ). Всички деца са показали по-ниски резултат на тестовете за IQ спрямо контролна група, въпреки че резултатите не са били статистически значими (235). Резултатите на децата със СП са били по-ниски от тези на децата със СГ, като зрително - пространствената перцепция е била засегната в по-голяма степен във втората група. Авторите не откриват зависимост между получените резултати и локализацията на епилептогенните разряди, пристъпната честота и продължителността на пристъпите. Sart и съавт. изследват когнитивните функции при 30 деца с ИФЕ (от които 17 с идиопатична окципитална епилепсия) като показват наличието на изолирани дефицити (засягащи лексиката, възможностите за сглобяване на обекти, рисуването и вербалното обучение) в групата на децата с ИФЕ в сравнение с контролна група здрави деца (255).

#### **1.4.7 Диференциална диагноза**

Симптоматичната окципитална епилепсия често имитира СГ (57). Необходима е своевременна диагностика на MELAS, при която клиничната картина се манифестира

първоначално с окципитални пристъпи и понякога с мигренозни атаки (105). Заболяването Lafora при около 50% от пациентите може да започне с пристъпи с елементарни зрителни симптоми или с по-комплексни халюцинации. Окципиталните пристъпи са част от клинична картина при деца с цъолиакия и окципитални калцификати (187). Caraballo и съавт. описват 15 пациенти с неонатална хипогликемия и свързаните с нея окципитални лезии и симптоматична окципитална епилепсия (53). Обратима окципитална левкоенцефалопатия вследствие на хипертензия може да доведе до изявата на епилептични пристъпи (57). Окципитални пристъпи са наблюдавани при химио- и лъчетерапия, васкулите, демиелинизиращи заболявания. Диференциалната диагноза с другите идиопатични фокални епилепсии понякога е трудна поради възрастово и семилогично припокриване (105). Типичните пристъпи със зрителна симптоматика могат да прогресират с изявата на автономна симптоматика (гадене, повръщане), което да затрудни диференциалната диагноза (ДД) със СП. Диференциалната диагноза с фоточувствителната окципитална епилепсия зависи от анамнестичните данни за наличието на провокиращ фактор. Значителното електроклинично припокриване при двете епилепсии поставя въпроса за това дали фоточувствителната епилепсия е отделен синдром или вариант на СГ, характеризиращ се с висока фоточувствителност (105). Рядко е трудна ДД с мигренозен пристъп (58,217). Елементарните зрителни симптоми при окципиталните пристъпи са цветни, имат еднаква локализация и прогрес, кратки са с продължителност секунди, като при прогресията си индивидуалните им компоненти могат да се мултиплицират или да се придвижват заедно към контралатералната страна. Пристъпите са чести, основно през деня, и често са придружавани от друга гърчова симптоматика. Зрителната аура при мигрената започва със светещи ахроматични или черно бели линейни или под формата на зиг заг патерни, разположени централно на зрителното поле, които постепенно, в рамките на минути, се разпространяват към периферията на едното от зрителните полета. По-малко типични са цветните патерни, но те не са съпроводени с друга симптоматика, характерна за епилептичните пристъпи. Аурата при базиларната мигрена протича със зрителна симптоматика (основно размазване на зрението или слепота), вертиго, тинитус, атаксия, двустранна слабост или дизестезии, диплопия, дизартрия. Симптомите при аурата се развиват в рамките на няколко минути и продължават по-малко от час (217).

## 1.5 Идиопатична фоточувствителна окципитална епилепсия

Идиопатична фоточувствителна окципитална епилепсия (ИФОЕ) е рядко срещана рефлексна епилепсия, започваща в ранното юношество, при която пристъпите се провокират от фотостимулация. Най-честите стимули са тези, генерирани от телевизията, видео игри, по-рядко от околната среда (97,135).

Обикновено пристъпите започват с елементарни цветни зрителни симптоми (кръгове или петна, фиксирани или движещи се от периферията към центъра или контралатералната част на зрителното поле), с или без замъгляване на зрението, като пациентът може да се почувства притеглен към източника на стимула (97,135,139,305). Тоничното отклонение на главата и погледа при запазено съзнание, гаденето, повръщането и много силното пробождащо главоболие или болката зад окото се срещат по-рядко, но са възможни и след премахване на стимула. Пристъпите са дневни, често с вторична генерализация (139,305).

Етиологията е неизвестна. Brinciotti и съавт. описват семейства с няколко засегнати членове от различни поколения (42), а Guerrini и съавт. съобщават за случаи с предхождаща анамнеза за роландова епилепсия (136).

Вероятният патофизиологичен механизъм за възникване на епилепсията е свързан с наличието на възрастсвързана свръхвъзбудимост от зрителни стимули, която се проявява клинично около пубертета и е аналог на хипервъзбудимостта от соматосензорни стимули на соматомоторната кора в детска възраст при пациентите с роландова епилепсия (97). Пациентите с ИФОЕ имат абнормни високоволтажни зрителни евокирани потенциали, а единични светлинни стимули с ниска честота могат за предизвикат окципитални ЕЕГ острия, свързани времево със стимула (224).

Интерикталната ЕЕГ е с нормална основна активност със спонтанни едностранни или двустранни, синхронни или асинхронни окципитални острия или комплекси остра-бавна вълна, а по-рядко и с генерализирана пароксизмална активност (97,135,305,244). Епилептичната активност понякога се регистрира само срединно окципитално, описани са и пациенти с нормална интериктална ЕЕГ. Интермитентната фотостимулация предизвиква окципитален или генерализиран фотопароксизмален отговор.

Диференциалната диагноза обикновено е трудна и включва редица заболявания. Фоточувствителни окципитални пристъпи често са първа изява на прогресивни неврологични заболявания (139). Когато икталната активност се разпространява бавно, част от симптомите могат да се появят след като пациентът не е изложен на

провокиращия стимул. Това прави разграничаването от СГ много трудно, в този случай особено полезна е ЕЕГ с фотостимулация, показваща фотопароксизмален отговор (224). Диференциалната диагноза с мигренозен пристъп обикновено е лесна, като се има предвид че елементарните зрителни симптоми при епилептичните пристъпи са предимно сферични или концентрични многоцветни патерни за разлика от предимно светещите, черно-бели патерни при мигрената. Ювенилната миоклонична епилепсия (ЮМЕ) и ИФОЕ имат общи характеристики – и двата синдрома са идиопатични, с начало в юношеската възраст, фоточувствителност и генерализирани разряди в ЕЕГ. Описани са фамилии с припокриване на двата синдрома, с пациенти с ЮМЕ и зрителна аура и пациенти с ИФОЕ и миоклонични пристъпи (272). Според Taylor и съвт. при двата синдрома са възможни общи подлежащи генетични промени.

Прогнозата е вариабилна, обикновено пациентите имат редки пристъпи, а ремисия се постига с монотерапия (139,305). По-лоша е прогнозата при пациентите с изявена фоточувствителност, които имат пристъпи независимо от адекватното лечение (139). Основните медикаменти, които се използват, са VPA, CBZ, LEV и бензодиазепини.

### **1.6 „Benign childhood seizure susceptibility syndrome”**

Концепцията за „Benign childhood seizure susceptibility syndrome” (BCSSS) за пръв път е предложена от Panayiotopoulos през 1993 год. (224). Според нея характерните за детската възраст идиопатични фокални епилепсии са свързани чрез общо генетично детерминирано функционално повлияване на матurationния процес на мозъка, а клиничната манифестация на епилепсията се определя от локализацията на епилептогенния фокус и неговото влияние върху прилежащи кортикални и субкортикални структури. Идиопатичните фокални епилепсии са резултат на свръхвъзбудимост на определена функционална зона или система. Соматосензорният кортекс е засегнат при роландовата епилепсия, окципиталните зони (кортикалната зрителна система) – при СГ, а централната автономна мрежа е двустранно и дифузно засегната при СП. Доказателства в полза на тази концепция са:

- 1) Децата с РЕ могат да имат и автономни пристъпи, типични за СП.
- 2) Децата със СП могат да имат роландови пристъпи едновременно или след ремисията на СП.
- 3) Децата със СП могат да имат пристъпи със зрителна симптоматика, типична за СГ.

4) Децата с РЕ в по-късна възраст могат да развият СГ или идиопатична фоточувствителна окципитална епилепсия.

5) Понякога децата имат пристъпи с разнообразна припокриваща се симптоматика, автономните симптоми, типични за СП, се регистрират много по-често при другите идиопатични фокални детски епилепсии, отколкото при всички други епилептични синдроми.

6) При част от децата с ИФЕ обикновено е налице фамилна история за ИФЕ.

7) Голяма е честотата на фебрилните гърчове.

Клиничните белези, подкрепящи концепцията за BCSSS, са: 1) всички ИФЕ имат възраст зависимо начало; 2) пристъпите са предимно нощни (с изключение на СГ); 3) прогнозата на пристъпите е благоприятна (с изключение на СГ – където е определяна от авторите като „несигурна”); 4) невро-психологичното развитие на децата обикновено е нормално (при някои пациенти в активната фаза се наблюдава транзиторен когнитивен дефицит, а малък процент имат атипично развитие с по-тежко протичане).

Фокалните високо амплитудни комплекси острие-бавна вълна са отличителният EEG белег на BCSSS. Те обикновено са множествени, в контраст с обикновено редките клинични пристъпи, понякога се регистрират в клъстери, уни- или билатерални, синхронни или асинхронни, активират се по време на сън. Въпреки че разрядите имат типична за всеки синдром локализация, те често могат да се наблюдават и в съседни области.

Caraballo и съавт. описват две деца с електро-клинични белези, характерни за СП и роландовата епилепсия, и едно дете с клинични и електроенцефалографски белези на роландовата епилепсия и СГ (60). И в трите случая са описани две идиопатични фокални епилепсии при един и същ пациент, които са показали атипична еволюция с изявата на ESES. Тези случаи подкрепят концепцията за BCSSS и насочват към диагнозата идиопатична епилепсия с вариабилен фенотип, подобно на концепцията за идиопатичната генерализирана епилепсия с вариабилен фенотип в юношеството.

#### **Изводи от литературния обзор:**

1. Идиопатичните фокални епилепсии се отличават с вариабилност в клиничното си протичане, с възможна атипична еволюция, свързана с риск от когнитивни нарушения. Проведени са изследвания с цел търсене на рискови фактори за атипична еволюция, но резултатите са противоречиви. Дефинирането на пациентите в риск от усложнено протичане е от значение за правилното им проследяване, вкл. и с

психологично изследване и с ЕЕГ по време на сън, а своевременното диагностициране на АВФЕС ще позволи започване на подходящо антиепилептично лечение.

2. Описват се разнообразни когнитивни нарушения при деца с роландова епилепсия, без обаче да се посочва единен и характерен дефицит. Широко обсъждан е въпросът за факторите, влияещи върху когнитивните функции, но също няма единно становище. Поставя се и въпросът за лечението на епилептиформената активност в контекста на възможно когнитивно или поведенческо нарушение.

3. Своевременното диагностициране на електричен статус по време на сън в хода на идиопатичните фокални епилепсии и диференциалната му диагноза с енцефалопатията с ESES са от важно значение за своевременното повлияване на когнитивните нарушения. Все още липсват ръководства за оптимално лечение на ESES, а препоръките за лечение се базират на резултати, получени при наблюдение на отделни случаи или малки кохорти от пациенти и на експертни мнения, липсват големи проспективни проучвания.

4. Клиничното протичане и семиологията на пристъпите при синдрома на Panayiotopoulos и синдрома на Gastaut са известни, но въпреки това възникват сериозни диференциално диагностични затруднения. Има отделни публикации за ефектите на антиепилептичните медикаменти, но няма доказателства за оптимално лечение.

Липсата на анализи в българската литература (вкл. с използването на невропсихологични и генетични изследвания) относно клиничните особености и терапевтичните подходи при пациенти с ИФЕ, както и липсата на единни становища в световната литература относно рисковите фактори за атипична еволюция и за когнитивен регрес, и относно терапевтичните подходи при пациенти с ESES мотивират дисертационния труд.

## Глава втора

### ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

**2.1 ЦЕЛ:** Анализ на клиничното протичане и терапевтичните подходи при пациенти с различни видове идиопатични фокални епилепсии.

**2.2** За постигане на определената цел са поставени следните задачи:

1. Събиране на кохорта от пациенти с идиопатична фокална епилепсия – роландова, синдром на Panayiotopoulos, синдром на Gastaut.
2. Подробен анализ на клиничното протичане на епилепсията (брой, вид и дневно разпределение на пристъпите, наличие на атипични белези - дневни пристъпи, постиктална пареза) при пациенти с BECTS. Сформиране на групи от пациенти с типична и с атипична еволюция на епилептичния синдром и съпоставка на клиничното протичане в двете групи.
3. Определяне на рискови фактори в клиничното протичане за атипична еволюция на роландовата епилепсия.
4. Провеждане на психологично изследване на пациенти с типична и атипична BECTS. Определяне на коефициента на интелигентност и оценка на процесите памет и внимание. Търсене на зависимост между клиничното протичане, електроенцефалографската находка и определени когнитивни нарушения.
5. Анализ и съпоставка на терапевтичните ефекти на антиепилептичните медикаменти при пациенти с типична и атипична роландова епилепсия. Определяне на медикаменти с най-голяма ефективност при лечението на пациенти с типична и атипична BECTS.
6. Дефиниране на фактори в клиничното протичане, показващи по-голям риск за терапевтична резистентност.
7. Сформиране на група от пациенти с атипична еволюция на роландова епилепсия с изява на ESES и група от пациенти със симптоматичен ESES. Определяне, подробен анализ и съпоставка на клиничното протичане на епилепсията при тези пациенти. Определяне на рискови фактори за усложнено протичане с изява на ESES при пациенти с роландова епилепсия.
8. Анализ на терапевтичните подходи при пациенти с ESES, определяне на медикаментите с най-висока ефективност върху пристъпите и EEG находката. Съпоставяне на терапевтичните резултати при пациенти с идиопатичен и симптоматичен ESES.

9. Анализ на клиничното протичане и терапевтичните подходи при пациенти със синдром на Panayiotopoulos. Търсене на рискови фактори в клиничното протичане с възможно влияние върху терапевтичния отговор.

10. Анализ на клиничното протичане и терапевтичните подходи при пациенти със синдром на Gastaut.

## Глава трета

### КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

#### 3.1 Клиничен контингент

Изследването обхваща клиничен контингент от 396 деца с идиопатична фокална епилепсия и 2 деца с идиопатична фоточувствителна окципитална епилепсия, диагностицирани и лекувани в Клиниката по нервни болести за деца при УМБАЛНП „Св. Наум“ за периода 2006 - 2015 год. Контингентът включва само пациенти с давност на епилептичния синдром по-голяма от шест месеца.

Пациентите с ИФЕ са разделени в три групи в зависимост от вида на епилептичния синдром – роландова епилепсия, синдром на Panayiotopoulos, синдром на Gastaut.

Децата, диагностицирани с роландова епилепсия (n=343), са разделени в две групи в зависимост от хода на епилептичния синдром – деца с типична роландова епилепсия (n=277) и деца с атипична еволюция на BECTS (n=66). За целите на изследването клиничното протичане при децата с атипична BECTS и ESES (n=51) е съпоставено с това при деца с енцефалопатия с ESES, т.е. симптоматичен ESES (n=20).

В групата на пациентите със синдром на Panayiotopoulos са включени 40 деца, от които 3 са с атипично протичане на епилептичния синдром.

Със синдром на Gastaut са диагностицирани 13 деца, а 2 деца са с ИФОЕ.

За оценка на коефициента на интелигентност и на някои когнитивни функции при деца с роландова епилепсия и с оглед търсене на зависимост между клиничното протичане, ЕЕГ находката и наблюдаваните когнитивни нарушения в изследването са включени:

- 32 деца с роландова епилепсия, диагностицирани и лекувани в Клиниката по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“ за периода юли 2012 год. - юни 2013 год;

- 11 здрави контроли – деца в същия възрастов диапазон, с функционални неврологични увреждания (вазо-вагални синкопи, тензионен тип главоболие, периферни парези на лицевия нерв), без данни за епилептично заболяване.

Използвани са следните критерии при селекцията на пациентите с роландова епилепсия, със синдром на Panayiotopoulos, със синдрома на Gastaut и с ИФОЕ:

❖ Критерии за подбор на пациенти с роландова епилепсия:

- наличие на фокални пристъпи с роландова семиология с или без вторична генерализация или само на вторично генерализирани пристъпи;
- наличие в ЕЕГ на типични бифазни острия в центрo-темпоралните области;
- нормално невро-психично развитие;
- нормални образни изследвания, без да се изключват случаите с патология, която няма връзка с основното заболяване.

Ходът на епилепсията се определя като атипичен при наличието на:

- ESES;
- поява на нов тип пристъпи (атипични абсанси, атонични и миоклонични пристъпи);
- когнитивен дефицит и поведенчески промени.

❖ Критерии за подбор на пациенти със синдром на Panayiotopoulos:

- наличие на пристъпи с водеща автономна симптоматика, съчетана или не с моторни фокални симптоми, последваща загуба или не на съзнание с възможна вторична генерализация;
- наличие на функционални окципитални или екстраокципитални острия самостоятелно или в комбинация, или на нормална ЕЕГ;
- нормално невро-психично развитие;
- нормално образно изследване, без да се изключват пациентите с мозъчна патология, която няма връзка с епилептичното заболяване.

❖ Критерии за подбор на деца със синдром на Gastaut:

- наличие на пристъпи с възбудна или отпадна зрителна симптоматика, съчетана или не с отвеждане на погледа и главата, със загуба на съзнание, с хемиконвулсии или с вторична генерализация;
- функционални окципитални острия или комплекси острие-бавна вълна, самостоятелно или в комбинация с екстраокципитални, или наличие на нормална ЕЕГ;
- нормално невро-психично развитие;
- нормално образно изследване, без да се изключват случаите с патология без връзка с епилептичното заболяване.

❖ Критерии за поставяне на диагноза ИФОЕ:

- пристъпи, протичащи с възбудна или отпадна зрителна симптоматика, съчетани или не с отклонение на погледа и главата, главоболие, хемиконвулсии, вторична генерализация;

- провокирани от фотостимулация пристъпи;
- ЕЕГ с данни за едностранни или двустранни окципитални острия или комплекси остра-бавна вълна, с генерализирана пароксизмална активност, с фотопароксизмален отговор или нормална ЕЕГ;
- нормално невро-психично развитие и нормално образно изследване.

### **3.2 Методи**

Изследването е структурирано като ретроспективно - проспективно проучване. Проследените ретроспективно и проспективно пациенти не се различават статистически по пол и възраст, което позволява двете групи да се обединят. Данните при пациентите, лекувани в периода 2006 - 2010 год., са обобщени ретроспективно. Използван е документален метод, като основен източник на информация е история на заболяване на пациента. При пациентите, диагностицирани и лекувани след 2010 год., са използвани следните методи:

- 1) Подробна анамнеза с цел установяване вида на епилептичните пристъпи и класифициране на епилептичния синдром, включваща:
  - епидемиологични данни – пол и възраст на начало на пристъпите;
  - клинично протичане – семиология, честота, продължителност и разпределение на пристъпите в денонощието;
  - фамилна анамнеза;
  - коморбидност – наличие на мигрена и на фебрилни гърчове;
  - антиепилептична терапия – ефект върху пристъпите и ЕЕГ находката при използването на конвенционални антиепилептични медикаменти и кортикостероиди, резултати от епилептична хирургия.

Ефектът от лечението с конвенционални антиепилептични лекарства е оценен след достигане на оптимални дози на медикаментите. Кортикостероидите са прилагани по три различни схеми: 1) интравенозен метилпреднизолон с първоначална доза 2 до 6 mg/kg с постепенна редукция и последващо перорално лечение с обща продължителност на курса от 1 до 3 месеца; 2) трикратно интравенозно приложение на метилпреднизолон в доза 6mg/kg в два последователни курса през три дни, последвани от прием на перорален метилпреднизолон за 1 до 3 месеца; 3) орален дексаметазон с първоначална доза 0,15-0,2 mg/kg, с постепенна редукция и обща продължителност на курса от 6 до 12 месеца.

- 2) Неврологично и соматично изследване.

3) Лабораторен минимум (ПКК, кръвна захар, АСАТ, АЛАТ, креатинин), серумно ниво на валпроат и карбамазепин.

4) Електроенцефалографско изследване.

Записите са осъществени в кабината по ЕЕГ към Клиника по нервни болести за деца на МБАЛНП „Св. Наум“. Подреждането на електродите е съгласно стандартите на международната система 10-20, при съпротивление под 5 k $\Omega$ . Използван е биполярен лонгитудинален монтаж. Видео ЕЕГ е проведена на 64 канален апарат Deltamed със софтуер Coherence 5.1.2, с нисък честотен филтър 0,1 Hz, висок честотен филтър 70 Hz и автоматичен (notch) филтър за изключване на сигнали с честота 50 Hz.

При всички пациенти е проведена видео-ЕЕГ в будно състояние със средна продължителност на изследването около 15 min, като са приложени стандартни активационни процедури - отваряне и затваряне на очи, фотостимулация при затворени очи с честоти от 3 до 30 Hz и хипервентилация с продължителност до 5 min. При част от пациентите с типично протичане на епилепсията (n=74) и при всички пациентите с атипична еволюция (n=66) е осъществена и видео-ЕЕГ по време на спонтанен или индуциран с прием на Melatonin дневен сън, след частична сънна депривация. При повечето от децата с ESES е проведено само едно сънно ЕЕГ преди започване на специфичната за електричния статус терапия. Средната продължителност на записа е 1 час.

5) Невроизобразяващи изследвания – компютърна томография (КТ) на главен мозък; при наличие на атипични клинични белези или изразени бавновълнови абнормности в областта на епилептичното огнище е проведена и МРТ с цел изключване на подлежаща лезия или съчетание с мозъчна патология.

6) Психологично изследване:

Психологично изследване е проведено при децата с атипично протичане с цел определяне на IQ, изследване на паметта, поведението, вниманието, настроението. Използвани са различни тестове за определяне на IQ – Wechsler Intelligence Scale за деца, тест на Binet Terman, прогресивни матрици на Raven. Тъй като част от изследването е ретроспективно, не всички пациенти са изследвани психологично преди и по време на регистрирането на ESES, както и не всички са проследени в динамика. В тези случаи, част от заключенията по отношение на поведенческите и когнитивни промени са базирани на наблюденията на лекуващите лекари и родителите.

За оценка на коефициента на интелигентност и на някои когнитивни функции при деца с роландова епилепсия и с оглед търсене на зависимост между клиничното

протичане, ЕЕГ находката и наблюдаваните когнитивни нарушения са изследвани 32 деца с роландова епилепсия като са използвани следните тестове:

- Тестове за проследяване на интелектуалното функциониране във възрастта 3-16 години: тест на Vinet Terman – Станфордска ревизия 1960, адаптирана от проф. Г. Пиръв 1973 г.

- Тестове за изследване на когницията:

- ✓ Тест с 10 думи на Александър Лурия (адаптация на Константин Мечков) за оценка на краткосрочната и дългосрочната вербална памет; при децата под 7 години броят на думите е редуциран на 5.

- ✓ Коректурни проби за оценка на концентрацията и на възможностите за разпределение и превключване на вниманието.

- ✓ Невербален субтест „мозайка” от Wechsler Intelligence Scale за деца (HAWIK-R български вариант – 1983 год.) за изследване на пространствените представи, психомоторната координация и комбинаторните способности.

За целите на психологичното изследване са използвани данните от най-близката до датата на провеждане на невро-психологичното изследване ЕЕГ.

7) Статистическа обработка на данните:

- Описателна статистика за таблично и графично представяне на резултатите:

- ✓ средни стойности;

- ✓ стандартно отклонение;

- ✓ честотни таблици (абсолютни и относителни честоти);

- ✓ стълбовидни диаграми.

- Проверка на статистически хипотези:

- ✓ Хи-квадрат тест на Пиърсън за оценка на статистическа валидност на връзките между категориен променливи (за големи извадки);

- ✓ тест на Fisher за оценка на статистическа валидност на връзките между категориен променливи (за малки извадки);

- ✓ Student t-тест за проверка на хипотези за различие на две независими извадки;

- ✓ t-критерии за сравняване на статистическата значимост на разликата в относителни дялове.

## **Глава четвърта**

### **РЕЗУЛТАТИ**

#### **4.1 Роландова епилепсия**

За период от 10 години в клиниката са диагностицирани и лекувани 425 пациенти с роландова епилепсия, от които 357 деца с типична и 68 - с атипична ВЕСТС.

В настоящото изследване са включени 277 пациенти с типична роландова епилепсия и 66 - с атипична ВЕСТС, проследени за повече от 6 месеца в Клиниката по нервни блести за деца.

##### **4.1.1 Епидемиологични данни**

Сред децата с типична роландова епилепсия 102 (36,8%) са момичета и 175 (63,2%) - момчета. Средната възраст на изява на пристъпите в тази група е  $6.95 \pm 0.28$  г., като варира в диапазона от 2 г. 5 мес. до 10 г. 6 мес. В групата на атипична ВЕСТС момичетата са 29 (43,9%), а момчетата - 37 (56,1%). Средната възраст на изява на пристъпите е  $5.17 \pm 0.52$  г., като варира в интервала от 1 г. 6 мес. до 11 г. 2 мес.

##### **4.1.2 Образно изследване при типична роландова епилепсия**

При 257 пациенти е проведено невроизобразяващо изследване - 200 деца имат само КТ, а 57 - и МРТ. При 15 пациенти е наблюдавана патологична находка, но без връзка с епилептичното заболяване. При 1 дете е описана кистична лезия, при 4 деца - вентрикулна дилатация, при 5 деца - неспецифични глиозни промени, при 1 - арахноидна киста, при 1 - мегацистерна магна, при 2 - атрофични промени, при 1 - хипокампадна дисплазия.

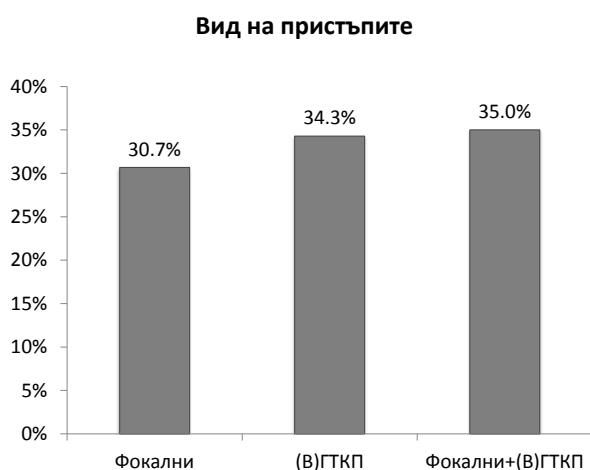
##### **4.1.3 Образно изследване при децата с атипична ВЕСТС**

При всички пациенти е проведено невроизобразяващо изследване - 18 деца имат само КТ, а 48 - и МРТ. При 11 пациенти е наблюдавана патологична находка, но без връзка с епилептичното заболяване. Едно дете е с дискретна фронтална атрофия, 1 - с по-широк темпорален рог на ляв страничен вентрикул, 1 - с неспецифични глиозни промени, 1 - с киста на пинеалната жлеза, 1 - с десностранен темпорополарен венозен ангиом, 1 - с дискретна общомозъчна атрофия, 1 - с дискретна фронтална атрофия и лекостепенна вентрикулна дилатация, 1 - с хипоплазия на corpus callosum и неспецифични хипердензни лезии в бялото мозъчно вещество, 1 - с асимптоматична левостранна мезио-темпорална склероза и хипопластична лява голямомозъчна

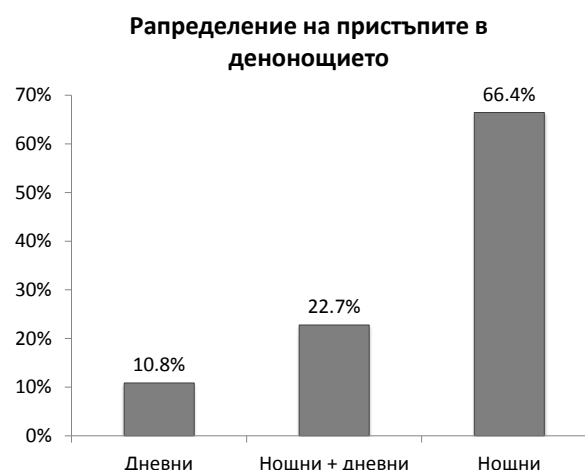
хемисфера, 1 – с разширен ляв страничен вентрикул, 1 - с хиперинтензни лезии след прекаран остър десиминиран енцефаломиелит (ADEM).

#### 4.1.4 Клинично протичане при типична роландова епилепсия

В групата на децата с типична ВЕСТS 85 (30,7%) имат само фокални (роландов тип) пристъпи. При останалите 192 деца са регистрирани ВГТКП или ГТКП, самостоятелно или в комбинация с фокални пристъпи (при 35% от децата - съчетание от фокални и (В)ГТКП, а при 34,3% - единствено (В)ГТКП) (Фиг. 2).



**Фиг. 2**



**Фиг. 3**

Най-много деца - 184 (66,4%), имат само нощни пристъпи, 63 (22,7%) - дневни и нощни пристъпи, а 30 (10,8%) – само дневни пристъпи (Фиг. 3). Един пристъп имат 32 деца (11,6%), между 2 и 6 пристъпа – 156 деца (56,3%), над 6 пристъпа - 58 пациенти (20,9%), а при 31 пациенти (11,2%) пристъпите са многобройни (Фиг. 4).



**Фиг. 4**

Двадесет и шест деца (9,4%) имат анамнеза за фебрилни гърчове, а 16 деца (5,8%) са с мигренозни пристъпи. При осем пациенти е описана фамиленост за фебрилни

гърчове. Фамилност за епилепсия е отчетена при 27 пациенти (9,7%), от които четири деца имат роднини с роландова епилепсия (вкл. в клиниката са лекувани брат и сестра със заболяването), а две - роднини с абсансна епилепсия. При един пациент са описани бенигнени неонатални конвулсии и последващи типични роландови пристъпи на 3 годишна възраст. Бенигнени неонатални/инфантилни конвулсии са имали бащата и по-малкият брат на момчето. Генетичният анализ при семейството показва с.1174G>A (p.R333Q) мутация в KCNQ2 гена.

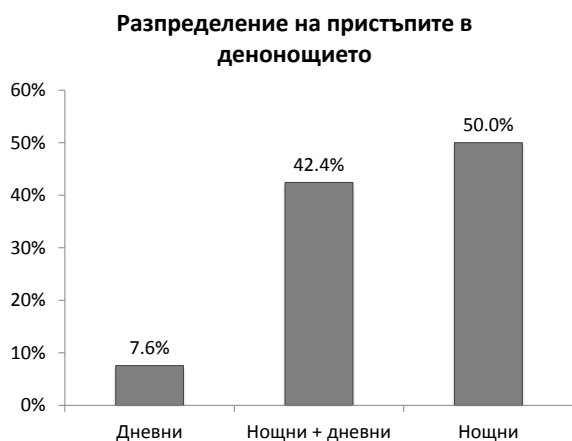
#### 4.1.5 Клинично протичане при атипична роландова епилепсия

Дебютът на епилепсията при децата с атипична ВЕСТS е с фокални пристъпи при 10 пациенти (15,2%), с фокални и (В)ГТКП – при 39 (59,1%), само с (В)ГТКП – при 14 (21,2%). Две деца (3,0%) са имали първоначално абсанси/миоклонични/атонични пристъпи, без типични роландови, а при 1 дете (1,5%) миоклоничните пристъпи са били в съчетание с фокални и (В)ГТКП (Фиг. 5).

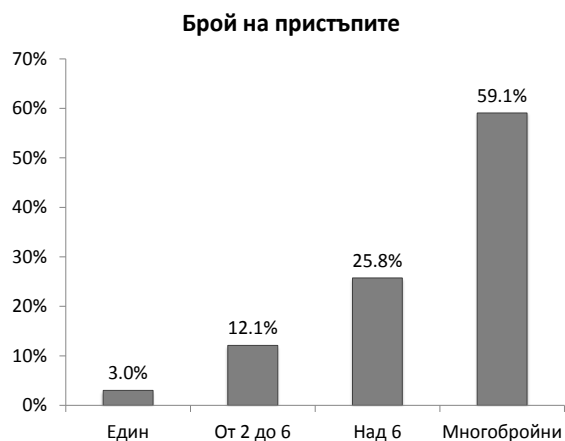


**Фиг. 5**

Дневни и нощни пристъпи са имали 42,4% от децата (n=28), само нощни пристъпи – 50% (n=33), а само дневни пристъпи – 7,58% (n=5) (Фиг. 6). Преобладават пациентите с многобройни пристъпи – 59,1% (n=39) (Фиг. 7).



**Фиг. 6**



**Фиг. 7**

На определен етап заболяването при тези пациенти показва атипичен ход с изява на: атипични абсанси, атонични или миоклонични пристъпи (n=33, 50%); ESES (n=51, 77,3%); временен или траен когнитивен дефицит, или поведенчески проблеми (n=31, 47%); двигателен дефицит (n=13, 19,7%) (Фиг. 8).



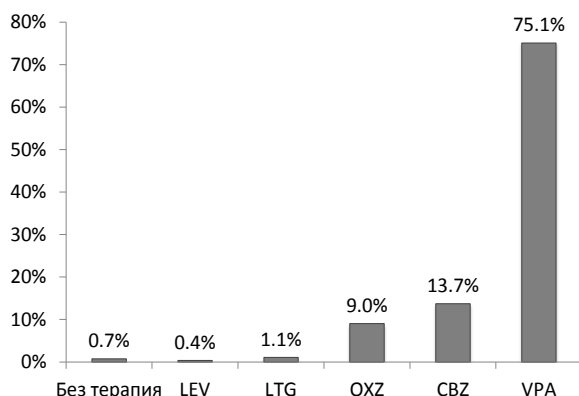
**Фиг. 8**

Следова пареза се отчете по-често при децата с атипична ВЕСТС (n=22, 33,3%) в сравнение с пациентите с типично протичане (n=27, 9,8%). Фебрилни гърчове са описани при 5 деца (7,6%), мигренозни пристъпи – при 2 (3%), а при 8 пациенти (12,1%) е налице фамиленост за епилепсия.

#### **4.1.6 Терапевтични подходи при типична роландова епилепсия**

При 275 от децата с типична ВЕСТС е проведено антиепилептично лечение. Като първи медикамент при 75,1% (n=208) от пациентите е използван VPA, при 13,7% (n=38) – CBZ, при 9% (n=25) – OXC, при 1,1% (n=3) – LTG, а при едно дете поради наднормено тегло – LEV (Фиг. 9).

### Първи използван АЕМ



**Фиг. 9**

Ефектът на VPA е проследен при 193 от 208 деца, при едно дете медикаментът е спрял поради изява на странични реакции. При 97 от пациентите (50,5%) е постигнат пълен ефект с ремисия на пристъпите за периода на наблюдение в клиниката (Таблица 1). При 59 деца (30,7%) е наблюдавано трайно нормализиране на ЕЕГ, при 39 (20,3%) - ефектът е бил частичен или преходен, а при останалите 94 (49%) не е отчетен ефект върху ЕЕГ (Таблица 2). При 110 деца, поради липсата на траен и пълен ефект от VPA по отношение на ЕЕГ или пристъпите, към първоначалната терапия е добавен втори антиепилептичен медикамент (АЕМ) (при 96 пациенти, от които ефектът е проследен при 68) (Таблица 3, Таблица 4) или VPA е заменен с друг АЕМ (при 14 пациенти, от които ефектът е проследен при 11) (Таблица 5, Таблица 6). В таблици 5, 6, 11, 12, 13 и 14 вляво е отбелязан медикаментът, използван пръв в хода на лечение на пациентите.

**Таблица 1.** Ефект на първи АЕМ върху пристъпната честота

Ефект върху пристъпите	CBZ	LEV	LTG	OXZ	VPA	Общо
Трайна ремисия	12 (34.3%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)	10 (45.5%)	97 (50.5%)	122 (48.2%)
Временна ремисия	10 (28.6%)	-	-	7 (31.8%)	52 (27.1%)	69 (27.3%)
Трайна редукция	1 (2.9%)	-	-	-	3 (1.6%)	4 (1.6%)
Без ефект	11 (31.4%)	-	1 (33.3%)	5 (22.7%)	40 (20.8%)	57 (22.5%)
Зачестяване	1 (2.9%)	-	-	-	-	1 (0.4%)
Общо	35 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	22 (100.0%)	192 (100.0%)	253 (100.0%)

**Таблица 2.** Ефект на първи АЕМ върху епилептиформената активност в ЕЕГ

Ефект върху ЕА в ЕЕГ	CBZ	LEV	LTG	OXZ	VPA	Общо
Нормализиране на ЕЕГ	8 (22.9%)	1 (100.0%)	1 (33.3%)	5 (22.7%)	59 (30.7%)	74 (29.2%)
Временна ремисия	-	-	-	-	11 (5.7%)	11 (4.3%)
Трайна редукция	2 (5.7%)	-	1 (33.3%)	2 (9.1%)	26 (13.5%)	31 (12.3%)
Временна редукция	-	-	-	-	2 (1.0%)	2 (0.8%)
Без ефект	23 (65.7%)	-	1 (33.3%)	11 (50.0%)	91 (47.4%)	126 (49.8%)
Зачестяване	2 (5.7%)	-	-	4 (18.2%)	3 (1.6%)	9 (3.6%)
Общо	35 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	22 (100.0%)	192 (100.0%)	253 (100.0%)

**Таблица 3.** Ефект върху пристъпната честота след добавяне на втори АЕМ към VPA

Ефект върху пристъпите	VPA+CZP	VPA+ESM	VPA+LEV	VPA+LTG	VPA+OXC	Общо
Трайна ремисия	30 (62.5%)	1 (100.0%)	5 (45.5%)	1 (25.0%)	-	37 (54.4%)
Временна ремисия	10 (20.8%)	-	6 (54.5%)	1 (25.0%)	-	17 (25.0%)
Трайна редукция	-	-	-	-	1 (25.0%)	1 (1.5%)
Без ефект	8 (16.7%)	-	-	2 (50.0%)	2 (50.0%)	12 (17.6%)
Зачестяване	-	-	-	-	1 (25.0%)	1 (1.5%)
Общо	48 (100.0%)	1 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	68 (100.0%)

**Таблица 4.** Ефект върху епилептиформената активност след добавяне на втори АЕМ към VPA

Ефект върху ЕА в ЕЕГ	VPA+CZP	VPA+ESM	VPA+LEV	VPA+LTG	VPA+OXC	Общо
Нормализиране на ЕЕГ	20 (41.7%)	-	1 (9.1%)	1 (25.0%)	-	22 (32.4%)
Временна ремисия	2 (4.2%)	-	1 (9.1%)	-	-	3 (4.4%)
Трайна редукция	9 (18.8%)	1 (100.0%)	-	-	-	10 (14.7%)
Временна редукция	1 (2.1%)	-	-	-	-	1 (1.5%)
Без ефект	15 (31.3%)	-	9 (81.8%)	2 (50.0%)	3 (75.0%)	29 (42.6%)
Зачестяване	1 (2.1%)	-	-	1 (25.0%)	1 (25.0%)	3 (4.4%)
Общо	48 (100.0%)	1 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	68 (100.0%)

**Таблица 5.** Ефект на монотерапия от втори ред върху пристъпната честота

Ефект върху пристъпите	Монотерапия от втори ред						Общо
	CBZ	CZP	LEV	LTG	OXC	VPA	
CBZ	-	-	-	1 (100.0%)	3 (37.5%)	12 (54.5%)	16 (42.1%)
Трайна ремисия	-	-	-	1 (100.0%)	2 (25.0%)	6 (27.3%)	9 (23.7%)
Временна ремисия	-	-	-	-	1 (12.5%)	1 (4.5%)	2 (5.3%)
Трайна редукция	-	-	-	-	-	2 (9.1%)	2 (5.3%)
Без ефект	-	-	-	-	-	3 (13.6%)	3 (7.9%)
LTG	-	-	-	-	-	1 (4.5%)	1 (2.6%)
Трайна ремисия	-	-	-	-	-	1 (4.5%)	1 (2.6%)
OXC	1 (25.0%)	-	-	-	-	9 (40.9%)	10 (26.3%)
Трайна ремисия	-	-	-	-	-	6 (27.3%)	6 (15.8%)
Временна ремисия	-	-	-	-	-	2 (9.1%)	2 (5.3%)
Без ефект	-	-	-	-	-	1 (4.5%)	1 (2.6%)
Зачестяване	1 (25.0%)	-	-	-	-	-	1 (2.6%)
VPA	3 (75.0%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	-	5 (62.5%)	-	11 (28.9%)
Трайна ремисия	1 (25.0%)	-	2 (100.0%)	-	1 (12.5%)	-	4 (10.5%)
Временна ремисия	1 (25.0%)	-	-	-	2 (25.0%)	-	3 (7.9%)
Без ефект	-	1 (100.0%)	-	-	2 (25.0%)	-	3 (7.9%)
Зачестяване	1 (25.0%)	-	-	-	-	-	1 (2.6%)
Общо	4 (100.0%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	8 (100.0%)	22 (100.0%)	38 (100.0%)

**Таблица 6.** Ефект на монотерапия от втори ред върху епилептиформената активност

Ефект върху ЕА в ЕЕГ	Монотерапия от втори ред						Общо
	CBZ	CZP	LEV	LTG	OXC	VPA	
CBZ	-	-	-	1 (100.0%)	3 (37.5%)	12 (54.5%)	16 (42.1%)
Нормализиране на ЕЕГ	-	-	-	1 (100.0%)	-	5 (22.7%)	6 (15.8%)
Трайна редукция	-	-	-	-	1 (12.5%)	4 (18.2%)	5 (13.2%)
Без ефект	-	-	-	-	2 (25.0%)	3 (13.6%)	5 (13.2%)
LTG	-	-	-	-	-	1 (4.5%)	1 (2.6%)
Нормализиране на ЕЕГ	-	-	-	-	-	1 (4.5%)	1 (2.6%)
OXC	1 (25.0%)	-	-	-	-	9 (40.9%)	10 (26.3%)
Нормализиране на ЕЕГ	-	-	-	-	-	4 (18.2%)	4 (10.5%)
Трайна редукция	-	-	-	-	-	2 (9.1%)	2 (5.3%)
Без ефект	1 (25.0%)	-	-	-	-	3 (13.6%)	4 (10.5%)
VPA	3 (75.0%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	-	5 (62.5%)	-	11 (28.9%)
Нормализиране на ЕЕГ	-	-	1 (50.0%)	-	-	-	1 (2.6%)
Без ефект	2 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (50.0%)	-	5 (62.5%)	-	9 (23.7%)
Зачестяване	1 (25.0%)	-	-	-	-	-	1 (2.6%)
Общо	4 (100.0%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	8 (100.0%)	22 (100.0%)	38 (100.0%)

CBZ е използван като медикамент на първи избор при 38 деца. Ефектът е проследен при 36 деца, при едно дете медикаментът е спрял поради изява на странични реакции. Пълен терапевтичен ефект с ремисия на пристъпите е отчетен в 12 случая (34,3%). При 28,6% (n=10) е наблюдавана временна ремисия на пристъпите, при едно дете е отчетена редукция на пристъпите, а при 31,4% (n=11) - не е регистриран ефект (Таблица 1). При 1 дете е наблюдавано влошаване с агравация на пристъпите, а при 2 - е отчетено влошаване и в EEG находката (Таблица 2). Липсата на пълен терапевтичен ефект по отношение на пристъпите и/или EEG при 25 деца е наложила добавянето на втори АЕМ (CZP, VPA) (Таблица 7, Таблица 8) или замяната на CBZ с друг (VPA, LTG, ОХС) антиепилептичен медикамент (Таблица 5, Таблица 6). Ефектът е проследен при 23 от пациентите.

**Таблица 7.** Ефект върху пристъпната честота след добавен втори АЕМ към CBZ

Ефект върху пристъпите	CBZ+CZP	VPA+CZP, CBZ спрял	Общо
Трайна ремисия	2 (40.0%)	2 (100.0%)	4 (57.1%)
Временна ремисия	2 (40.0%)	-	2 (28.6%)
Без ефект	1 (20.0%)	-	1 (14.3%)
Общо	5 (100.0%)	2 (100.0%)	7 (100.0%)

**Таблица 8.** Ефект върху епилептиформената активност след добавен втори АЕМ към CBZ

Ефект върху ЕА в EEG	CBZ+CZP	VPA+CZP, CBZ спрял	Общо
Нормализиране на EEG	2 (40.0%)	1 (50.0%)	3 (42.9%)
Без ефект	3 (60.0%)	1 (50.0%)	4 (57.1%)
Общо	5 (100.0%)	2 (100.0%)	7 (100.0%)

С ОХС са лекувани 25 деца, проследени са 22 пациенти (при едно дете медикаментът е спрял поради странични ефекти). Пълен терапевтичен ефект по отношение на пристъпите е отчетен при 45,5% (n=10). При 22,7% (n=5) не е наблюдаван ефект върху честотата на пристъпите, при 7 (31,8%) - е отчетена временна ремисия (Таблица 1). Пълна нормализация на EEG е постигната само при 5 деца (22,7%), редукция на епилептиформената активност – при 2 деца, при 11 (50%) – не е отчетен ефект върху EEG, а при 4 (18,2%) - е регистрирано влошаване с изява на генерализирана пароксизмална активност (ГПА) (Таблица 2). Липсата на пълен терапевтичен ефект по отношение на пристъпи и/или EEG находката при 17 деца е наложила добавянето на втори АЕМ (CZP, VPA) (Таблица 9, Таблица 10) или замяната

на ОХС с друг (VPA, CBZ) антиепилептичен медикамент (Таблица 5, Таблица 6).  
Ефектът е проследен при 16 от пациентите.

**Таблица 9.** Ефект върху пристъпната честота след добавен втори АЕМ към ОХС

Ефект върху пристъпите	ОХС+СЗР	ОХС+VPA	Общо
Трайна ремисия	1 (25.0%)	1 (50.0%)	2 (33.3%)
Временна ремисия	1 (25.0%)	1 (50.0%)	2 (33.3%)
Без ефект	2 (50.0%)	-	2 (33.3%)
Общо	4 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)

**Таблица 10.** Ефект върху епилептиформената активност след добавен втори АЕМ към ОХС

Ефект върху ЕА в ЕЕГ	ОХС+СЗР	ОХС+VPA	Общо
Нормализиране на ЕЕГ	2 (50.0%)	1 (50.0%)	3 (50.0%)
Трайна редукция	1 (25.0%)	-	1 (16.7%)
Без ефект	1 (25.0%)	1 (50.0%)	2 (33.3%)
Общо	4 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)

При 48 пациенти, поради липсата на пълен терапевтичен ефект върху пристъпите и/или поради ЕЕГ находката, е извършена поредна (трета) терапевтична корекция с добавен нов АЕМ, а ефектът на новата комбинация от лекарства е проследен при 36 деца (Таблица 11, Таблица 12). При 14 случая е извършена четвърта поред замяна на АЕМ (с проследен ефект при 11 деца) (Таблица 13, Таблица 14).

**Таблица 11.** Ефект на трети ред терапия върху пристъпната честота

Ефект върху пристъпите	Терапия от трети ред								Общо
	+CBZ	+CZP	+LEV	+LTG	+OXC	+VPA	+VPA+CZP	+VPA+LEV	
CBZ	-	4 (40.0%)	-	1 (12.5%)	-	3 (75.0%)	-	-	8 (22.2%)
Трайна ремисия	-	2 (20.0%)	-	-	-	2 (50.0%)	-	-	4 (11.1%)
Временна ремисия	-	2 (20.0%)	-	-	-	1 (25.0%)	-	-	3 (8.3%)
Без ефект	-	-	-	1 (12.5%)	-	-	-	-	1 (2.8%)
OXC	-	2 (20.0%)	-	-	-	1 (25.0%)	-	-	3 (8.3%)
Трайна ремисия	-	1 (10.0%)	-	-	-	-	-	-	1 (2.8%)
Трайна редукция	-	-	-	-	-	1 (25.0%)	-	-	1 (2.8%)
Без ефект	-	1 (10.0%)	-	-	-	-	-	-	1 (2.8%)
VPA	1 (100.0%)	4 (40.0%)	10 (100.0%)	7 (87.5%)	1 (100.0%)	-	1 (100.0%)	1 (100.0%)	25 (69.4%)
Трайна ремисия	-	3 (30.0%)	8 (80.0%)	5 (62.5%)	-	-	-	1 (100.0%)	17 (47.2%)
Временна ремисия	-	-	1 (10.0%)	1 (12.5%)	-	-	1 (100.0%)	-	3 (8.3%)
Без ефект	-	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (100.0%)	-	-	-	4 (11.1%)
Зачестяване	1 (100.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.8%)
Общо	1 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	8 (100.0%)	1 (100.0%)	4 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	36 (100.0%)

**Таблица 12.** Ефект на трети ред терапия върху епилептиформената активност

Ефект върху ЕА в ЕЕГ	Терапия от трети ред								Общо
	+CBZ	+CZP	+LEV	+LTG	+OXC	+VPA	+VPA+CZP	+VPA+LEV	
CBZ	-	4 (40.0%)	-	1 (12.5%)	-	3 (75.0%)	-	-	8 (22.2%)
Нормализиране на ЕЕГ	-	2 (20.0%)	-	-	-	2 (50.0%)	-	-	4 (11.1%)
Трайна редукция	-	1 (10.0%)	-	-	-	-	-	-	1 (2.8%)
Без ефект	-	1 (10.0%)	-	1 (12.5%)	-	1 (25.0%)	-	-	3 (8.3%)
OXC	-	2 (20.0%)	-	-	-	1 (25.0%)	-	-	3 (8.3%)
Нормализиране на ЕЕГ	-	1 (10.0%)	-	-	-	-	-	-	1 (2.8%)
Без ефект	-	1 (10.0%)	-	-	-	1 (25.0%)	-	-	2 (5.6%)
VPA	1 (100.0%)	4 (40.0%)	10 (100.0%)	7 (87.5%)	1 (100.0%)	-	1 (100.0%)	1 (100.0%)	25 (69.4%)
Нормализиране на ЕЕГ	-	-	6 (60.0%)	1 (12.5%)	-	-	-	1 (100.0%)	8 (22.2%)
Временна ремисия	-	-	-	1 (12.5%)	-	-	-	-	1 (2.8%)
Трайна редукция	-	4 (40.0%)	2 (20.0%)	1 (12.5%)	-	-	1 (100.0%)	-	8 (22.2%)
Без ефект	-	-	2 (20.0%)	3 (37.5%)	1 (100.0%)	-	-	-	6 (16.7%)
Зачестяване	1 (100.0%)	-	-	1 (12.5%)	-	-	-	-	2 (5.6%)
Общо	1 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	8 (100.0%)	1 (100.0%)	4 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	36 (100.0%)

**Таблица 13.** Ефект от четвърти ред терапия върху пристъпната честота

Ефект върху пристъпите	Терапия от четвърти ред				
	+CZP	+LEV	+LTG	+OXC	Общо
CBZ	-	-	3 (75.0%)	-	3 (27.3%)
Трайна ремисия	-	-	2 (50.0%)	-	2 (18.2%)
Трайна редукция	-	-	1 (25.0%)	-	1 (9.1%)
VPA	1 (100.0%)	5 (100.0%)	1 (25.0%)	1 (100.0%)	8 (72.7%)
Трайна ремисия	1 (100.0%)	4 (80.0%)	1 (25.0%)	1 (100.0%)	7 (63.6%)
Временна ремисия	-	1 (20.0%)	-	-	1 (9.1%)
Общо	1 (100.0%)	5 (100.0%)	4 (100.0%)	1 (100.0%)	11 (100.0%)

**Таблица 14.** Ефект от четвърти ред терапия върху епилептиформената активност

Ефект върху ЕА в ЕЕГ	Терапия от четвърти ред				
	+CZP	+LEV	+LTG	+OXC	Общо
CBZ	-	-	3 (75.0%)	-	3 (27.3%)
Трайна редукция	-	-	3 (75.0%)	-	3 (27.3%)
VPA	1 (100.0%)	5 (100.0%)	1 (25.0%)	1 (100.0%)	8 (72.7%)
Нормализиране на ЕЕГ	-	1 (20.0%)	1 (25.0%)	-	2 (18.2%)
Трайна редукция	1 (100.0%)	2 (40.0%)	-	1 (100.0%)	4 (36.4%)
Без ефект	-	2 (40.0%)	-	-	2 (18.2%)
Общо	1 (100.0%)	5 (100.0%)	4 (100.0%)	1 (100.0%)	11 (100.0%)

#### 4.1.7 Терапевтични подходи при атипична роландова епилепсия

VPA е използван при 63 пациенти, при 2 от които медикаментът е спрял поради изява на странични реакции. Трайна ремисия на пристъпите е постигната само при 3 деца, а трайна редукция на пристъпите – също при 3 случая. Отчетен е предимно временен ефект – временна ремисия при 55,7% (n=34) от децата и временна редукция на пристъпите – при 6 (9,8%) (Таблица 15). При над 2/3 от децата не е наблюдаван ефект върху епилептиформената активност в ЕЕГ, положителен ефект е отчетен при 18 деца (29,5%), като ефектът е бил временен при почти всички случаи (Таблица 16).

**Таблица 15.** Ефект на VPA върху пристъпната честота

VPA - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	3	4.9%
Временна ремисия	34	55.7%
Трайна редукция	3	4.9%
Временна редукция	6	9.8%
Без ефект	15	24.6%
Общо	61	100.0%

**Таблица 16.** Ефект на VPA върху епилептиформената активност

VPA - ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Временна ремисия	1	1.6%
Трайна редукция	2	3.3%
Временна редукция	15	24.6%
Без ефект	42	68.9%
Зачестяване	1	1.6%
Общо	61	100.0%

Ефектът на LEV е оценен при 35 деца (при две деца медикаментът е спрян поради изява на странични реакции, едно дете не е проследено в клиниката). Положителен ефект е отчетен при 27 деца (77,1%), като ефектът е бил временен при 16 от тях (45,7%) (Таблица 17). В EEG е наблюдавано подобрене при 15 деца (42,9%) като само при 3 (8,6%) е постигнато пълно и трайно нормализиране на EEG (Таблица 18).

**Таблица 17.** Ефект на LEV върху пристъпната честота

LEV - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	7	20.0%
Без пристъпи на този фон	3	8.6%
Временна ремисия	14	40.0%
Трайна редукция	1	2.9%
Временна редукция	2	5.7%
Без ефект	8	22.9%
Общо	35	100.0%

**Таблица 18.** Ефект на LEV върху епилептиформената активност

LEV - ефект върху ЕА в EEG	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	3	8.6%
Временна ремисия	1	2.9%
Трайна редукция	7	20.0%
Временна редукция	4	11.4%
Без ефект	20	57.1%
Общо	35	100.0%

CZP е използван при 45 деца, при 3 деца медикаментът е спрян поради странични реакции. Положителен ефект по отношение на пристъпната честота е отчетен при 29 деца (69%), като ефектът е бил временен при 22 (52,4%) от тях (Таблица 19). В EEG, в 64 % от случаите, не е постигнат ефект. Наблюдавана е и временна ремисия (n=1, 2,4%), и временна редукция на епилептиформената активност (n=10, 23,8%), а при четири деца - и трайна редукция на ЕА или нормализиране на EEG (Таблица 20).

**Таблица 19.** Ефект на CZP върху пристъпната честота

CZP - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	2	4.8%
Без пристъпи на този фон	3	7.1%
Временна ремисия	18	42.9%
Трайна редукция	2	4.8%
Временна редукция	4	9.5%
Без ефект	12	28.6%
Зачестяване	1	2.4%
Общо	42	100.0%

**Таблица 20.** Ефект на CZP върху епилептиформената активност

CZP - ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	2	4.8%
Временна ремисия	1	2.4%
Трайна редукция	2	4.8%
Временна редукция	10	23.8%
Без ефект	27	64.3%
Общо	42	100.0%

На определен етап от медикаментозното лечение при 36 деца е използван LTG, като ефектът му е проследен при 28 от тях. При 7 пациенти медикаментът е спрял поради изява на странични реакции (алергичен обрив), 1 пациент не е проследен в клиниката. Повлияване на пристъпната честота е отчетено при 13 деца (46,4%), като ефектът е бил временен при 10 от тях и траен – при 3. При 7 деца медикаментът е бил без съществен ефект, а при 8 е наблюдавано значително влошаване с агравация на пристъпите (Таблица 21). В ЕЕГ предимно не е отчетен ефект (50%, n=14), а дори влошаване с изявата на ESES (17,9%, n=5) или на ГПА (7,1%, n=2) (Таблица 22).

**Таблица 21.** Ефект на LTG върху пристъпната честота

LTG - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	2	7.1%
Временна ремисия	8	28.6%
Трайна редукция	1	3.6%
Временна редукция	2	7.1%
Без ефект	7	25.0%
Зачестяване	7	25.0%
Зачестяване с изявата на абсанси/миоклонии	1	3.6%
Общо	28	100.0%

**Таблица 22.** Ефект на LTG върху епилептиформената активност

LTG - ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	2	7.1%
Временна ремисия	3	10.7%
Временна редукция	2	7.1%
Без ефект	14	50.0%
Зачестяване с ESES	5	17.9%
Зачестяване с ГПА	2	7.1%
Общо	28	100.0%

Етосуксимид (ESM) е използван при 15 деца, като при всички е отчетен първоначален терапевтичен ефект, траен при около половината от тях (Таблица 23). В 1/3 от случаите не е отчетен ефект върху ЕЕГ, а при останалите - предимно редукция на епилептиформената активност (n=8, 53,3%). Само в два от случаите е постигната пълна и трайна нормализация на ЕЕГ (Таблица 24).

Кортикостероиди са използвани при 24 пациенти. Позитивен ефект върху пристъпната честота е отчетен при 91,7% (n=22) от децата, като ефектът е бил временен

при 15 от тях (Таблица 25). ЕЕГ се е повлияло при 19 пациенти (79,2%) като ефектът е бил преходен при 14 от тях (Таблица 26).

**Таблица 23.** Ефект на ESM върху пристъпната честота

ESM - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	5	33.3%
Временна ремисия	5	33.3%
Трайна редукция	2	13.3%
Временна редукция	3	20.0%
Общо	15	100.0%

**Таблица 24.** Ефект на ESM върху епилептиформената активност

ESM - ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	2	13.3%
Трайна редукция	3	20.0%
Временна редукция	5	33.3%
Без ефект	5	33.3%
Общо	15	100.0%

**Таблица 25.** Ефект на кортикостероиди върху пристъпната честота

CS - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	1	4.2%
Без пристъпи на този фон	4	16.7%
Временна ремисия	15	62.5%
Трайна редукция	2	8.3%
Без ефект	2	8.3%
Общо	24	100.0%

**Таблица 26.** Ефект на кортикостероиди върху епилептиформената активност

CS - ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Временна ремисия	2	8.3%
Трайна редукция	5	20.8%
Временна редукция	12	50.0%
Без ефект	5	20.8%
Общо	24	100.0%

Султиам (STM) е приложен при 10 деца, с първоначална редукция или ремисия на пристъпите при 6 от тях, но с последващ рецидив при 2 случая (Таблица 27). В ЕЕГ не е отчетен съществен ефект, тъй като от първоначално добре повлиялите се 5 деца ефектът е бил траен само при едно (Таблица 28).

**Таблица 27.** Ефект на STM върху пристъпната честота

STM - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	1	10.0%
Без пристъпи на този фон	3	30.0%
Временна ремисия	2	20.0%
Без ефект	4	40.0%
Общо	10	100.0%

**Таблица 28.** Ефект на STM върху епилептиформената активност

STM - ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	1	10.0%
Временна ремисия	1	10.0%
Временна редукция	3	30.0%
Без ефект	5	50.0%
Общо	10	100.0%

Клобазам (CLB) е приложен при 5 пациенти, с добър, но временен ефект върху пристъпите при 3 от тях (Таблица 29). При две деца е отчетена временна редукция на епилептиформената активност в ЕЕГ (Таблица 30).

**Таблица 29.** Ефект на CLB върху пристъпната честота

CLB - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Временна ремисия	2	40.0%
Временна редукция	1	20.0%
Без ефект	2	40.0%
Общо	5	100.0%

**Таблица 30.** Ефект на CLB върху епилептиформената активност

CLB - ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Временна редукция	2	40.0%
Без ефект	3	60.0%
Общо	5	100.0%

Топирамат (TPM) е използван при 11 пациенти, при трима медикаментът е спрял поради странични реакции. При 2 деца е наблюдаван временен положителен ефект, при 2 – значително зачестяване на пристъпите, а при останалите четири пациенти не е отчетена промяна в пристъпната честота (Таблица 31). В ЕЕГ не е наблюдаван положителен ефект, а дори влошаване при едно от децата (Таблица 32).

**Таблица 31.** Ефект на TPM върху пристъпната честота

TPM - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Временна ремисия	1	12.5%
Временна редукция	1	12.5%
Без ефект	4	50.0%
Зачестяване	2	25.0%
Общо	8	100.0%

**Таблица 32.** Ефект на TPM върху епилептиформената активност

TPM - ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Без ефект	7	87.5%
Зачестяване	1	12.5%
Общо	8	100.0%

СВЗ е използван при 7 деца, като краткотраен ефект е наблюдаван само при 1 от тях. При едно дете медикаментът не е оказал ефект върху пристъпната честота, а при 5 е довел до влошаване на пристъпите (Таблица 33). В ЕЕГ не е отчетен ефект (Таблица 34).

**Таблица 33.** Ефект на CBZ върху пристъпната честота

CBZ - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Временна ремисия	1	14.3%
Без ефект	1	14.3%
Зачестяване	4	57.1%
Зачестяване с изявата на абсанси/миоклонии	1	14.3%
Общо	7	100.0%

**Таблица 34.** Ефект на CBZ върху епилептиформената активност

CBZ - ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Без ефект	2	28.6%
Зачестяване с ESES	5	71.4%
Общо	7	100.0%

ОХС е използван при 19 деца, като при 7 не е отчетен ефект, а при 5 е наблюдавано влошаване с изява на атипични абсанси и/или миоклонични пристъпи (Таблица 35). В ЕЕГ не е отчетен ефект, а дори влошаване при 3 случая (Таблица 36).

**Таблица 35.** Ефект на ОХС върху пристъпната честота

ОХС - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Без пристъпи на този фон	1	5.3%
Временна ремисия	4	21.1%
Временна редукция	1	5.3%
Без ефект	7	36.8%
Зачестяване	1	5.3%
Зачестяване с изявата на абсанси/миоклонии	5	26.3%
Общо	19	100.0%

**Таблица 36.** Ефект на ОХС върху епилептиформената активност

ОХС - ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия, но ГПА	1	5.3%
Без ефект	16	84.2%
Зачестяване с ГПА	1	5.3%
Зачестяване с ESES	1	5.3%
Общо	19	100.0%

При трима пациенти е използван Нитразепам с положителен ефект върху ЕЕГ и пристъпната честота при двама от тях.

## 4.2 Електричен статус по време на сън

### 4.2.1 Епидемиологични данни

Анализирани са 51 деца с атипична роландова епилепсия и електричен статус. В групата на децата с идиопатичен ESES 26 (51%) са момичета и 25 (49%) – момчета. Средната възраст на изява на пристъпите в тази група е  $5.06 \pm 0.54$  г. като варира от 2 г. до 11 г. 2 мес.

От децата със симптоматичен ESES (SESES) (n=20) 14 са момичета и 6 - момчета, със средна възраст на начало на епилептичния синдром –  $2.7 \pm 0.99$  г., варираща от 1 мес. до 8 г. 10 мес.

#### **4.2.2 Невроизобразяващо изследване**

##### **4.2.2.1 Идиопатичен ESES**

При всички пациенти е проведено невроизобразяващо изследване – 14 деца имат само КТ, а останалите - и МРТ. При 8 пациенти (15.7%) е наблюдавана патологична находка, но без връзка с епилептичното заболяване. Едно дете е с киста на пинеалната жлеза, 1 – с десностранен темпорополарен венозен ангиом, 1 – с дискретна общомозъчна атрофия, 1 – с дискретна фронтална атрофия и лекостепенна вентрикулна дилатация, 1 с хипоплазия на corpus callosum и неспецифични глиозни промени, 1 – с асимптоматична левостранна мезио-темпорална склероза и хипопластична лява голямомозъчна хемисфера, 1 – с разширен ляв страничен вентрикул, 1 с хиперинтензни лезии след прекаран остър дисеминиран енцефаломиелит.

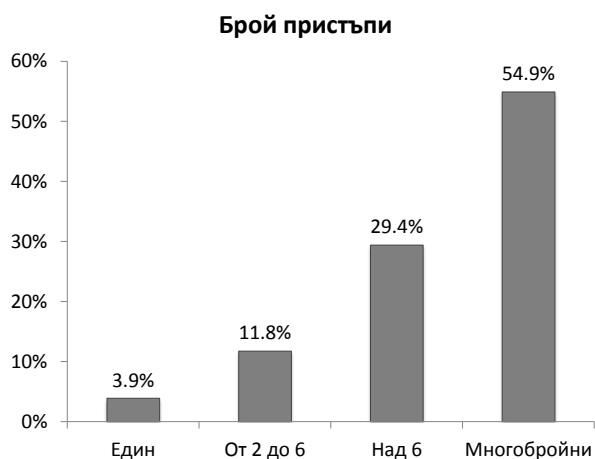
##### **4.2.2.2 Симптоматичен ESES**

Петнадесет от пациентите имат МРТ, а останалите 5 – само КТ. Пет деца са с диагностицирана малформация на кортикалното развитие (кортикална дисплазия, хемимегаленцефалия, полимикрогирия, агенезия на corpus callosum), 5 – с лезии, следствие на пре/перинатално увреждане (мозъчна атрофия, вентрикулна дилатация, глиоза, кистични лезии), 1 пациент е с туберозна склероза, 1 – с десностранна темпорална хипоплазия с пахигирия, контралатерална ектопия на сиво мозъчно вещество и калцификации в резултат на вродена токсоплазмоза, 1 – със съдова малформация с фокална кортикална дисплазия, 1 – с мултикистична левкоенцефалопатия без мегаленцефалия, 1 – с мозъчен инсулт следствие на вродена сърдечна малформация, 1 – с лезии след прекаран туберкулозен менингоенцефалит, едно дете е с микроделеционен синдром (17q21.3). Две деца са с нормална КТ, а две - с нормална МРТ (вкл. детето с микроделеционния синдром).

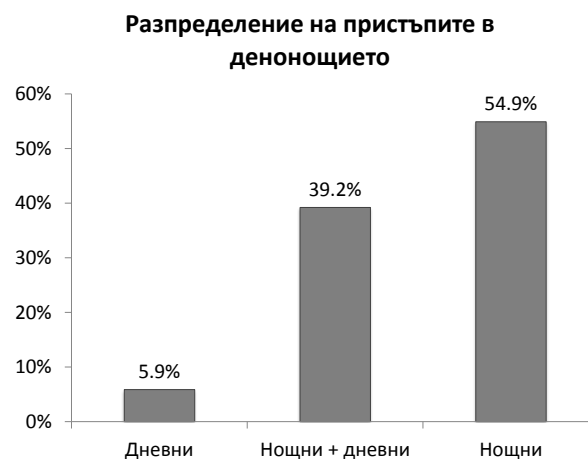
#### **4.2.3 Клинично протичане преди изявата на ESES**

##### **4.2.3.1 Идиопатичен ESES**

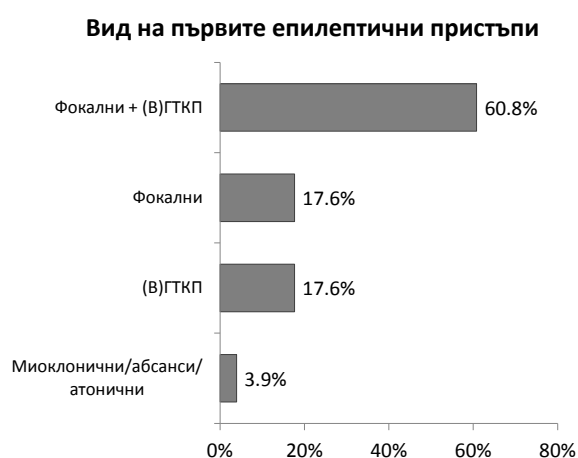
Първоначалните пристъпи са фокални в комбинация с (В)ГТКП при 31 деца (60,8%), (В)ГТКП – при 9 (17,6%), само фокални - при 9 (17,6%), две деца са с първоначално атипични абсанси и/или миоклонични и атонични пристъпи (Фиг. 12).



**Фиг. 10**



**Фиг. 11**



**Фиг. 12**

По-голям процент от децата имат пристъпи само по време на сън ( $n=28$ , 54,9%), 20 деца имат пристъпи в будност и по време на сън (39,2%), а 3 пациенти - само дневни пристъпи (Фиг. 11).

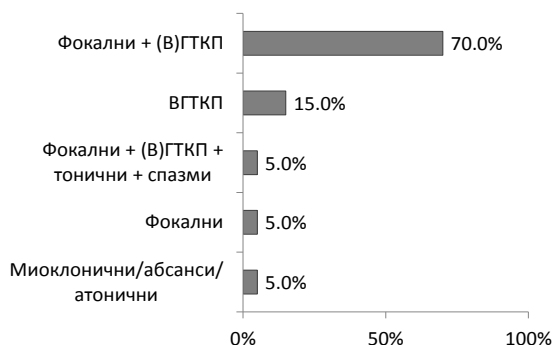
Преди регистриране на ESES 84,3% ( $n=43$ ) от децата са с над 6 пристъпа като при 28 от тях (54,9%) пристъпите са многобройни, 11,8% ( $n=6$ ) – са с 2 до 6 пристъпа, а 2 пациенти (3,9%) – само с един пристъп (Фиг. 10).

Фебрилни гърчове са описани при 4 деца (7,8%). Осемнадесет пациенти (35,3%) са с анамнеза за постиктална пареза. Фамилност за епилепсия е описана при 6 деца, три от които вероятно са с роднини с роландова епилепсия. При две деца е налице фамилност за фебрилни гърчове, едно дете е от семейство с дегенеративни неврологични заболявания (баба със синдром на Kugelberg-Welander и дядо с атаксия на Friedreich).

### 4.2.3.2 Симптоматичен ESES

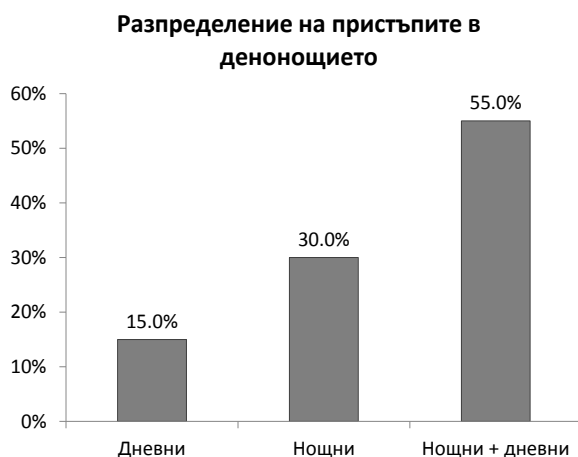
Видът на първоначалните пристъпи в групата на децата със симптоматичен ESES (n=20) е представен на Фиг.13. При най-голям процент от децата (70%, n=14) са наблюдавани фокални пристъпи в съчетание с (В)ГТКП.

Вид на първите епилептични пристъпи

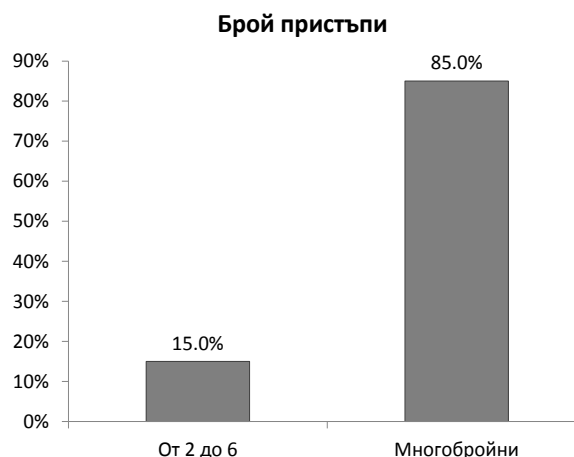


Фиг. 13

Пристъпите са в будност и по време на сън при 55% от децата (n=11), 30% (n=6) са само с нощни пристъпи, а 15% (n=3) – само с дневни (Фиг.14). Почти всички пациенти са с многобройни пристъпи преди регистрирането на ESES – 85% (n=17), само при 3 деца пристъпите са между 2 и 6 (Фиг. 15). Постиктална пареза е отчетена при 25% of случаите (n=5).



Фиг. 14



Фиг. 15

### 4.2.4 Клинично протичане към момента на регистриране на ESES

Средната възраст на регистриране на ESES в идиопатичната група е  $7.01 \pm 0.56$  г. като варира в диапазона от 2 г. 11 мес. до 11 г. 11 мес., със среден период между началото на епилептичните пристъпи и регистрирането на ESES от 2 години. Симптоматичните пациенти имат почти същата средна възраст на изява на ESES –

6.04±1.22 г. (варира между 2 г. 6 мес и 11 г.) със среден период от 3 г. 4 мес. между началото на пристъпите и регистрирането на ESES.

Клиничната картина към момента на изява на ESES за идиопатичните случаи е представена на Фиг. 16.



**Фиг. 16**

При 66,7% от пациентите (n=34) е наблюдавано значително зачестяване на съществуващите до този момент пристъпи, при 37,3% (n=19) – са отчетени нов тип пристъпи (атипични абсанси, миоклонични или атонични пристъпи), моторен дефицит е наблюдаван при 23,5% (n=12) като 9 деца са били с атаксия, а три деца - с иктогенна транзиторна пареза. При половината деца са наблюдавани поведенчески проблеми и/или когнитивен дефицит. Двама пациенти са диагностицирани с AOS, а при едно дете епилепсията е с много агресивен ход с развитие на CSWS – епилептична енцефалопатия с глобален когнитивен дефицит.



**Фиг. 17**

Подобно е клиничното протичане в симптоматичната група с изключение на по-големия процент на допълнителен двигателен дефицит към момента на изява на ESES (Фиг.17)

#### 4.2.5 Терапевтични подходи

Оценен е ефектът на АЕМ върху пристъпната честота и ESES. В случаите, когато ефектът е описан като „Без пристъпи на този фон“ или „Без ESES на този фон“ се има предвид, че ефектът е постигнат с предхождаща терапевтична корекция, но се е задържал и с използвания АЕМ, чиито ефект се оценява.

##### 4.2.5.1 Идиопатичен ESES

##### Лечение с кортикостероиди

След регистриране на ESES са приложени различни терапевтични подходи – лечение с конвенционални антиепилептични медикаменти (ESM, LEV, STM, CZP, CLB) или с кортикостероиди.

Кортикостероидите са приложени към предхождащата терапия „самостоятелно“ или „в комбинация“ (Таблица 37, Таблица 38) с въвеждането на друг конвенционален антиепилептичен медикамент.

**Таблица 37.** Ефект върху пристъпната честота при „комбинирано“ въвеждане едновременно на два АЕМ или на кортикостероиди и друг АЕМ

Ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
<b>CS+LEV</b>	<b>13</b>	<b>46.4%</b>
Трайна ремисия	2	15.4%
Временна ремисия	8	61.5%
Временна редукция	1	7.7%
Персистиране	2	15.4%
<b>CS+LEV+ESM</b>	<b>2</b>	<b>7.1%</b>
Трайна ремисия	1	50.0%
Временна редукция	1	50.0%
<b>CS+CZP</b>	<b>5</b>	<b>17.9%</b>
Трайна ремисия	1	20.0%
Без пристъпи на този фон	1	20.0%
Временна ремисия	3	60.0%
<b>CS+STM</b>	<b>1</b>	<b>3.6%</b>
Без пристъпи на този фон	1	100.0%
<b>CS+ESM</b>	<b>2</b>	<b>7.1%</b>
Трайна ремисия	1	50.0%
Временна ремисия	1	50.0%
<b>CS+VPA</b>	<b>1</b>	<b>3.6%</b>
Временна ремисия	1	100.0%
<b>CS+LEV+CZP</b>	<b>1</b>	<b>3.6%</b>
Трайна ремисия	1	100.0%
<b>CS+LTG</b>	<b>1</b>	<b>3.6%</b>
Временна ремисия	1	100.0%
<b>CZP+LTG</b>	<b>1</b>	<b>3.6%</b>
Трайна ремисия	1	100.0%
<b>CZP+LEV</b>	<b>1</b>	<b>3.6%</b>
Трайна ремисия	1	100.0%
<b>Общо</b>	<b>28</b>	<b>100.0%</b>

**Таблица 38.** Ефект върху ESES при „комбинирано“ въвеждане едновременно на два АЕМ или на кортикостероиди и друг АЕМ

Ефект върху ESES	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
<b>CS+LEV</b>	<b>13</b>	<b>46.4%</b>
Трайна ремисия-фокални промени	2	15.4%
Временна ремисия	4	30.8%
Персистиране	7	53.8%
<b>CS+LEV+ESM</b>	<b>2</b>	<b>7.1%</b>
Трайна ремисия-фокални промени	1	50.0%
Временна ремисия	1	50.0%
<b>CS+CZP</b>	<b>5</b>	<b>17.9%</b>
Трайна ремисия-фокални промени	1	20.0%
Временна ремисия	3	60.0%
Персистиране	1	20.0%
<b>CS+STM</b>	<b>1</b>	<b>3.6%</b>
Персистиране	1	100.0%
<b>CS+ESM</b>	<b>2</b>	<b>7.1%</b>
Трайна ремисия-фокални промени	1	50.0%
Временна ремисия	1	50.0%
<b>CS+VPA</b>	<b>1</b>	<b>3.6%</b>
Трайна ремисия-фокални промени	1	100.0%
<b>CS+LEV+CZP</b>	<b>1</b>	<b>3.6%</b>
Трайна ремисия-фокални промени	1	100.0%
<b>CS+LTG</b>	<b>1</b>	<b>3.6%</b>
Трайна ремисия-фокални промени	1	100.0%
<b>CZP+LTG</b>	<b>1</b>	<b>3.6%</b>
Трайна ремисия-нормална ЕЕГ	1	100.0%
<b>CZP+LEV</b>	<b>1</b>	<b>3.6%</b>
Трайна ремисия-фокални промени	1	100.0%
<b>Общо</b>	<b>28</b>	<b>100.0%</b>

Повечето от пациентите са лекувани с първоначален интравенозен метилпреднизолон, последван от орален в постепенно понижаваща се доза. Двама от пациентите са получавали орален дексаметазон в първоначална доза от 0,15-0,2 mg/kg с последваща постепенна редукция и с обща продължителност на курса 6 месеца в единия случай и 12 месеца – в другия. И двамата пациенти са с резистентни пристъпи и рецидивиращ ESES. И при двата случая е наблюдаван първоначален отличен ефект с ремисия на пристъпите и ESES, но в края на кортикостероидния курс, при ниска доза на медикамента, отново са отчетени нови пристъпи, а в ЕЕГ е регистрирана активация на епилептиформните разряди, макар и не до степен на ESES.

Стероидите са приложени „самостоятелно” при 21 пациенти. При 1 дете е постигната трайна, а при 14 – временна ремисия на пристъпите. Позитивен ефект върху ЕЕГ находката е отчетен при 81% (n=17) от децата, с трайна ремисия на ESES при 4 от тях и транзитoren ефект при 13. Резултатите от „комбинираното” въвеждане на кортикостероидите с други конвенционални антиепилептични медикаменти и от

„самостоятелната им употреба” са представени съответно в Таблица 37, Таблица 38, Таблица 39 и Таблица 40.

**Таблица 39.** Ефект на „самостоятелната“ употреба на кортикостероиди върху пристъпната честота

CS - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	1	4.8%
Без пристъпи на този фон	4	19.0%
Временна ремисия	14	66.7%
Без ефект	2	9.5%
Общо	21	100.0%

**Таблица 40.** Ефект на „самостоятелната“ употреба на кортикостероиди върху ESES

CS - ефект върху ESES	Пациенти (брой)	Пациенти (в %)
Трайна ремисия - нормална ЕЕГ	4	19,0%
Временна ремисия	13	61,9%
Персистиране	4	19,0%
Общо	21	100.0%

#### **Лечението с конвенционални антиепилептични медикаменти**

Позитивни резултати са постигнати с приложението на следните лекарства – LEV, CZP, CLB, ESM, STM.

LEV е използван при 20 деца. При 12 пациенти първоначално са овладени напълно пристъпите, но ефектът е бил траен само при 5 от тях, 3 деца са без пристъпи на фона на тази терапия (Таблица 41). Положителен ефект върху ЕЕГ находката е отчетена при 50% (n=10) от децата, при 4 деца е постигната трайна, при 3 – само временна ремисия на ESES с последващ рецидив, а 3 - са без ESES на този фон като неговата ремисия е постигната с използването на предхождащ АЕМ (Таблица 42).

**Таблица 41.** Ефект на LEV върху пристъпната честота

LEV - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	5	25.0%
Без пристъпи на този фон	3	15.0%
Временна ремисия	7	35.0%
Без ефект	5	25.0%
Общо	20	100.0%

**Таблица 42.** Ефект на LEV върху ESES

LEV - ефект върху ESES	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия - нормална ЕЕГ	1	5.0%
Трайна ремисия - фокални промени	3	15.0%
Без ESES на този фон	3	15.0%
Временна ремисия	3	15.0%
Персистиране	10	50.0%
Общо	20	100.0%

Петнадесет пациенти са лекувани с CZP. Положителен ефект по отношение на пристъпите е отчетен при 11 пациенти (73,3%), но при 5 от тях ефектът е бил временен (Таблица 43). ESES трайно е овладян при 5 от децата, а при 4 - след първоначална ремисия е наблюдаван рецидив (Таблица 44).

**Таблица 43.** Ефект на CZP върху пристъпната честота

<b>CZP - ефект върху пристъпите</b>	<b>Пациенти (брой)</b>	<b>Пациенти (%)</b>
Трайна ремисия	2	13.3%
Без пристъпи на този фон	3	20.0%
Временна ремисия	5	33.3%
Трайна редукция	1	6.7%
Без ефект	4	26.7%
Общо	15	100.0%

**Таблица 44.** Ефект на CZP върху ESES

<b>CZP - ефект върху ESES</b>	<b>Пациенти (брой)</b>	<b>Пациенти (%)</b>
Трайна ремисия - фокални промени	3	20.0%
ЕЕГ - норма на този фон	1	6.7%
Без ESES на този фон	1	6.7%
Временна ремисия	4	26.7%
Персистиране	6	40.0%
Общо	15	100.0%

ESM е приложен при 11 деца. Всички случаи са с първоначално повлияване на пристъпите, но резултатът е траен само при 5 от тях (Таблица 45). Положителен ефект върху ЕЕГ находката е отчетен при 72,7% (n=8) от случаите, но при 5 от тях ефектът е временен (Таблица 45).

**Таблица 45.** Ефект на ESM върху пристъпната честота

<b>ESM - ефект върху пристъпите</b>	<b>Пациенти (брой)</b>	<b>Пациенти (%)</b>
Трайна ремисия	5	45.5%
Временна ремисия	4	36.4%
Временна редукция	2	18.2%
Общо	11	100.0%

**Таблица 46.** Ефект на ESM върху ESES

<b>ESM - ефект върху ESES</b>	<b>Пациенти (брой)</b>	<b>Пациенти (%)</b>
Трайна ремисия - нормална ЕЕГ	1	9.1%
Трайна ремисия - фокални промени	2	18.2%
Временна ремисия	5	45.5%
Персистиране	3	27.3%
Общо	11	100.0%

STM показва добър ефект, като след прилагането му 6 деца са без пристъпи, с траен ефект при 4 от тях (Таблица 47). Трайна ремисия на ESES е отчетена при едно, а временна – при 4 деца (Таблица 48).

**Таблица 47.** Ефект на STM върху пристъпната честота

STM - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	1	10.0%
Без пристъпи на този фон	3	30.0%
Временна ремисия	2	20.0%
Без ефект	4	40.0%
Общо	10	100.0%

**Таблица 48.** Ефект на STM върху ESES

STM - ефект върху ESES	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия - нормална ЕЕГ	1	10.0%
Временна ремисия	4	40.0%
Персистиране	5	50.0%
Общо	10	100.0%

CLB е използван при 5 пациенти, с положителен, но временен ефект по отношение на пристъпната честота при 3 от тях (Таблица 49). При двама пациенти е отчетена временна ремисия на ESES (Таблица 50).

**Таблица 49.** Ефект на CLB върху пристъпната честота

CLB - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Временна ремисия	2	40.0%
Временна редукция	1	20.0%
Без ефект	2	40.0%
Общо	5	100.0%

**Таблица 50.** Ефект на CLB върху ESES

CLB - ефект върху ESES	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Временна ремисия	2	40.0%
Персистиране	3	60.0%
Общо	5	100.0%

VPA е използван при 3 пациенти. При единия от тях е отчетена трайна ремисия на пристъпите и ESES, но при персистиране на фокална пароксизмална активност в ЕЕГ. В този случай наблюдаваната в следствие активация на епилептиформените промени по време на сън (но без да се достига до степен на ESES) е наложила добавянето на LEV към терапията. При другите два случая ефектът на VPA е бил преходен с временна ремисия на пристъпите при персистиране на ESES.

LTG е използван при 5 деца, с временна ремисия на пристъпите при 2 от тях и временна ремисия на ESES при един пациент (Таблица 51, Таблица 52). Чрез прилагане на Nitrazepam е постигнат положителен резултат и при двамата лекувани пациенти (Таблица 51, Таблица 52).

Не са отчетени съществени позитивни резултати при използване на OXC (n=6), CBZ (n=2), TPM (n=2), а е наблюдавано дори влошаване с агравация на ЕЕГ находката и зачестяване на пристъпите при някои от случаите (Таблица 51, Таблица 52).

**Таблица 51.** Ефект на LTG, TPM, OXC, CBZ и Nitrazepam върху пристъпната честота

Ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
<b>LTG</b>		
Временна ремисия	2	40.0%
Без ефект	1	20.0%
Зачестяване	1	20.0%
Влошаване с изязата на абсанси/миоклонии	1	20.0%
Общо	5	100.0%
<b>TPM</b>		
Без ефект	2	100.0%
<b>OXC</b>		
Без пристъпи на този фон	1	16.7%
Временна ремисия	1	16.7%
Без ефект	2	33.3%
Зачестяване	1	16.7%
Влошаване с изязата на абсанси/миоклонии	1	16.7%
Общо	6	100.0%
<b>CBZ</b>		
Зачестяване	1	50.0%
Влошаване с изязата на миоклонии	1	50.0%
Общо	2	100.0%
<b>Nitrazepam</b>		
Без пристъпи на този фон	1	50.0%
Временна ремисия	1	50.0%
Общо	2	100.0%

**Таблица 52.** Ефект на LTG, TPM, OXC, CBZ и Nitrazepam върху ESES

Ефект върху ESES	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
<b>LTG</b>		
Без ESES на този фон	1	20.0%
Временна ремисия	1	20.0%
Персистиране	3	60.0%
Общо	5	100.0%
<b>TPM</b>		
Персистиране	2	100.0%
<b>OXC</b>		
Трайна ремисия, но поява на ГПА	1	16.7%
Без ESES на този фон	1	16.7%
Персистиране	3	50.0%
Влошаване с изязва на ESES	1	16.7%
Общо	6	100.0%
<b>CBZ</b>		
Влошаване с изязва на ESES	2	100.0%
<b>Nitrazepam</b>		
ЕЕГ - норма на този фон	1	50.0%
Временна ремисия	1	50.0%
Общо	2	100.0%

При 15 деца е постигната трайна ремисия на ESES след първоначалния терапевтичен подход като ESES повече не е регистриран през периода на наблюдение.

Приложените антиепилептични медикаменти, техният ефект върху ЕЕГ и пристъпите са представен в Таблица 53.

**Таблица 53.** Терапевтични подходи при нередидивиращ ЕSES

Пациент	Лечение преди изявата на ЕSES	Лечение към момента на изява на ЕSES	ЕЕГ след терапевтичната корекция	Ефект върху пристъпите	Време за ремисия на пристъпите
1	VPA+LEV	CS	Фокални промени	Трайна ремисия	
2	VPA	CS+LEV	Фокални промени	Трайна ремисия	
3	VPA	CS+LEV	Фокални промени	Временна ремисия	1 г. 6 м.
4	VPA+OXC	CS+LEV+CZP	Фокални промени	Трайна ремисия	
5	VPA	CS+LEV+ESM	Фокални промени	Трайна ремисия	
6	VPA+LEV+CZP	CS+LTG	Фокални промени	Временна ремисия	10 м.
7	Без терапия	CS+VPA	Фокални промени	Временна ремисия	1 г. 6 м.
8	VPA	CZP	Фокални промени	Трайна редуция	
9	VPA	CZP	Фокални промени	Временна ремисия	12 м.
10	VPA	CZP+LEV	Фокални промени	Трайна ремисия	
11	VPA	CZP+LTG	Норма	Трайна ремисия	
12	VPA+LTG	LEV	Фокални промени	Трайна ремисия	
13	VPA+CZP	LEV	Норма	Трайна ремисия	
14	CZP	OXC	Фокални промени	Временна ремисия	4 м.
15	Без терапия	VPA	Фокални промени	Трайна ремисия	

При 19 деца е наблюдаван рецидивиращ ход на ЕSES, а при 11 пациенти ЕSES е с персистиращ ход със средна продължителност от 1 г. 7 мес. като варира в диапазона от 5 месеца до 5 години. Шест пациенти са проследени за по-малко от шест месеца след изявата на ЕSES, поради което в тези случаи не може да се оцени ходът на ЕSES.

#### 4.2.5.2 Симптоматичен ЕSES

Отчетен е положителен ефект върху ЕЕГ находката и пристъпите при използване на LEV, CZP и кортикостероиди (Таблица 54, Таблица 55). При десет от децата, лекувани с LEV (66,7%), и при 5 от децата, лекувани с CZP (62,5%), е наблюдаван първоначален добър ефект върху пристъпната честота. По отношение на ЕSES, 60% (n=9) от децата, лекувани с LEV, и 37,5% (n=5) от децата, лекувани с CZP, първоначално са се повлияли от терапията, но ефектът е бил преходен при всички случаи. Трайна ремисия на ЕSES е наблюдавана само при един пациент след въвеждане на LEV и кортикостероиди.

Кортикостероиди са използвани при 12 деца в същите дози и схеми, както при идиопатичните случаи. Първоначално ремисия на ЕSES е постигната при 75 % от децата (n=9), с последващ рецидив при всички пациенти (Таблица 54, Таблица 55). Едно дете е лекувано с продължителен перорален курс с дексаметазон за 12 месеца с първоначална доза от 0,2 mg/kg. Отчетен е отличен първоначален ефект с ремисия на ЕSES и почти пълно овладяване на пристъпите, но ефектът е временен с рецидив на ЕSES в края на курса при ниска доза на стероида.

**Таблица 54.** Ефект на АЕМ върху пристъпите при лечение на SESES

Ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
<b>LEV</b>		
Без пристъпи на този фон	2	13.3%
Временна ремисия	5	33.3%
Временна редукция	3	20.0%
Без ефект	5	33.3%
Общо	15	100.0%
<b>CZP</b>		
Трайна ремисия	2	25.0%
Временна ремисия	1	12.5%
Временна редукция	2	25.0%
Без ефект	3	37.5%
Общо	8	100.0%
<b>STM</b>		
Без ефект	1	100.0%
Общо	1	100.0%
<b>ESM</b>		
Временна ремисия	2	40.0%
Временна редукция	1	20.0%
Без ефект	2	40.0%
Общо	5	100.0%
<b>CS</b>		
Трайна ремисия	1	8.3%
Временна ремисия	3	25.0%
Временна редукция	7	58.3%
Без ефект	1	8.3%
Общо	12	100.0%
<b>LTG</b>		
Временна ремисия	2	40.0%
Без ефект	2	40.0%
Зачестяване	1	20.0%
Общо	5	100.0%
<b>TPM</b>		
Временна редукция	1	33.3%
Без ефект	2	66.7%
Общо	3	100.0%
<b>OXC</b>		
Без ефект	1	50.0%
Зачестяване	1	50.0%
Общо	2	100.0%
<b>CBZ</b>		
Временна ремисия	1	25.0%
Без ефект	3	75.0%
Общо	4	100.0%

Не е отчетен съществен ефект върху ЕЕГ и пристъпите при приложение на CBZ (n=4), Nitrazepam (n=2), STM (n=1), OXC (n=2), TPM (n=3). LTG е използван при 5 деца с временна ремисия на пристъпите и повлияване на ЕЕГ при две от тях. С използването

на ESM (n=5) е постигнато временно повлияване на пристъпите при 3 деца, успоредно с временна ремисия на ESES (Таблица 54, Таблица 55).

**Таблица 55.** Ефект на АЕМ върху ESES при лечение на симптоматичните случаи

Ефект върху SESES	Пациенти (брой)	Пациенти (в %)
<b>LEV</b>		
Временна ремисия	9	60.0%
Персистиране	6	40.0%
Общо	15	100.0%
<b>CZP</b>		
Временна ремисия	3	37.5%
Персистиране	5	62.5%
Общо	8	100.0%
<b>STM</b>		
Персистиране	1	100.0%
Общо	1	100.0%
<b>ESM</b>		
Временна ремисия	3	60.0%
Персистиране	2	40.0%
Общо	5	100.0%
<b>CS</b>		
Временна ремисия	9	75.0%
Персистиране	3	25.0%
Общо	12	100.0%
<b>LTG</b>		
Трайна ремисия-фокални промени	2	40.0%
Персистиране	2	40.0%
Влошаване с ESES	1	20.0%
Общо	5	100.0%
<b>TPM</b>		
Временна ремисия	1	33.3%
Персистиране	2	66.7%
Общо	3	100.0%
<b>OXC</b>		
Персистиране	2	100.0%
Общо	2	100.0%
<b>CBZ</b>		
Без ESES на този фон	1	25.0%
Персистиране	3	75.0%
Общо	4	100.0%
<b>Nitrazepam</b>		
Персистиране	2	100.0%
Общо	2	100.0%

При 3 деца е приложена епилептична хирургия. При пациент със съдова малформация и фокална кортикална дисплазия е осъществена лезионектомия с постиганата трайна ремисия на пристъпите и пълно нормализиране на ЕЕГ. При случай на дете с мозъчен инсулт следствие на вродена сърдечна малформация частично е премахната епилептогенната зона поради близостта ѝ с елоквентния кортекс. Резултатът е положителен – един месец детето е било без пристъпи, след което те са се възобновили, но с много по-малка честота. При трети пациент с хемимегаленцефалия

са проведени 3 последователни процедури с частичен ефект след първите две и със значително подобрение в поведението и трайна ремисия на пристъпите след осъществената хемисферектомия.

#### **4.2.6 Поведение и когниция**

##### **4.2.6.1 Идиопатичен ESES**

При 31 пациенти е проведено невро-психологично изследване. Тези пациенти са разделени на две групи в зависимост от наличието на дефицит преди момента на регистрация на ESES.

Осем от изследваните 31 пациенти са оценени с известно изоставане в невро-психичното си развитие и/или с поведенчески проблеми преди периода на регистриране на ESES. Четири от тях са с лека степен на умствена изостаналост, при пет е налице и нарушение в развитието на речта, 2 са с дефицит на вниманието. Към момента на регистриране на ESES при 4/8 са наблюдавани поведенчески проблеми с дефицит на вниманието и хиперактивност, в някои от случаите съчетани и с езикови затруднения, вкл. дизартрия при едно дете, а 4/8 са без поведенчески отклонения.

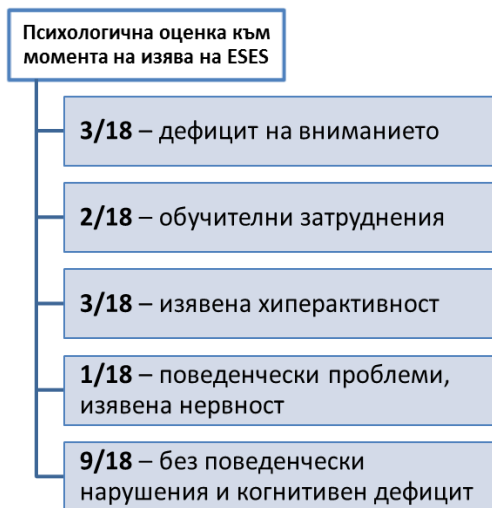
Двадесет и трима пациенти са с нормално невро-психично развитие и без поведенчески проблеми преди изявата на ESES

Към момента на изявата на ESES 2/23 са диагностицирани с лека степен на умствена изостаналост, която е интерпретирана като резултат на персистиращ ESES с неясна давност. И двамата пациенти са със значителен дефицит на вниманието, хиперактивност, паметови нарушения, един е оценен с флукутираща експресивна афазия. И двете деца са проследени след период от около 2 години, при първия е отчетено увеличаване на стойността на IQ, но пациентът е с персистиращ значителен дефицит на вниманието и хиперактивност. При другото дете не е отбелязана динамика в IQ като пациентът е с персистиращ дефицит на вниманието и паметови нарушения.

Двама пациенти са диагностицирани с AOS. Децата са били със значителни поведенчески проблеми и с дефицит на вниманието. Две години след ремисия на ESES единият от пациентите е с нормален IQ, без поведенчески проблеми и паметов дефицит, докато другият е със значителен паметов дефицит, дефицит на вниманието и с обучителни затруднения.

При едно дете епилепсията е с тежък ход с развитие на CSWS-свързана епилептична енцефалопатия и глобален когнитивен дефицит.

Обобщените резултати на останалите 18 пациенти са представени на Фиг. 18.



**Фиг. 18**

Двадесет пациенти не са изследвани психологично, при тях заключенията са направени въз основа на наблюдение на лекуващите лекари и на родителите. Към момента на изява на ESES при 11 не са наблюдавани поведенчески проблеми, 6 са с хиперактивност, 1 – с паметови нарушения, 2 – с поведенчески проблеми, предимно нервност.

#### **4.2.6.2 Симптоматичен ESES**

В симптоматичната група 6/20 са с тежка, 3/20 – с умерена, 6/20 – с лека умствена изостаналост, 4/20 – с граничен интелект или с интелект в границите на нисък вариант на нормата, само едно дете е с интелект в границите на средни стойност на нормата. Към момента на регистриране на ESES са наблюдавани предимно поведенчески проблеми при 11/20, при 3/20 е отчетен допълнителен когнитивен регрес на фона на персистиращ или рецидивиращ ESES.

#### **4.2.7 Изход от заболяването**

##### **4.2.7.1 Идиопатичен ESES**

Двадесет и шест пациенти са в активен период на епилепсията. В края на проведеното изследване 11 от децата са с пореден рецидив на ESES, 13 пациенти са в ремисия по отношение на ESES, но с персистираща фокална пароксизмална активност, само 2 деца са с нормална ЕЕГ (Таблица 56). При един пациент независимо от нормалната МРТ и първоначалната клинична картина и ЕЕГ, типични за роландова епилепсия, е обсъдена криптогенна или симптоматична епилепсия поради значителната терапевтична резистентност и вида на настоящите пристъпи - спазми. Пациентът е насочен за провеждане на инвазивна ЕЕГ.

**Таблица 56.** EEG в края на периода на наблюдение на пациентите все още в активен период на епилепсията

EEG	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Норма	2	7.7%
Фокални промени	12	46.2%
Влошаване, но без ESES	1	3.8%
ESES	11	42.3%
Общо	26	100.0%

**Таблица 57.** Пристъпна честота в края на периода на наблюдение на пациентите все още в активен период на епилепсията

Пристъпи	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Без пристъпи	11	42.3%
Редки пристъпи	4	15.4%
Персистиращи пристъпи	9	34.6%
Зачестяване на пристъпите	2	7.7%
Общо	26	100.0%

Единадесет деца са без пристъпи, 4 – с редки пристъпи, а при останалите персистират пристъпи със същата или по-голяма честота (Таблица 57). При едно от децата ходът на епилепсията е тежък с развитие на CSWS – епилептична енцефалопатия с глобален когнитивен дефицит, персистиращи пристъпи и EEG с данни за двустранна бихемисферна епилептиформна активност с фронтален максимум и с чести епизоди с характеристиката на „тонични патерни”.

Останалите 19 деца са дълго проследявани в клиниката и са с трайна ремисия на пристъпите. Тринадесет от тях са с нормална EEG, 1 - с ESES, 4 – с фокална пароксизмална активност в EEG, но всички деца са на възраст, в която се очаква ремисия на епилептиформната активност (Таблица 58). При едно дете се регистрира ГПА.

**Таблица 58.** Пристъпна честота в края на наблюдение на дългопроследяваните пациенти

EEG	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Норма	13	68.4%
Фокални промени	4	21.1%
ГПА	1	5.3%
ESES	1	5.3%
Общо	19	100.0%

#### 4.2.7.2 Симптоматичен ESES

В края на изследването 8 от децата са с регистриран ESES, 11 са с персистиращи епилептиформни промени в EEG, но без ESES, само едно дете е с нормална EEG след проведена хирургична интервенция. Петнадесет от пациентите са с персистиращи пристъпи, макар и с редуцирана честота при 5 от тях, само 5 деца са без пристъпи.

### 4.3 Анализ и съпоставка на клиничното протичане и терапевтичните подходи при типична и атипична ВЕСТС

#### 4.3.1 Анализ на хода на типична ВЕСТС

Анализиран е ходът на роландовата епилепсия с цел търсене на прогностични фактори за усложнено протичане и подбор на онези пациенти, при които се очаква липса на пълен терапевтичен ефект от първия използван АЕМ, което ще наложи добавяне или замяна на медикамента с друг. Използван е  $\chi^2$  метод.

**Таблица 59.** Статистически анализ на връзката между терапевтичния отговор и факторите възраст на изява на епилептичните пристъпи, брой пристъпи, наличие на дневни пристъпи, на постиктална пареза и на (В)ГТКП

	Типична роландова епилепсия		
	> 1 АЕМ	1 АЕМ	Общо
Възраст $\leq 5$	47	14	<b>61</b>
Възраст $> 5$	106	89	<b>195</b>
<b>Общо</b>	<b>153</b>	<b>103</b>	<b>256</b>
$\chi^2_{em} =$	9.9484		
$p\text{-value} =$	0.001610		
Дневни пристъпи	62	25	<b>87</b>
Без дневни пристъпи	91	78	<b>169</b>
<b>Общо</b>	<b>153</b>	<b>103</b>	<b>256</b>
$\chi^2_{em} =$	7.2464		
$p\text{-value} =$	0.007104		
Пристъпи $> 6$	69	13	<b>82</b>
Пристъпи $\leq 6$	84	90	<b>174</b>
<b>Общо</b>	<b>153</b>	<b>103</b>	<b>256</b>
$\chi^2_{em} =$	29.8228		
$p\text{-value} =$	0.000000		
Многобройни пристъпи	25	2	<b>27</b>
Без многобройни пристъпи	128	101	<b>229</b>
<b>Общо</b>	<b>153</b>	<b>103</b>	<b>256</b>
$\chi^2_{em} =$	13.5264		
$p\text{-value} =$	0.000235		
Постиктална пареза	16	11	<b>27</b>
Без постиктална пареза	137	92	<b>229</b>
<b>Общо</b>	<b>153</b>	<b>103</b>	<b>256</b>
$\chi^2_{em} =$	0.0032		
$p\text{-value} =$	0.954759		
(В)ГТКП	108	72	<b>180</b>
Без (В)ГТКП	45	31	<b>76</b>
<b>Общо</b>	<b>153</b>	<b>103</b>	<b>256</b>
$\chi^2_{em} =$	0.0139		
$p\text{-value} =$	0.906314		

**Таблица 60.** Статистически анализ на връзката между наличието на терапевтична резистентност и факторите: възраст на изява на епилептичните пристъпи, брой пристъпи, наличие на дневни пристъпи, на постиктална пареза и на (В)ГТКП

	Типична роландова епилепсия		
	> 2 АЕМ	≤ 2 АЕМ	Общо
Възраст ≤ 5	19	34	<b>53</b>
Възраст > 5	29	140	<b>169</b>
<b>Общо</b>	<b>48</b>	<b>174</b>	<b>222</b>
$\chi^2_{em} =$	8.3159		
<i>p-value</i> =	0.003930		
Дневни пристъпи	25	51	<b>76</b>
Без дневни пристъпи	23	123	<b>146</b>
<b>Общо</b>	<b>48</b>	<b>174</b>	<b>222</b>
$\chi^2_{em} =$	8.6660		
<i>p-value</i> =	0.003242		
Пристъпи > 6	30	39	<b>69</b>
Пристъпи ≤ 6	18	135	<b>153</b>
<b>Общо</b>	<b>48</b>	<b>174</b>	<b>222</b>
$\chi^2_{em} =$	28.2223		
<i>p-value</i> =	0.000000		
Многобройни пристъпи	18	8	<b>26</b>
Без многобройни пристъпи	30	166	<b>196</b>
<b>Общо</b>	<b>48</b>	<b>174</b>	<b>222</b>
$\chi^2_{em} =$	39.3882		
<i>p-value</i> =	0.000000		
Постиктална пареза	4	22	<b>26</b>
Без постиктална пареза	44	152	<b>196</b>
<b>Общо</b>	<b>48</b>	<b>174</b>	<b>222</b>
$\chi^2_{em} =$	0.6760		
<i>p-value</i> =	0.410972		
(В)ГТКП	34	124	<b>158</b>
Без (В)ГТКП	14	50	<b>64</b>
<b>Общо</b>	<b>48</b>	<b>174</b>	<b>222</b>
$\chi^2_{em} =$	0.0034		
<i>p-value</i> =	0.953457		

Проведеният анализ на връзката между посочените фактори на клиничното протичане и изявата на терапевтична резистентност показва статистическа зависимост между липсата на пълен терапевтичен ефект от два АЕМ и ранната възраст на изява на епилептичните пристъпи ( $p=0,0039 < \alpha=0,05$ ), наличието на голям брой пристъпи (над 6) ( $p=0,0000 < \alpha=0,05$ ), вкл. и на многобройни пристъпи ( $p=0,0000 < \alpha=0,05$ ) и на дневни пристъпи ( $p=0,0032 < \alpha=0,05$ ). Не е установена зависимост по отношение на наличието на постиктална пареза ( $p=0,4110 > \alpha=0,05$ ) и на (В)ГТКП ( $p=0,9535 > \alpha=0,05$ ) (Таблица 60). Подобни са резултатите и за зависимостта на терапевтичния ефект от първия АЕМ и изследваните фактори (Таблица 59).

### 4.3.2 Анализ на клиничното протичане при типична и атипична ВЕСТС.

**Таблица 61.** Статистически анализ на връзката между хода на роландовата епилепсия и факторите: възраст на изява на епилептичните пристъпи, брой пристъпи, наличие на дневни пристъпи, на постиктална пареза и на (В)ГТКП

	Роландова епилепсия		
	Атипична	Типична	Общо
Възраст ≤ 5	33	66	<b>99</b>
Възраст > 5	33	211	<b>244</b>
<b>Общо</b>	<b>66</b>	<b>277</b>	<b>343</b>
$\chi^2_{em} =$	17.7832		
$p\text{-value} =$	0.000025		
Дневни пристъпи	33	93	<b>126</b>
Без дневни пристъпи	33	184	<b>217</b>
<b>Общо</b>	<b>66</b>	<b>277</b>	<b>343</b>
$\chi^2_{em} =$	6.1880		
$p\text{-value} =$	0.012862		
Пристъпи > 6	56	89	<b>145</b>
Пристъпи ≤ 6	10	188	<b>198</b>
<b>Общо</b>	<b>66</b>	<b>277</b>	<b>343</b>
$\chi^2_{em} =$	60.6958		
$p\text{-value} =$	0.000000		
	Атипична	Типична	Общо
Многобройни пристъпи	39	31	<b>70</b>
Без многобройни пристъпи	27	246	<b>273</b>
<b>Общо</b>	<b>66</b>	<b>277</b>	<b>343</b>
$\chi^2_{em} =$	75.2871		
$p\text{-value} =$	0.000000		
Постиктална пареза	22	27	<b>49</b>
Без постиктална пареза	44	250	<b>294</b>
<b>Общо</b>	<b>66</b>	<b>277</b>	<b>343</b>
$\chi^2_{em} =$	24.2150		
$p\text{-value} =$	0.000001		
(В)ГТКП	54	192	<b>246</b>
Без (В)ГТКП	12	85	<b>97</b>
<b>Общо</b>	<b>66</b>	<b>277</b>	<b>343</b>
$\chi^2_{em} =$	4.1088		
$p\text{-value} =$	0.042660		

Сравнено е клиничното протичане при пациенти с типичен и атипичен ход на роландова епилепсия с цел търсене на рискови и прогностични фактори за атипична еволюция. Оценени са факторите, известни в литературата като атипични белези в клиничното протичане на роландовата епилепсия (наличие на дневни пристъпи и на постиктална пареза) или като рискови фактори за усложнено протичане (ранна възраст на начало на пристъпите, наличие на многобройни пристъпи, наличие на (В)ГТКП).

Проведеният анализ показва статистически значима връзка между вероятността за атипична еволюция и изследваните фактори ( $p < \alpha = 0,05$ ) (Таблица 61).

Подобен анализ е проведен за пациентите с типична ВЕСТS и за тези с атипично протичане с изява на ESES. Резултатите показват статистическа значимост между изявата на ESES и ранната възраст на епилептичните пристъпи ( $p = 0,0002 < \alpha = 0,05$ ), наличието на голям брой пристъпи (над 6) ( $p = 0,0000 < \alpha = 0,05$ ), вкл. и на многобройни пристъпи ( $p = 0,0000 < \alpha = 0,05$ ) и на постиктална пареза ( $p = 0,0000 < \alpha = 0,05$ ). Не е установена зависимост по отношение на наличието на (В)ГТКП ( $p = 0,1885 > \alpha = 0,05$ ) и на дневни пристъпи ( $p = 0,1137 > \alpha = 0,05$ ) (Таблица 62).

**Таблица 62.** Статистически анализ на връзката между вероятността от изява на ESES при роландова епилепсия и факторите: възраст на изява на епилептичните пристъпи, брой пристъпи, наличие на дневни пристъпи, на постиктална пареза и на (В)ГТКП

	Роландова епилепсия		
	ESES	Типична	Общо
Възраст $\leq 5$	25	66	<b>91</b>
Възраст $> 5$	26	211	<b>237</b>
<b>Общо</b>	<b>51</b>	<b>277</b>	<b>328</b>
$\chi^2_{em} =$			13.6361
$p\text{-value} =$			0.000222
Дневни пристъпи	23	93	<b>116</b>
Без дневни пристъпи	28	184	<b>212</b>
<b>Общо</b>	<b>51</b>	<b>277</b>	<b>328</b>
$\chi^2_{em} =$			2.5023
$p\text{-value} =$			0.113680
Пристъпи $> 6$	43	89	<b>132</b>
Пристъпи $\leq 6$	8	188	<b>196</b>
<b>Общо</b>	<b>51</b>	<b>277</b>	<b>328</b>
$\chi^2_{em} =$			48.7713
$p\text{-value} =$			0.000000
Многобройни пристъпи	28	31	<b>59</b>
Без многобройни пристъпи	23	246	<b>269</b>
<b>Общо</b>	<b>51</b>	<b>277</b>	<b>328</b>
$\chi^2_{em} =$			55.7801
$p\text{-value} =$			0.000000
Постиктална пареза	18	27	<b>45</b>
Без постиктална пареза	33	250	<b>283</b>
<b>Общо</b>	<b>51</b>	<b>277</b>	<b>328</b>
$\chi^2_{em} =$			23.7465
$p\text{-value} =$			0.000001
(В)ГТКП	40	192	<b>232</b>
Без (В)ГТКП	11	85	<b>96</b>
<b>Общо</b>	<b>51</b>	<b>277</b>	<b>328</b>
$\chi^2_{em} =$			1.7294
$p\text{-value} =$			0.188487

### 4.3.3 Анализ на терапевтичните подходи при пациенти с типична и атипична ВЕСТС

При децата с типична ВЕСТС е анализиран ефектът на всеки един антиепилептичен медикамент, независимо от момента на неговото включване (Таблица 63 до Таблица 74)

**Таблица 63.** Ефект на VPA върху пристъпната честота

VPA - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	115	51.8%
Временна ремисия	57	25.7%
Трайна редукция	6	2.7%
Без ефект	44	19.8%
Общо	222	100.0%

**Таблица 64.** Ефект на VPA върху епилептиформената активност

VPA - ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Нормализиране на ЕЕГ	73	32.9%
Временна ремисия	11	5.0%
Трайна редукция	32	14.4%
Временна редукция	2	0.9%
Без ефект	101	45.5%
Влошаване	3	1.4%
Общо	222	100.0%

**Таблица 65.** Ефект на CBZ върху пристъпната честота

CBZ - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	13	32.5%
Временна ремисия	11	27.5%
Трайна редукция	1	2.5%
Без ефект	11	27.5%
Зачестяване	4	10.0%
Общо	40	100.0%

**Таблица 66.** Ефект на CBZ върху епилептиформената активност

CBZ - ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Нормализиране на ЕЕГ	8	20.0%
Трайна редукция	2	5.0%
Без ефект	26	65.0%
Зачестяване	4	10.0%
Общо	40	100.0%

**Таблица 67.** Ефект на ОХС върху пристъпната честота

ОХС - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	13	37.1%
Временна ремисия	10	28.6%
Трайна редукция	1	2.9%
Без ефект	10	28.6%
Зачестяване	1	2.9%
Общо	35	100.0%

**Таблица 68.** Ефект на ОХС върху епилептиформената активност

ОХС - ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Нормализиране на ЕЕГ	5	14.3%
Трайна редукция	3	8.6%
Без ефект	22	62.9%
Влошаване	5	14.3%
Общо	35	100.0%

**Таблица 69.** Ефект на LEV върху пристъпната честота

LEV - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	21	70.0%
Временна ремисия	8	26.7%
Без ефект	1	3.3%
Общо	30	100.0%

**Таблица 70.** Ефект на LEV върху епилептиформената активност

LEV - ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Нормализиране на ЕЕГ	11	36.7%
Временна ремисия	1	3.3%
Трайна редукция	4	13.3%
Без ефект	14	46.7%
Общо	30	100.0%

**Таблица 71.** Ефект на CZP върху пристъпната честота

CZP - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	42	58.3%
Временна ремисия	16	22.2%
Без ефект	14	19.4%
Общо	72	100.0%

**Таблица 72.** Ефект на CZP върху епилептиформената активност

CZP - ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Нормализиране на ЕЕГ	28	38.9%
Временна ремисия	2	2.8%
Трайна редукция	17	23.6%
Временна редукция	1	1.4%
Без ефект	23	31.9%
Зачестяване	1	1.4%
Общо	72	100.0%

**Таблица 73.** Ефект на LTG върху пристъпната честота

LTG - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	12	60.0%
Временна ремисия	2	10.0%
Трайна редукция	1	5.0%
Без ефект	5	25.0%
Общо	20	100.0%

**Таблица 74.** Ефект на LTG върху епилептиформената активност

LTG - ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Нормализиране на ЕЕГ	5	25.0%
Временна ремисия	1	5.0%
Трайна редукция	5	25.0%
Без ефект	7	35.0%
Зачестяване	2	10.0%
Общо	20	100.0%

Обобщен е и ефектът на медикаментите при атипична ВЕСТS, но само за периода преди атипична еволюция (Таблиц 75, Таблица 76). Получените резултати са съпоставени с цел търсене на рискови фактори за атипично протичане.

**Таблица 75.** Ефект на АЕМ върху епилептиформената активност преди изявата на атипичен ход на епилепсията

Ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
<b>VPA</b>		
Временна ремисия	2	3.4%
Временна редукция	15	25.9%
Без ефект	40	69.0%
Зачестяване	1	1.7%
Общо	58	100.0%
<b>LEV</b>		
Трайна редукция	1	8.3%
Временна редукция	1	8.3%
Без ефект	10	83.3%
Общо	12	100.0%
<b>CZP</b>		
Временна редукция	5	22.7%
Без ефект	17	77.3%
Общо	22	100.0%
<b>ESM</b>		
Без ефект	1	100.0%
Общо	1	100.0%
<b>LTG</b>		
Временна ремисия	2	10.0%
Временна редукция	1	5.0%
Без ефект	10	50.0%
Зачестяване с ESES	5	25.0%
Зачестяване с ГПА	2	10.0%
Общо	20	100.0%
<b>TPM</b>		
Без ефект	5	83.3%
Зачестяване	1	16.7%
Общо	6	100.0%
<b>OXC</b>		
Без ефект	12	92.3%
Зачестяване с ГПА	1	7.7%
Общо	13	100.0%
<b>CBZ</b>		
Без ефект	2	40.0%
Зачестяване с ESES	3	60.0%
Общо	5	100.0%

**Таблица 76.** Ефект на АЕМ върху пристъпите преди момента на атипична еволюция

Ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
<b>VPA</b>		
Трайна ремисия	1	1.7%
Временна ремисия	32	55.2%
Трайна редукция	3	5.2%
Временна редукция	7	12.0%
Без ефект	15	25.9%
Общо	58	100.0%
<b>LEV</b>		
Временна ремисия	9	75.0%
Временна редукция	1	8.3%
Без ефект	2	16.7%
Общо	12	100.0%
<b>CZP</b>		
Временна ремисия	11	50.0%
Временна редукция	3	13.6%
Без ефект	7	31.8%
Зачестяване	1	4.5%
Общо	22	100.0%
<b>ESM</b>		
Временна ремисия	1	100.0%
Общо	1	100.0%
<b>LTG</b>		
Временна ремисия	6	30.0%
Временна редукция	2	10.0%
Без ефект	6	30.0%
Зачестяване	6	30.0%
Общо	20	100.0%
<b>TRM</b>		
Временна ремисия	1	16.7%
Временна редукция	1	16.7%
Без ефект	2	33.3%
Зачестяване	2	33.3%
Общо	6	100.0%
<b>OXC</b>		
Временна ремисия	3	23.1%
Временна редукция	1	7.7%
Без ефект	5	38.5%
Влошаване с изявата на абсанси/миоклонии	4	30.8%
Общо	13	100.0%
<b>CBZ</b>		
Временна ремисия	1	20.0%
Без ефект	1	20.0%
Зачестяване	3	60.0%
Общо	5	100.0%

#### 4.3.3.1 Анализ на терапевтичните подходи при пациенти с типична BECTS

Съпоставени са резултатите от терапевтичния ефект на най-често използваните като медикаменти на първи избор лекарства – VPA, CBZ, OXC (Таблица 77, Таблица 79). Същият анализ е направен и за лекарствата LEV, LTG, CZP, използвани най-често при липса на първоначален пълен терапевтичен ефект (Таблица 78, Таблица 80).

**Таблица 77.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с първоначално положително повлияване на пристъпната честота.

N	AEM	n	m	q	t <sub>ем</sub>	t <sub>кр</sub>
1	VPA	222	178	0.802	2.4642	1.9691
	CBZ	40	25	0.625		
2	VPA	222	178	0.802	1.5563	1.9693
	OXC	35	24	0.686		
3	CBZ	40	25	0.625	0.5512	1.9930
	OXC	35	24	0.686		

n – общ брой пациенти;  
m – брой пациенти, при които е налице първоначално повлияване на пристъпната честота;  
q=n/m – относителен дял на пациентите с първоначално повлияни пристъпи.

**Таблица 78.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с първоначално положително повлияване на пристъпната честота.

N	AEM	n	m	q	t <sub>ем</sub>	t <sub>кр</sub>
1	LEV	30	29	0.967	2.3097	2.0106
	LTG	20	15	0.750		
2	LEV	30	29	0.967	2.0934	1.9840
	CZP	72	58	0.806		
3	LTG	20	15	0.750	0.5430	1.9867
	CZP	72	58	0.806		

**Таблица 79.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с трайна ремисия на пристъпите

N	AEM	n	m	q	t <sub>ем</sub>	t <sub>кр</sub>
1	VPA	222	115	0.518	2.2480	1.9691
	CBZ	40	13	0.325		
2	VPA	222	115	0.518	1.6121	1.9693
	OXC	35	13	0.371		
3	CBZ	40	13	0.325	0.4215	1.9930
	OXC	35	13	0.371		

**Таблица 80.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с трайна ремисия на пристъпите

N	AEM	n	m	q	t <sub>ем</sub>	t <sub>кр</sub>
1	LEV	30	21	0.700	0.7313	2.0106
	LTG	20	12	0.600		
2	LEV	30	21	0.700	1.1048	1.9840
	CZP	72	42	0.583		
3	LTG	20	12	0.600	0.1339	1.9867
	CZP	72	42	0.583		

Използван е t-критерият за сравняване на статистическата значимост на разликата в относителни дялове. Анализът е проведен в две направления: 1) постигнат първоначален терапевтичен ефект, включващ първоначална ремисия и редукция на

пристъпите; 2) постигната трайна ремисия на пристъпите за периода на наблюдение в клиниката.

Получените резултати показват, че VPA е с по-изразена първоначална ( $t_{em}=2,4642>t_{кр}$ ) и дългосрочна ефективност ( $t_{em}=2,2480>t_{кр}$ ) спрямо CBZ, както и че LEV превъзхожда CZP ( $t_{em}=2,0934>t_{кр}$ ) и LTG ( $t_{em}=2,3097>t_{кр}$ ) по отношение на първоначалното повлияване на пристъпната честота (Таблицы 77 – 80).

#### 4.3.3.2 Анализ на терапевтичните подходи при пациенти с атипична ВЕСТС

Съпоставени са резултатите от постигнатия терапевтичен ефект по отношение на пристъпната честота при пациентите с атипична роландова епилепсия. Използван е t-критерият за сравняване на статистическата значимост на разликата в относителни дялове. В анализа не са включени данните от лечението с VPA, CBZ, ОХС, поради предимно преходния ефект при първия и липсата на ефект или влошаване при втория и третия медикамент.

**Таблица 81.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с първоначално положително повлияване на пристъпната честота

N	AEM	n	m	q	$t_{em}$	$t_{кр}$
1	STM	10	6	0.600	2.6726	2.0687
	ESM	15	15	1.000		
2	STM	10	6	0.600	1.0811	2.0167
	LEV	35	27	0.771		
3	STM	10	6	0.600	0.7368	2.0281
	LTG	28	13	0.464		
4	STM	10	6	0.600	0.5482	2.0086
	CZP	42	29	0.690		
5	STM	10	6	0.600	2.2070	2.0369
	CS	24	22	0.917		
6	ESM	15	15	1.000	2.0203	2.0106
	LEV	35	27	0.771		
7	ESM	15	15	1.000	3.5129	2.0195
	LTG	28	13	0.464		
8	ESM	15	15	1.000	2.4525	2.0040
	CZP	42	29	0.690		
9	ESM	15	15	1.000	1.1479	2.0262
	CS	24	22	0.917		
10	LEV	35	27	0.771	2.5161	1.9996
	LTG	28	13	0.464		
11	LEV	35	27	0.771	0.7942	1.9921
	CZP	42	29	0.690		
12	LEV	35	27	0.771	1.4607	2.0025
	CS	24	22	0.917		
13	LTG	28	13	0.464	1.8924	1.9955
	CZP	42	29	0.690		
14	LTG	28	13	0.464	3.4668	2.0086
	CS	24	22	0.917		
15	CZP	42	29	0.690	2.1093	1.9977
	CS	24	22	0.917		

Анализът показва, че е налице статистически значима разлика между първоначалното благоприятно повлияване на пристъпната честота при използването на: 1) CS ( $t_{ем}=3,4668>t_{кр}$ ), LEV ( $t_{ем}=2,5161>t_{кр}$ ), ESM ( $t_{ем}=3,5129>t_{кр}$ ) спрямо LTG; 2) CS ( $t_{ем}=2,2070>t_{кр}$ ) и ESM ( $t_{ем}=2,6726>t_{кр}$ ) спрямо STM; 3) ESM спрямо LEV ( $t_{ем}=2,0203>t_{кр}$ ) и CZP ( $t_{ем}=2,4525>t_{кр}$ ); 4) CS спрямо CZP ( $t_{ем}=2,1093>t_{кр}$ ) (Таблица 81).

**Таблица 82.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с трайно повлияване на пристъпната честота

N	AEM	n	m	q	$t_{ем}$	$t_{кр}$
1	STM	10	4	0.400	0.3402	2.0687
	ESM	15	5	0.333		
2	STM	10	4	0.400	0.6885	2.0167
	LEV	35	10	0.286		
3	STM	10	4	0.400	2.4460	2.0281
	LTG	28	2	0.071		
4	STM	10	4	0.400	2.1106	2.0086
	CZP	42	5	0.119		
5	STM	10	4	0.400	1.1543	2.0369
	CS	24	5	0.208		
6	ESM	15	5	0.333	0.3367	2.0106
	LEV	35	10	0.286		
7	ESM	15	5	0.333	2.2172	2.0195
	LTG	28	2	0.071		
8	ESM	15	5	0.333	1.8731	2.0040
	CZP	42	5	0.119		
9	ESM	15	5	0.333	0.8698	2.0262
	CS	24	5	0.208		
10	LEV	35	10	0.286	2.1523	1.9996
	LTG	28	2	0.071		
11	LEV	35	10	0.286	1.8387	1.9921
	CZP	42	5	0.119		
12	LEV	35	10	0.286	0.6705	2.0025
	CS	24	5	0.208		
13	LTG	28	2	0.071	0.6506	1.9955
	CZP	42	5	0.119		
14	LTG	28	2	0.071	1.4419	2.0086
	CS	24	5	0.208		
15	CZP	42	5	0.119	0.9732	1.9977
	CS	24	5	0.208		

Проведеният анализ показва, че е налице статистически значима разлика между постигнатите трайни резултати при използването на: 1) STM ( $t_{ем}=2,4460>t_{кр}$ ), ESM ( $t_{ем}=2,2172>t_{кр}$ ) и LEV ( $t_{ем}=2,1523>t_{кр}$ ) спрямо LTG; 2) STM спрямо CZP ( $t_{ем}=2,1106>t_{кр}$ ) (Таблица 82).

#### 4.3.3.3 Сравняване на ефекта от лечението с АЕМ при типична и атипична ВЕСТС

Анализирани са краткосрочният и дългосрочният терапевтичен ефект на АЕМ върху пристъпната честота при пациенти с типична ВЕСТС и пациенти с атипична ВЕСТС, като при последните са използвани данните за терапевтичния ефект до

момента на атипична еволюция. Анализът е проведен с цел търсене на индикатори в терапевтичния отговор, които да подсказват вероятност за атипична еволюция. В изследването не е включен СВЗ, тъй като е използван само при 5 пациенти с атипична ВЕСТС.

**Таблица 83.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с първоначално положително повлияване на пристъпната честота

N	AEM	n	m	q	$t_{em}$	$t_{кр}$
1	VPA- TPE	222	178	0.802	0.9528	1.9685
	VPA- APE	58	43	0.741		
2	OXC- TPE	35	24	0.686	2.4581	2.0129
	OXC- APE	13	4	0.308		
3	LEV- TPE	30	29	0.967	1.5214	2.0211
	LEV- APE	12	10	0.833		
4	LTG- TPE	20	15	0.750	2.3333	2.0244
	LTG- APE	20	8	0.400		
5	CZP- TPE	72	58	0.806	1.5017	1.9861
	CZP- APE	22	14	0.636		

TPE – Типична роландова епилепсия;  
APE – Атипична роландова епилепсия

**Таблица 84.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с трайно повлияване на пристъпната честота

N	AEM	n	m	q	$t_{em}$	$t_{кр}$
1	VPA- TPE	222	115	0.518	13.3042	1.9685
	VPA- APE	58	1	0.017		
2	OXC- TPE	35	13	0.371	2.7133	2.0129
	OXC- APE	13	0	0.000		
3	LEV- TPE	30	21	0.700	5.1640	2.0211
	LEV- APE	12	0	0.000		
4	LTG- TPE	20	12	0.600	5.3385	2.0244
	LTG- APE	20	0	0.000		
5	CZP- TPE	72	42	0.583	10.0399	1.9861
	CZP- APE	22	0	0.000		

При пациенти с типична и атипична ВЕСТС е налице статистически значима разлика в ефективността на LTG ( $t_{em}=2,3333>t_{кр}$ ) и OXC ( $t_{em}=2,4581>t_{кр}$ ) по отношение на първоначалния терапевтичен ефект (Таблица 83). При всички случаи е налице статистически значима по-голяма успеваемост на АЕМ в трайния контрол на пристъпите при типичен ход на епилепсията ( $t_{em}>t_{кр}$ ) (Таблица 84).

#### 4.3.3.4 Анализ на терапевтичните подходи при пациенти с ESES и с SESES

Съпоставянето на успеваемостта при терапевтичното повлияване на пристъпната честота при пациентите с идиопатичен ESES не показва статистически значима разлика между използваните АЕМ по отношение на дългосрочните и първоначалните им ефекти, освен по-изразен първоначален ефект при използването на ESM спрямо STM ( $t_{em}=2,3314>t_{кр}$ ) (Таблица 85, Таблица 86).

**Таблица 85.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с първоначално положително повлияване на пристъпната честота

N	AEM	n	m	q	$t_{em}$	$t_{кр}$
1	STM	10	6	0.600	2.3314	2.0930
	ESM	11	11	1.000		
2	STM	10	6	0.600	0.8452	2.0484
	LEV	20	15	0.750		
3	STM	10	6	0.600	0.7001	2.0687
	CZP	15	11	0.733		
4	STM	10	6	0.600	2.0077	2.0452
	CS	21	19	0.905		
5	ESM	11	11	1.000	1.8108	2.0452
	LEV	20	15	0.750		
6	ESM	11	11	1.000	1.8619	2.0639
	CZP	15	11	0.733		
7	ESM	11	11	1.000	1.0571	2.0423
	CS	21	19	0.905		
8	LEV	20	15	0.750	0.1116	2.0345
	CZP	15	11	0.733		
9	LEV	20	15	0.750	1.3164	2.0227
	CS	21	19	0.905		
10	CZP	15	11	0.733	1.3607	2.0322
	CS	21	19	0.905		

**Таблица 86.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с трайна ремисия на пристъпите

N	AEM	n	m	q	$t_{em}$	$t_{кр}$
1	STM	10	4	0.400	0.2523	2.0930
	ESM	11	5	0.455		
2	STM	10	4	0.400	0.0000	2.0484
	LEV	20	8	0.400		
3	STM	10	4	0.400	0.3402	2.0687
	CZP	15	5	0.333		
4	STM	10	4	0.400	0.9284	2.0452
	CS	21	5	0.238		
5	ESM	11	5	0.455	0.2945	2.0452
	LEV	20	8	0.400		
6	ESM	11	5	0.455	0.6276	2.0639
	CZP	15	5	0.333		
7	ESM	11	5	0.455	1.2547	2.0423
	CS	21	5	0.238		
8	LEV	20	8	0.400	0.4039	2.0345
	CZP	15	5	0.333		
9	LEV	20	8	0.400	1.1136	2.0227
	CS	21	5	0.238		
10	CZP	15	5	0.333	0.6290	2.0322
	CS	21	5	0.238		

Анализирани са и първоначалният и дългосрочният ефект на АЕМ върху идиопатичния ESES. Резултатите не показват статистически значима разлика по отношение на ефективността на АЕМ върху ESES, с изключение на по-изразения първоначален ефект на LEV спрямо CS ( $t_{em}=2,0891 > t_{кр}$ ) (Таблица 87, Таблица 88).

Аналогичен анализ е проведен и при децата със симптоматичен ESES. В изследването не са включени STM и ESM, които са използвани при единични случаи.

Не е установена статистически значима разлика по отношение на първоначалния ефект на АЕМ върху SESES ( $t_{em} < t_{кр}$ ) (Таблица 89). При нито едно от децата не е постигната трайна ремисия на SESES за периода на наблюдение в клиниката.

**Таблица 87.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с първоначално повлияване на ESES

N	AEM	n	m	q	$t_{em}$	$t_{кр}$
1	STM	10	5	0.500	1.0711	2.0930
	ESM	11	8	0.727		
2	STM	10	5	0.500	0.0000	2.0484
	LEV	20	10	0.500		
3	STM	10	5	0.500	0.4935	2.0687
	CZP	15	9	0.600		
4	STM	10	5	0.500	1.7748	2.0452
	CS	21	17	0.810		
5	ESM	11	8	0.727	1.2270	2.0452
	LEV	20	10	0.500		
6	ESM	11	8	0.727	0.6739	2.0639
	CZP	15	9	0.600		
7	ESM	11	8	0.727	0.5346	2.0423
	CS	21	17	0.810		
8	LEV	20	10	0.500	0.5877	2.0345
	CZP	15	9	0.600		
9	LEV	20	10	0.500	2.0891	2.0227
	CS	21	17	0.810		
10	CZP	15	9	0.600	1.3837	2.0322
	CS	21	17	0.810		

**Таблица 88.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с трайна ремисия на ESES за периода на наблюдение

N	AEM	n	m	q	$t_{em}$	$t_{кр}$
1	STM	10	1	0.100	1.0067	2.0930
	ESM	11	3	0.273		
2	STM	10	1	0.100	1.4597	2.0484
	LEV	20	7	0.350		
3	STM	10	1	0.100	1.3383	2.0687
	CZP	15	5	0.333		
4	STM	10	1	0.100	0.6403	2.0452
	CS	21	4	0.190		
5	ESM	11	3	0.273	0.4404	2.0452
	LEV	20	7	0.350		
6	ESM	11	3	0.273	0.3308	2.0639
	CZP	15	5	0.333		
7	ESM	11	3	0.273	0.5346	2.0423
	CS	21	4	0.190		
8	LEV	20	7	0.350	0.1028	2.0345
	CZP	15	5	0.333		
9	LEV	20	7	0.350	1.1524	2.0227
	CS	21	4	0.190		
10	CZP	15	5	0.333	0.9759	2.0322
	CS	21	4	0.190		

**Таблица 89.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с първоначално повлияване на SESES

N	AEM	n	m	q	t <sub>ем</sub>	t <sub>кр</sub>
1	LEV	15	9	0.600	1.0288	2.0796
	CZP	8	3	0.375		
2	LEV	15	9	0.600	0.8216	2.0595
	CS	12	9	0.750		
3	CZP	8	3	0.375	1.6771	2.1009
	CS	12	9	0.750		

#### 4.3.3.5 Съпоставка на терапевтичните подходи при пациенти с ESES и SESES

Съпоставени са резултатите от постигнатия терапевтичен ефект върху пристъпната честота при пациентите с ESES и SESES. Анализът показва, че няма статистически значима разлика между първоначалните и дългосрочните резултати от използваните AEM (LEV, CS, CZP) по отношение на повлияване на пристъпната честота ( $t_{ем} < t_{кр}$ ) (Таблица 90, Таблица 91). В изследването не са включени STM (n=1) и ESM (n=5) поради малкия брой пациенти с SESES, лекувани с медикаментите.

**Таблица 90.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове при пациентите с ESES и SESES по отношение на първоначално положително повлияване на пристъпната честота при използването на LEV, CZP и CS

N	AEM	n	m	q	t <sub>ем</sub>	t <sub>кр</sub>
1	LEV- ESES	20	15	0.750	0.5266	2.0345
	LEV- SESES	15	10	0.667		
2	CZP- ESES	15	11	0.733	0.5171	2.0796
	CZP- SESES	8	5	0.625		
3	CS- ESES	21	19	0.905	0.1109	2.0395
	CS- SESES	12	11	0.917		

**Таблица 91.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с ESES и SESES по отношение на постигната трайна ремисия на пристъпите при използването на LEV, CZP и CS

N	AEM	n	m	q	t <sub>ем</sub>	t <sub>кр</sub>
1	LEV- ESES	20	8	0.400	1.7546	2.0345
	LEV- SESES	15	2	0.133		
2	CZP- ESES	15	5	0.333	0.3968	2.0796
	CZP- SESES	8	2	0.250		
3	CS- ESES	21	5	0.238	1.0953	2.0395
	CS- SESES	12	1	0.083		

Съпоставени са резултатите, постигнати с използването на LEV, CS и CZP при пациенти с ESES и SESES. Не е открита статистически значима разлика по отношение на първоначалното повлияване на ESES (Таблица 92). По отношение на постигането на

трайна ремисия на електричния статус, LEV е показал статистически значими по-добри резултати при пациентите с идиопатична епилепсия ( $t_{em}=2,7596>t_{кр}$ ) (Таблица 93).

**Таблица 92.** Анализ на първоначалната ефективност на АЕМ върху електричния статус при пациенти с идиопатична и симптоматична епилепсия

N	AEM	n	m	q	$t_{em}$	$t_{кр}$
1	LEV- ESES	20	10	0.500	0.5735	2.0345
	LEV- SESES	15	9	0.600		
2	CZP- ESES	15	9	0.600	1.0065	2.0796
	CZP- SESES	8	3	0.375		
3	CS- ESES	21	17	0.810	0.3909	2.0395
	CS- SESES	12	9	0.750		

**Таблица 93.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с трайно ремисия на електричния статус при идиопатична и симптоматична епилепсия

N	AEM	n	m	q	$t_{em}$	$t_{кр}$
1	LEV- ESES	20	7	0.350	2.7596	2.0345
	LEV- SESES	15	0	0.000		
2	CZP- ESES	15	5	0.333	1.9111	2.0796
	CZP- SESES	8	0	0.000		
3	CS- ESES	21	4	0.190	1.6286	2.0395
	CS- SESES	12	0	0.000		

#### 4.4 Корелация между клинични характеристики, електроенцефалографска находка и когнитивни функции при роландова епилепсия

##### 4.4.1 Епидемиологични данни и клинично протичане

Изследването е проведено при 32 деца, 18 от които са с типична роландова епилепсия и 14 - с атипично протичане на ВЕСТС.

Средната възраст на изява на пристъпите в групата с типично протичане е  $6.91\pm 1.14$  г., като варира в диапазона 3 - 11 години. Най-много деца (50%) са имали само нощни пристъпи, 33% - дневни и нощни пристъпи, а 17% – само дневни пристъпи. Един пристъп са имали 2 деца (11%), между 2 и 6 пристъпа – 11 деца (61%), над 6 пристъпа - 5 пациенти (28%), като при 2 от тях пристъпите са били многобройни.

Средната възраст на начало на пристъпите при децата с атипично протичане е  $5.45\pm 1.05$  г., като варира между 3 г. 3 мес. и 8 г. 10 мес. Дневни и нощни пристъпи са имали 57% от децата (n=8), само нощни пристъпи - 36% (n=5) и само едно дете е имало единствено дневни пристъпи. Преобладават децата с чести пристъпи – при 43% (n=6) те са били многобройни, 36% (n=5) са имали между 10-30 пристъпа, само 14% (n=2) са с 2 до 6 пристъпа и едно дете е само с един пристъп. Следова пареза е отчетена по-често при атипична ВЕСТС (36%) в сравнение с децата с типично протичане (22%).

#### **4.4.2 EEG и невроизобразяващо изследване**

При децата с типична роландова епилепсия е проведено видео-EEG изследване в будност. Към момента на провеждане на психологичното изследване 2 от пациентите са били с нормална находка, при 5 е регистрирано десностранно огнище, при 5 – левостранно огнище, а 6 деца са били с двустранни роландови огнища. В групата на децата с атипична еволюция е проведено видео-EEG в будност и по време на дневен сън. ESES е регистриран при 11 деца, като при 3 от тях той е бил огнищен. В будност 5 от тези пациенти са имали десностранно роландово огнище, 1 – левостранно, а 5 са били с двустранни роландови огнища. При останалите 3 деца не е регистриран ESES, едно от тях е било с нормална EEG, едно - с EEG данни за десностранно роландово огнище и едно – с левостранно огнище.

При всички пациенти е проведено образно изследване на главен мозък - компютърна томография (при 31 деца) и магнитно-резонансна томография (при 13 деца). Не се установява находка, корелираща с клиничната картина и EEG.

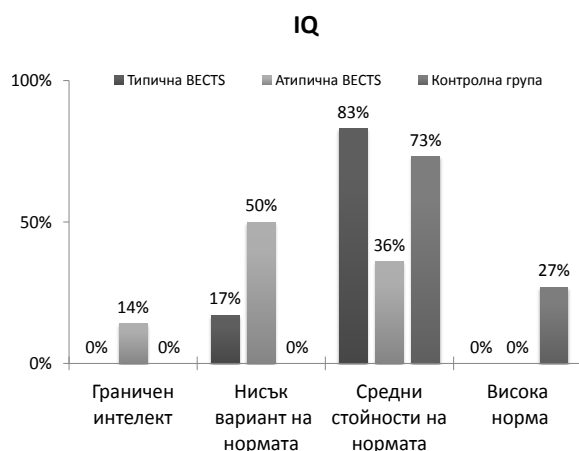
#### **4.4.3 Резултати от невропсихологичните тестове**

В настоящото проучване са представени резултати, констатиращи дефицит от еднократно проведено психологично изследване, непосредствено след осъществяване на EEG.

##### **4.4.3.1 Резултати от теста за интелектуално функциониране**

Резултатите от проведеното изследване на IQ при пациентите с типична (n=18) и атипична (n=14) ВECTS показват, че всички деца са били с нормално интелектуално функциониране за съответната възраст, със средни стойности на IQ, съответно,  $92,17 \pm 2,10$  за пациентите с типична роландова епилепсия и  $88,43 \pm 5,43$  за пациентите с атипична роландова епилепсия. При 17% (3/18) от пациентите с типична ВECTS се установи интелект в границите на нисък вариант на нормата ( $80 \leq IQ \leq 89$ ), а при 83% (15/18) - интелект в границите на средните стойности на нормата ( $90 \leq IQ \leq 109$ ). Сред пациентите с атипична роландова епилепсия 14% (2/14) са с граничен интелект ( $70 \leq IQ \leq 79$ ), 50% (7/14) са с интелект в границите на нисък вариант на нормата и 36% (5/14) – с интелект в границите на средни стойности на нормата. Резултатите са съпоставени с тези на здрави контроли (n=11) (Фиг. 19). Налице е статистически значима разлика между IQ на пациентите с роландова епилепсия и здравите контрол ( $\hat{t}_{13} = 2,65 > t_{kp} = 2,07$ ), както и между IQ на пациентите с атипична роландова епилепсия и здравите контроли ( $\hat{t}_{23} = 2,63 > t_{kp} = 2,05$ ). Разликата между IQ на пациентите с типична

и атипична роландова епилепсия не е статистически значима ( $\hat{t}_{12}=1,45 < t_{kp}=2,04$ ) (Таблица 94).



Фиг. 19

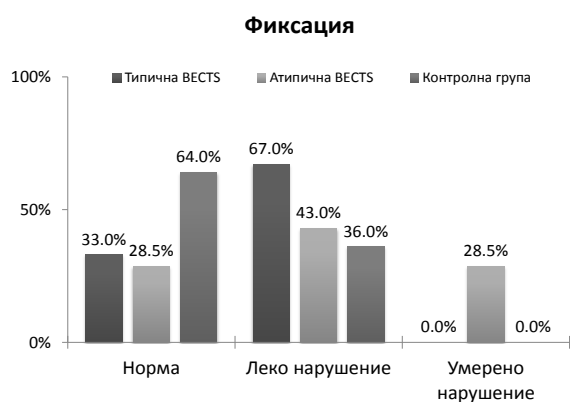
**Таблица 94.** Проверка за статистическа значимост на разликите в изследваните параметри с теста на Student (ниво на значимост  $\alpha = 0,05$ )

Параметър	Средни стойности $\bar{x}_i$			Дисперсия $s_i^2$			Емпирична стойност на t-критерия - $\hat{t}_{ii}$			Теоретична стойност на t-критерия - $t_{kpi}$		
	$\bar{x}_1$	$\bar{x}_2$	$\bar{x}_3$	$s_1^2$	$s_2^2$	$s_3^2$	$\hat{t}_{12}$	$\hat{t}_{13}$	$\hat{t}_{23}$	$t_{kp12}$	$t_{kp13}$	$t_{kp23}$
IQ	88,43	92,17	97,82	89,34	18,03	48,16	1,45	2,65	2,62	2,04	2,07	2,05
Фиксация	76,14	78,39	83,36	141,21	60,37	101,25	0,62	1,55	1,44			
Репродукция	82,79	82,61	87,73	155,41	91,78	81,62	0,04	1,06	1,38			
Внимание	55,80	67,87	80,45	486,4	383,12	149,87	1,58	3,19	1,84			
Ако $\hat{t}_{ii} > t_{kpii}$ , е налице статистически значима разлика между параметрите IQ, фиксация, репродукция и внимание на пациентите с атипична роландова епилепсия ( $i = 1$ ), типична роландова епилепсия ( $i = 2$ ) и на здравите контроли ( $i = 3$ )												

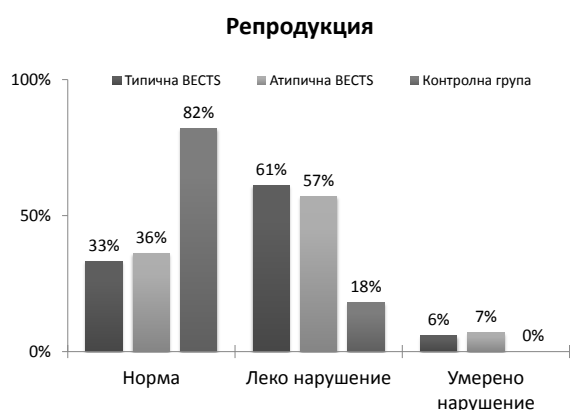
### 3.4.3.2 Резултати от теста за изследване на вербалната памет

Проведеният анализ показва засягане на възможностите за непосредствено припомняне (краткосрочна памет) при 71,5% (n=10) от децата с атипична ВЕСТС, като при 43 % (n=6) е отчетен дефицит в рамките на леко нарушение на фиксацията по скалата на Мечков (между 84% и 68%), а при 28,5% (n=4) - дефицит в рамките на умерено нарушение (между 68% и 51%). При 67% (n=12) от децата с типична ВЕСТС е регистрирано леко нарушение в краткосрочната памет, а при останалите 33% (n=6) резултатите са в рамките на нормата (над 84%) (Фиг. 20).

Нарушение в отсроченото припомняне е установено при 64% (n=9) от децата с атипична ВЕСТС, като при 57% (n=8) това нарушение е в рамките на леката степен, а при 7% (n=1) е било умерено. Шейсет и седем процента (n=12) от децата с типична ВЕСТС са с нарушение на дълготрайната памет, като при 61% (n=11) то е било в рамките на леката степен, а при 6% (n=1) – умерено изразено. Резултатите от теста за изследване на краткосрочната и дългосрочната памет са представени във Фиг. 20 и 21, като са съпоставени с тези на здрави контроли. Анализът на данните с t-теста на Student не показва статистически значима разлика между средните стойности на параметрите фиксация и репродукция при деца с типична, атипична роландова епилепсия и при здравите контроли (Таблица 94).



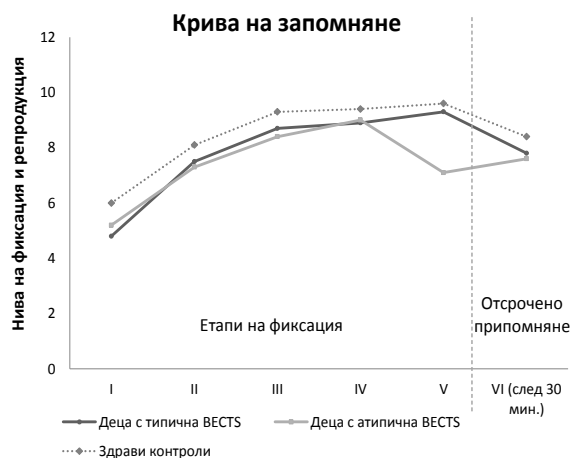
**Фиг. 20**



**Фиг. 21**

Кривата на запаметяването при деца с типична и атипична роландова епилепсия може да се определи като прогресивна до трети етап и платовидна с характеристиката на трайно задържане на информацията до пети етап на фиксация (Фиг. 22). Въпреки лекото снижение на отсроченото припомняне спрямо това на петия етап на фиксация,

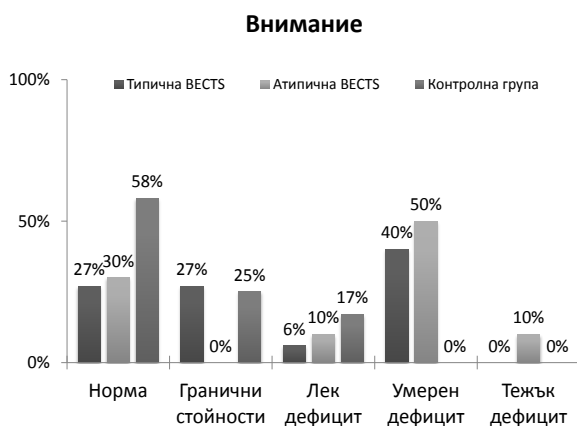
не се установява статистически значима разлика с усреднените стойности на непосредственото припомняне.



**Фиг. 22**

#### 4.4.3.3 Резултати от теста за внимание

Изследването е проведено при 25 пациенти. Резултатите показват засягане на възможностите за концентрация, разпределяне и превключване на вниманието при 7/10 деца с атипично протичане и при 7/15 деца с типично протичане на епилепсията (Фиг. 23). Установена е статистически значима разлика между обобщените резултати от теста за внимание при децата с атипично протичане и здравите контроли ( $t_{13}=3,19 > t_{kp}=2,07$ ; вж. Таблица 94). Въпреки че липсва статистически значима разлика между резултатите на децата с типично и атипично протичане, все пак по-голям процент от пациентите с атипична ВЕСТС са с умерен дефицит и едно дете е с тежък дефицит. Наблюденията при тези пациенти по време на изследването показват, че имат проблем с операциите разпределяне, превключване и концентрация на вниманието.



**Фиг. 23**

#### 4.4.3.4 Резултати от теста за изследване на пространствените представи, психомоторната координация и комбинаторните способности

При приложения тест „мозайка” децата не показаха дефицит.

#### 4.4.3.5 Корелация между резултатите от тестовете за IQ, вербална памет, внимание и клиничното протичане и ЕЕГ находката

Проведеният статистически анализ на данните по критерия на Fisher при ниво на значимост  $\alpha=0,05$  не показва корелация на резултатите от тестовете за IQ, краткосрочна и дългосрочна вербална памет с наличието на атипични клинични белези (дневни пристъпи, пристъпи със следова пареза) и честотата на пристъпите (Таблица 95).

**Таблица 95.** Анализ на зависимостта на резултатите на теста за IQ и факторите възраст, брой пристъпи, денонощно разпределение на пристъпите, наличие на постиктална пареза и ESES

	IQ		
	над норма	под норма	общо
Възраст под 5г.	6	8	14
Възраст над 5г.	14	4	18
<i>p-value</i> =			0.0407
Пристъпи над 6	9	7	16
Пристъпи под 6	11	5	16
<i>p-value</i> =			0.2213
С дневни пристъпи	11	7	18
Без дневни пристъпи	9	5	14
<i>p-value</i> =			0.2822
Със следова пареза	6	3	9
Без следова пареза	14	9	23
<i>p-value</i> =			0.3040
ESES	4	7	11
Без ESES	16	5	21
<i>p-value</i> =			0.0297

Налице е, обаче, статистически значима зависимост между резултатите от IQ теста и наличието на ESES ( $p=0,022$ ;  $p<0,05$ ), както и между IQ и възрастта на начало на пристъпите ( $p=0,041$ ;  $p<0,05$ ). Децата с начало на епилепсията преди 5-годишна възраст са с по-ниски стойности на IQ (Таблица 95). Не е установена статистически значима връзка между резултатите от тестовете за непосредствено и отсрочено припомняне, наличието на ESES и възрастта на начало на пристъпите (Таблица 96, Таблица 97).

**Таблица 96.** Анализ на зависимостта на резултатите на теста за фиксация и факторите възраст, брой пристъпи, денонощно разпределение на пристъпите, наличие на постиктална пареза и ESES

Брой пациенти	Фиксация		
	над норма	под норма	общо
Възраст под 5г.	5	9	14
Възраст над 5г.	6	12	18
<i>p-value</i> =			0.2880
Пристъпи над 6	5	11	16
Пристъпи под 6	6	10	16
<i>p-value</i> =			0.2711
С дневни пристъпи	7	11	18
Без дневни пристъпи	4	10	14
<i>p-value</i> =			0.2469
Със следова пареза	5	4	9
Без следова пареза	6	17	23
<i>p-value</i> =			0.0986
ESES	3	8	11
Без ESES	8	13	21
<i>p-value</i> =			0.2602

**Таблица 97.** Анализ на зависимостта на резултатите на теста за репродукция и факторите възраст, брой пристъпи, денонощно разпределение на пристъпите, наличие на постиктална пареза и ESES

Брой пациенти	Репродукция		
	над норма	под норма	общо
Възраст под 5г.	3	11	14
Възраст над 5г.	8	10	18
<i>p-value</i> =			0.1234
Пристъпи над 6	5	11	16
Пристъпи под 6	6	10	16
<i>p-value</i> =			0.2711
С дневни пристъпи	6	12	18
Без дневни пристъпи	5	9	14
<i>p-value</i> =			0.2880
Със следова пареза	4	5	9
Без следова пареза	7	16	23
<i>p-value</i> =			0.2394
ESES	4	7	11
Без ESES	7	14	21
<i>p-value</i> =			0.2974

Налице е корелация между дефицита на внимание и наличието на дневни пристъпи ( $p=0,025$ ;  $p<0,05$ ) и на ESES ( $p=0,007$ ;  $p<0,05$ ) (Таблица 98).

**Таблица 98.** Анализ на зависимостта на резултатите на теста за внимание и факторите възраст, брой пристъпи, денонощно разпределение на пристъпите, наличие на постиктална пареза и ESES

Брой пациенти	Внимание		
	над норма	под норма	общо
Възраст под 5г.	3	6	9
Възраст над 5г.	8	8	16
<i>p-value</i> =			0.2425
Пристъпи над 6	6	7	13
Пристъпи под 6	5	7	12
<i>p-value</i> =			0.3049
С дневни пристъпи	9	5	14
Без дневни пристъпи	2	9	11
<i>p-value</i> =			0.0247
Със следова пареза	2	4	6
Без следова пареза	9	10	19
<i>p-value</i> =			0.3109
ESES	0	7	7
Без ESES	11	7	18
<i>p-value</i> =			0.0071

#### 4.5 Синдром на Panayiotopoulos

За период от 10 години в клиниката са диагностицирани и лекувани 52 пациенти със синдром на Panayiotopoulos, от които 40 деца са проследени за повече от шест месеца и съответно включени в изследването. При три от децата епилепсията е показала атипичен ход.

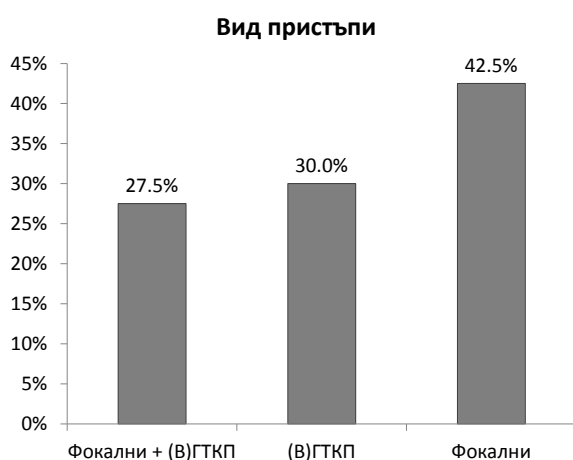
Средната възраст на изява на пристъпите в тази група е  $3.9 \pm 0.44$  г., като варира в диапазона от 1 г. 5 мес до 7 г. От пациентите 26 (65%) са момичета и 14 (35%) - момчета.

##### 4.5.1 Невроизобразяващо изследване

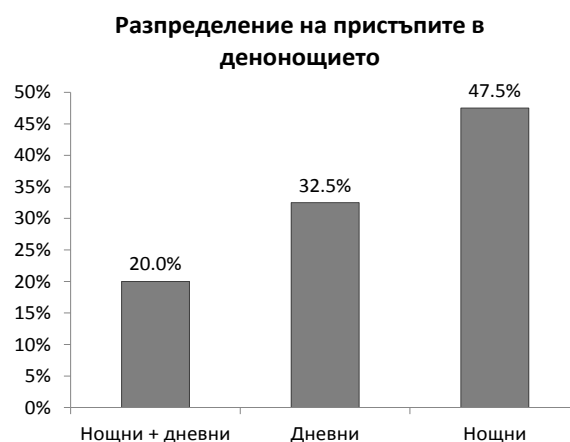
При 33 пациенти е проведено невроизобразяващо изследване – 23 деца имат само КТ, а 10 и МРТ. При 3 пациенти е отчетена патологична находка, но без връзка с епилептичното заболяване. При едно момиче са наблюдавани неспецифични, единични, хиперинтензни в T2 и FLAIR и хипоинтензни в T1 лезии субкортикално и перивентрикуларно вдясно фронтално и двустранно окципитално, при едно момче е описана асиметрия на двата хипокампа за сметка на по-малък ляв, а при друго - лекостепенно разширени субарахноидни пространства двустранно фронтално. Останалите пациенти са с нормална КТ и МРТ находка.

#### 4.5.2 Клинично протичане

Седемнадесет пациенти (42,5%) са само с фокални пристъпи. При останалите 23 деца са описани (В)ГТКП самостоятелно (n=12, 30%) или в комбинация с фокални пристъпи (n=11, 27,5%) (Фиг. 24). Най-много деца – 19 (47,5%) са само с нощни пристъпи, 8 (20%) – с дневни и нощни пристъпи, а 13 (32,5%) – само с дневни пристъпи (Фиг. 25). Един пристъп имат 3 деца (7,5%), между 2 и 6 пристъпа – 26 деца (65%), над 6 пристъпа – 11 пациенти (27,5%), като при 7 от тях (17,5%) пристъпите са многобройни (Фиг. 26). При 20 пациенти (50%) продължителността на пристъпите е до 5 мин, а останалите имат продължителни пристъпи до степен на епилептичен статус, самостоятелно или в комбинация с по-кратки пристъпи (Фиг. 27).

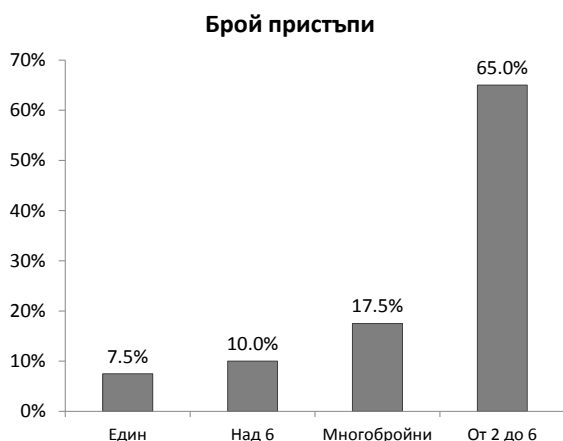


Фиг. 24

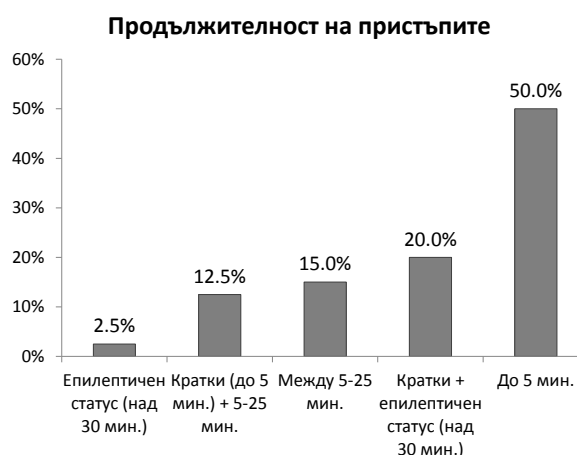


Фиг. 25

Две деца (5%) имат анамнеза за фебрилни гърчове; 1 дете е с мигренозни пристъпи. Фамилност за епилепсия е отчетена при 5 пациенти.



Фиг. 26



Фиг. 27

Най-често наблюдаваните автономни симптоми са гадене самостоятелно или в комбинация с повръщане (95%, n=38). По-рядко е налице анамнеза за друга автономна

симптоматика - бледост, изпускане на тазови резервоари, слюноотделяне, коремна болка, световъртеж, тахикардия, иктално/постиктално главоболие. Тези автономни симптоми се описват както в началото на пристъпа, така и при неговата прогресия. При 7 деца се съобщава за синкопо-подобна картина със загуба на съзнание. Отклонение на погледа в съчетание или не с отклонение на главата е налице при 50% от случаите. Поредки иктални феномени са дизартрия или арест на речта, зрителна симптоматика, иктален нистагъм, хемиконвулсии (Таблица 99).

**Таблица 99.** Клинична картина на пристъпите при синдрома на Panayiotopoulos

Симптоми	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Повръщане	38	95.0%
Бледост	14	35.0%
Иктално главоболие	5	12.5%
Слюноотделяне	5	12.5%
Коремна болка	1	2.5%
Световъртеж	3	7.5%
Тахикардия	1	2.5%
Изпускане на тазови резервоари	7	17.5%
Говорни нарушения	2	5.0%
Отклонение на поглед/глава	20	50.0%
Клоничен парциален пристъп	11	27.5%
Синкопо подобна симптоматика	7	17.5%
Зрителни нарушения	4	10.0%
Нистагъм	2	5.0%

При трима пациенти е наблюдавана атипична еволюция на епилептичния синдром с изява на ESES. И в трите случая прави впечатление лесното овладяване на гърчовия синдром след прилагане на първия антиепилептичен медикамент VPA. Изявата на ESES е съпътствана от поведенчески проблеми и при трите деца, без да се отбелязват други белези на атипично протичане – изява на нов тип пристъпи или зачестяване на съществуващите до този момент. Едно от децата не е проследявано в клиниката след регистрирането на ESES и инициирането на лечение с LEV. При втория случай огнищният ESES е трайно овладян след кортикостероиден курс. При третия пациент генерализираният ESES има рецидивиращ ход като са постигнати само временни ремисии с провеждането на кортикостероиден курс и с добавяне на LEV към терапията.

#### 4.5.3 ЕЕГ

ЕЕГ изследване е проведено в будност при всички 40 деца. При 1 пациент е проведено сънно ЕЕГ при поставяне на диагнозата, а при 15 - в динамика, в хода на проследяване. Двадесет и пет пациенти имат само ЕЕГ в будност. При поставяне на

диагнозата окципитална епилептиформена активност е регистрирана при 23 деца (57,5%), при 10 от тях острията са двустанни, а при останалите 13 - унилатерални, предимно левостранни. При 12 случая е регистрирана екстраокципитална епилептиформена активност, при 3 деца е налице генерализирана пароксизмална активност, при две от които в съчетание с фокална пароксизмална активност. Четирима пациенти са с нормална ЕЕГ (Таблица 100). В хода на проследяване окципитални острия са регистрирани при 26 деца, екстраокципитални – при 8 деца, 2 деца са с мултифокална пароксизмална активност, а 4 случая - с нормална ЕЕГ след започване на антиепилептично лечение (Таблица 101). От децата с описана първоначално екстраокципитална епилептиформена активност, при 11 в последствие е регистрирана и окципитална активност.

**Таблица 100.** Разположение на епилептиформената активност към момента на поставяне на диагнозата

Локализация на ЕА към момента на поставяне на диагнозата	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Окципитална ЕА (вкл. О-Р, О-Р-Т, О-Т, окципитални бавни вълни, О+ГПА)	23	57.5%
Фронтална ЕА (вкл. F-Т)	2	5.0%
Темпорална ЕА (вкл. С-Т, Т+ГПА)	7	17.5%
Париегална ЕА (вкл.Р-Т)	3	7.5%
ГПА	1	2.5%
Нормална ЕЕГ	4	10.0%

**Таблица 101.** Разположение на епилептиформената активност при проследяване

Локализация на ЕА при проследяване	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Окципитална ЕА (вкл. О-Р, О-Р-Т, О-Т, окципитални бавни вълни, О+ГПА)	26	65.0%
Фронтална ЕА (вкл. F-Т)	2	5.0%
Темпорална ЕА (вкл. С-Т, Т+ГПА)	3	7.5%
Париегална ЕА (вкл.Р-Т)	3	7.5%
Мултифокална ЕА	2	5.0%
Нормална ЕЕГ (след терапия)	4	10.0%

При един пациент е регистрирана иктална ЕЕГ - първоначално са наблюдавани асинхронни високоамплитудни комплекси острие-вълна окципито-парието-темпорално (О-Р-Т), последвани от кратка синхронна тета ритмизация, преминаваща във високоамплитудна бърза активност в алфа диапазона, с по-висока амплитудна вдясно окципитално, без съпътстваща клинична изява. В последствие в десните О-Т-Р отвеждания се наблюдава непрекъсната епилептиформена активност от множество, с различна амплитуда острия и комплекси острие-бавна вълна, като в левите задни отвеждания преобладава бавновълнова активност. Клинично пристъпът протича с

отвеждане на погледа наляво, многократни повръщания, без тонична или клонична изява.

#### 4.5.4 Терапевтични подходи

При всички пациенти е иницирано антиепилептично лечение. Като първи медикамент при 82,5% (n=33) от пациентите е използван VPA, при 10% (n=4) – CBZ, при 7,5% (n=3) – ОХС. При двама от пациентите, лекувани с ОХС и CBZ, лечението е спряно поради изявата на странични реакции. Ефектът от терапията с CBZ и ОХС е представен в Таблица 102 и Таблица 103.

Ефектът на VPA е проследен при 30 деца, при едно от децата медикаментът е спрян поради странични ефекти. При 27 пациенти (93,1%) е постигната първоначална ремисия на пристъпите с последващ рецидив при 9 от тях. При едно дете е отчетена редукция на пристъпите, при две деца не е наблюдаван ефект (Таблица 102). Пълна нормализация на ЕЕГ е постигната само при 4 случая (13,8%), известна редукция в епилептиформената активност – при 5 деца (17,2%), а при останалите не е отчетен ефект, а дори и влошаване при един пациент (Таблица 103). Изявата на нови пристъпи и/или ЕЕГ промените при 16 деца са наложили добавянето на втори (Таблица 106, Таблица 107) или замяната на VPA с друг антиепилептичен медикамент (Таблица 104, Таблица 105)

**Таблица 102.** Ефект на първи АЕМ върху пристъпите

Ефект върху пристъпите	CBZ	ОХС	VPA	Общо
Трайна ремисия	2 (66.7%)	1 (100.0%)	17 (58.6%)	20 (60.6%)
Временна ремисия	-	-	9 (31.0%)	9 (27.3%)
Трайна редукция	-	-	1 (3.4%)	1 (3.0%)
Без ефект	1 (33.3%)	-	2 (6.9%)	3 (9.1%)
Общо	3 (100.0%)	1 (100.0%)	29 (100.0%)	33 (100.0%)

**Таблица 103.** Ефект на първи АЕМ върху епилептиформената активност

Ефект върху ЕА в ЕЕГ	CBZ	ОХС	VPA	Общо
Нормализиране на ЕЕГ	-	-	4 (13.8%)	4 (12.1%)
Трайна редукция	-	1 (100.0%)	5 (17.2%)	6 (18.2%)
Без ефект	2 (66.7%)	-	19 (65.5%)	21 (63.6%)
Зачестяване	1 (33.3%)	-	1 (3.4%)	2 (6.1%)
Общо	3 (100.0%)	1 (100.0%)	29 (100.0%)	33 (100.0%)

**Таблица 104.** Ефект на втори АЕМ върху пристъпите

Ефект върху пристъпите	CZP	LEV	ОХС	Общо
Трайна ремисия	-	1 (100.0%)	-	1 (25.0%)
Временна ремисия	1 (100.0%)	-	1 (50.0%)	2 (50.0%)
Без ефект	-	-	1 (50.0%)	1 (25.0%)
Общо	1 (100.0%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	4 (100.0%)

**Таблица 105.** Ефект на втори АЕМ върху епилептиформената активност

Ефект върху ЕА в ЕЕГ	CZP	LEV	OXC	Общо
Нормализиране на ЕЕГ	-	1 (100.0%)	-	1 (25.0%)
Без ефект	1 (100.0%)	-	2 (100.0%)	3 (75.0%)
Общо	1 (100.0%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	4 (100.0%)

**Таблица 106.** Ефект на комбинирана терапия върху пристъпите

Ефект върху пристъпите	VPA+CZP	VPA+LEV	Общо
Трайна ремисия	3	1	4
Общо	3	1	4

**Таблица 107.** Ефект на комбинирана терапия върху епилептиформената активност

Ефект върху ЕА в ЕЕГ	VPA+CZP	VPA+LEV	Общо
Трайна редукция		1	1
Без ефект	2		2
Зачестяване	1		1
Общо	3	1	4

Обобщен е терапевтичният ефект на използваните АЕМ независимо дали са прилагани като медикамент на първи избор или в хода на проследяване на пациента. Отчетен е благоприятен ефект от терапията с VPA – при 31/34 пациенти е постигната първоначална ремисия, с последващ рецидив на пристъпите при 10 деца, при едно дете е отчетена редукция на пристъпите, а при две деца не е отчетен ефект (Таблица 108, Таблица 109). Ефектът на останалите медикаменти (CBZ, OXC, CZP, LEV), прилагани при единични случаи, е представен на Таблица 108 и Таблица 109

**Таблица 108.** Ефект на АЕМ върху пристъпите

Ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
<b>VPA</b>		
Трайна ремисия	21	61.8%
Временна ремисия	10	29.4%
Трайна редукция	1	2.9%
Без ефект	2	5.9%
Общо	34	100.0%
<b>CBZ</b>		
Трайна ремисия	2	66.7%
Без ефект	1	33.3%
Общо	3	100.0%
<b>OXC</b>		
Трайна ремисия	1	33.3%
Временна ремисия	1	33.3%
Без ефект	1	33.3%
Общо	3	100.0%
<b>LEV</b>		
Трайна ремисия	2	66.7%
Трайна редукция	1	33.3%
Общо	3	100.0%
<b>CZP</b>		
Трайна ремисия	3	75.0%
Временна ремисия	1	25.0%
Общо	4	100.0%

**Таблица 109.** Ефект на АЕМ върху епилептиформената активност

Ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
<b>VPA</b>		
Нормализиране на ЕЕГ	5	14.7%
Трайна редукция	7	20.6%
Без ефект	21	61.8%
Зачестяване	1	2.9%
Общо	34	100.0%
<b>CBZ</b>		
Без ефект	2	66.7%
Зачестяване	1	33.3%
Общо	3	100.0%
<b>OXC</b>		
Трайна редукция	1	33.3%
Без ефект	2	66.7%
Общо	3	100.0%
<b>LEV</b>		
Нормализиране на ЕЕГ	1	33.3%
Трайна редукция	2	66.7%
Общо	3	100.0%
<b>CZP</b>		
Без ефект	3	75.0%
Зачестяване	1	25.0%
Общо	4	100.0%

#### 4.5.5 Анализ на клиничното протичане и терапевтичните подходи при пациенти със синдром на Panayiotopoulos

Проведен е анализ на влиянието на броя, денонощното разпределение и продължителността на епилептичните пристъпи върху терапевтичния отговор от първия използван АЕМ. Използван е  $\chi^2$  методът. Резултатите показват, че наличието на дневни пристъпи и на голям брой пристъпи не влияе върху терапевтичния отговор ( $p > \alpha$ ), както и че наличието на продължителни пристъпи не е свързано с риск от по-голям брой пристъпи и с по-голям риск от липса на пълен терапевтичен ефект от първия АЕМ ( $p > \alpha$ ) (Таблица 110).

Анализирано е клиничното протичане на епилепсията при пациенти с или без окципитална епилептиформна активност в ЕЕГ като е оценена статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с продължителни, многобройни и дневни пристъпи (Таблица 110). Аналогична оценка е направена и за най-често срещаните симптоми в клиничната изява на пристъпите – гадене/повръщане и моторни прояви с отклонение на поглед и/или глава (Таблица 111). Резултатите показват, че ЕЕГ находката не оказва влияние върху клиничната изява на пристъпите и протичането на епилепсията ( $p > \alpha$ ) (Таблица 110, Таблица 111).

**Таблица 110.** Анализ на влиянието на продължителността, броя и дневното разпределение на пристъпите върху терапевтичния отговор; анализ на риска за изява на по-голям брой пристъпи при наличие на продължителни пристъпи

	Синдром на Panayiotopoulos		
	> 6 пристъпа	< 6 пристъпа	Общо
Пристъпи над 5 мин.	5	15	20
Пристъпи под 5 мин.	6	14	20
<b>Общо</b>	<b>11</b>	<b>29</b>	<b>40</b>
$\chi^2_{em} =$	0.1254		
$p\text{-value} =$	0.723259		
	> 1 АЕМ	1 АЕМ	Общо
Пристъпи над 5 мин.	11	6	17
Пристъпи под 5 мин.	10	10	20
<b>Общо</b>	<b>21</b>	<b>16</b>	<b>37</b>
$\chi^2_{em} =$	0.8097		
$p\text{-value} =$	0.368209		
	> 1 АЕМ	1 АЕМ	Общо
Пристъпи над 6	7	3	10
Пристъпи под 6	14	13	27
<b>Общо</b>	<b>21</b>	<b>16</b>	<b>37</b>
$\chi^2_{em} =$	0.9792		
$p\text{-value} =$	0.322386		
	> 1 АЕМ	1 АЕМ	Общо
Дневни пристъпи	10	8	18
Без дневни пристъпи	11	8	19
<b>Общо</b>	<b>21</b>	<b>16</b>	<b>37</b>
$\chi^2_{em} =$	0.0206		
$p\text{-value} =$	0.885855		

**Таблица 111.** Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с продължителни, многобройни, дневни пристъпи, пристъпи, протичащи с отклонение на поглед/глава и с водеща автономна симптоматика (повръщане), в групите на децата с окципитална и без окципитална ЕА

	Окципитална ЕА		Без окципитална ЕА		тем	tкр
	Брой	%	Брой	%		
Пристъпи>6	5	21.7%	6	35.3%	0.9491	2.0243
Пристъпи>5 мин.	10	43.5%	10	58.8%	0.9595	2.0243
Дневни пристъпи	11	47.8%	10	58.8%	0.6865	2.0243
Отклонение на поглед /глава	12	52.2%	8	47.1%	0.3198	2.0243
Гадене/повръщане	9	39.1%	5	29.4%	0.6370	2.0243

#### 4.6 Синдром на Gastaut

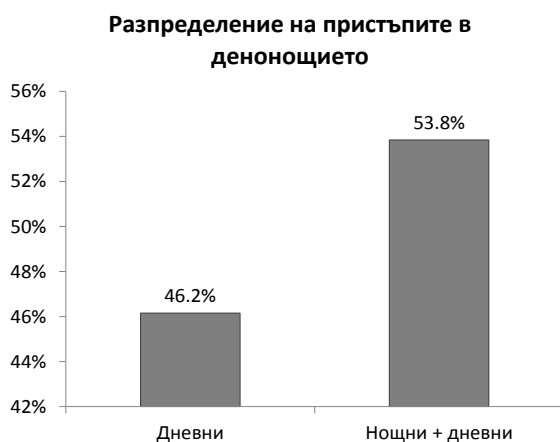
За период от 10 години са диагностицирани 19 деца със синдром на Gastaut, като в настоящото изследване са включени 13 от тях – 8 момичета и 5 момчета. Средната възраст на изява на първите епилептични пристъпи в групата е  $8.73 \pm 1.98$  г., като варира в диапазона от 3 г. 6 мес. до 15 г. 8 мес.

##### 4.6.1 Нероизобразяващо изследване

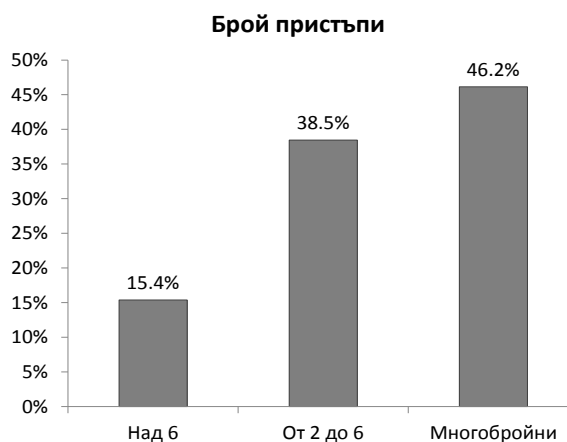
При всички пациенти е проведено невроизобразяващо изследване – 5 деца имат само КТ, а 8 - МРТ. Всички са без патологични отклонения.

##### 4.6.2 Клинично протичане

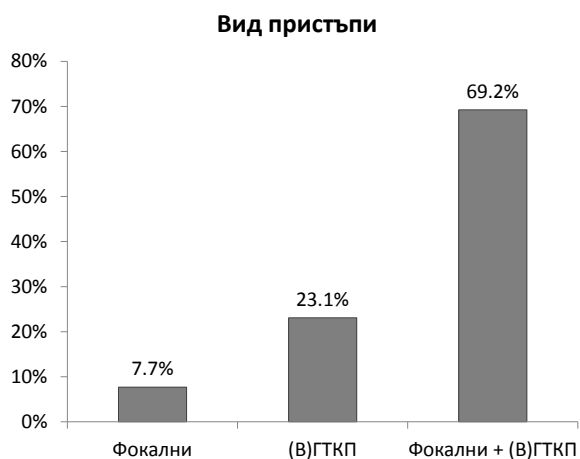
Всички пациенти имат дневни пристъпи като при 7 от тях те са съчетани и с нощни (Фиг. 28). Между 2 и 6 пристъпа имат 5 деца (38,5%), над 6 пристъпа - 8 пациенти (61,5%), като при 6 от тях пристъпите са многобройни (Фиг. 29). Най-голям процент от децата имат фокални пристъпи в съчетание с (В)ГТКП (69,2%, n=9), 1 дете има само фокални пристъпи, а 3 (23,1%) - само (В)ГТКП с първоначална зрителна симптоматика (Фиг. 30).



**Фиг. 28**



**Фиг. 29**



**Фиг. 30**

Фамилност за епилепсия е съобщена при 2 деца, а коморбидост с мигрена е налице при 4 случая.

### **Иктална манифестация**

Елементарни зрителни халюцинации са описани като първоначален симптом при 11 деца (84,6%). Отпадна зрителна симптоматика (иктална загуба на зрението, размазване на зрението, поява на скотоми) са налице при 7 случая (53,8%) като при 5 деца се съчетават с първоначални елементарни зрителни феномени (Таблица 112).

**Таблица 112.** Клинична картина на пристъпите при синдрома на Gastaut

Симптоми	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
<b>Зрителни симптоматика</b>		
Прости зрителни халюцинации	6	46.2%
Отпадна зрителна симптоматика	2	15.4%
Прости зрителни халюцинации+ отпадна зрителна симптоматика	5	38.5%
<b>Моторна симптоматика</b>		
Отклонение на поглед	6	46.2%
Отклонение на поглед+глава	4	30.8%
Мигане	1	7.7%
Хемиконвулсии	1	7.7%
<b>Автономна симптоматика</b>		
Бледост	6	46.2%
Повръщане	5	38.5%
Болка зад очите	1	7.7%
Постиктално главоболие	8	61.5%
<b>Други симптоми</b>		
Говорни нарушения	2	15.4%

При 10 деца се съобщава за отклонение на погледа в съчетание (30,8%, n=4) или не с отклонение на главата (46,2%, n=6), като иктални симптоми се описват и мигане и хемиконвулсии. Прави впечатление високият дял на пациенти с изява на автономна

симптоматика – повръщане, бледост, световъртеж, иктална болка зад очите, постиктално главоболие. При 2 случая е описана иктална дизартрия (Таблица 112).

#### 4.6.3 ЕЕГ

Към момента на поставяне на диагнозата окципитална епилептиформена активност, самостоятелно (38,5%, n=5) или в комбинация с екстраокципитални разряди (15,4%, n=2), или с генерализирана пароксизмална активност (7,7%, n=1), е регистрирана при 8 деца, едно дете е с нормална ЕЕГ, едно - с мултифокална епилептиформена активност. При три деца са описани само екстраокципитални разряди, като при две от тях в хода на проследяване в ЕЕГ са регистрирани и окципитални разряди, а третото дете е с нормална ЕЕГ след инициране на терапия.

#### 4.6.4 Терапевтични подходи

При всички деца е иницирано антиепилептично лечение. Като първи медикамент при 69,2% (n=9) от пациентите е използван VPA, при 23,1% (n=3) – CBZ, а при едно дете – ОХС, ефектът на който не е проследен. Ефектът на VPA е наблюдаван при 9 пациенти (Таблица 113, Таблица 114), при едно дете медикаментът е спрял поради изява на странични реакции. При 2 деца е постигнат пълен ефект с ремисия на пристъпите за периода на наблюдение в клиниката. Изявата на нови пристъпи при останалите 6 деца е наложила добавянето на втори (LEV, LTG, CNZ) или замяната на VPA с друг антиепилептичен медикамент (CBZ, ОХС). При трима пациенти е направена поредна трета терапевтична корекция поради персистиращи пристъпи.

**Таблица 113.** Ефект на първи АЕМ върху пристъпите

Ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
<b>CBZ</b>	<b>2</b>	<b>20%</b>
Трайна ремисия	1	50.0%
Временна ремисия	1	50.0%
<b>VPA</b>	<b>8</b>	<b>80%</b>
Трайна ремисия	2	25.0%
Временна ремисия	3	37.5%
Без ефект	3	37.5%
<b>Общо</b>	<b>10</b>	<b>100%</b>

**Таблица 114.** Ефект на първи АЕМ върху епилептиформената

активност

Ефект върху ЕА в ЕЕГ	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
<b>CBZ</b>	<b>2</b>	<b>20%</b>
Нормализиране на ЕЕГ	1	50.0%
Трайна редукция	1	50.0%
<b>VPA</b>	<b>9</b>	<b>80%</b>
Нормализиране на ЕЕГ	1	12.5%
Трайна редукция	3	37.5%
Без ефект	4	50.0%
<b>Общо</b>	<b>10</b>	<b>1</b>

Ефектът на CBZ е проследен при 3 случая, при един от пациентите медикаментът е спрял поради изява на странични реакции и е заменен с ОХС – отчетен е само временен ефект, което е наложило добавяне на LTG. При едно от децата е постигната трайна ремисия на пристъпите с нормализация на ЕЕГ за периода на наблюдение, а при другото дете – временна ремисия, което е наложило терапевтична корекция.

#### **4.7 Идиопатична фоточувствителна окципитална епилепсия**

Две деца са диагностицирани с ИФОЕ. И в двата случая са описани многократни фотогенно провокирани фокални пристъпи с цветни елементарни зрителни симптоми в съчетание с (В)ГТКП. Началото на епилептичните пристъпи е на 4 год. възраст при единия пациент и на 7 год. възраст – при другия. В ЕЕГ се регистрира фотопароксизмален отговор от генерализирана пароксизмална активност. При едното дете пристъпите се овладяха с VPA, а при другото – с VPA и LEV. При проследяване на пациентите в случая на 4 год. момиче след 3 год. безпристъпен период и нормална ЕЕГ се регистрираха типични роландови пароксизми, без клинична изява на роландови пристъпи до настоящия момент.

#### **4.8 Връзка между различните видове ИФЕ и между ИФЕ и други епилептични синдроми**

При пациент с типични роландови пристъпи са наблюдавани в следствие пристъпи с елементарни зрителни феномени. В други два случая са регистрирани типични абсанси, с последваща изява на роландови пристъпи.

В групата на децата със синдром на Panayiotopoulos са проследени двама пациенти с първоначални автономни пристъпи, с последваща изява в първия случай на пристъпи с водеща зрителна симптоматика и на фокални моторни пристъпи, и на такива с роландова семиология във втория. И при двете деца в ЕЕГ са регистрирани роландови пароксизми.

При два случая на деца със синдром на Gastaut успоредно са наблюдавани типични окципитални, фокални пристъпи и пристъпи с характеристиката на абсанси, съпроводени от генерализирана пароксизмална активност в ЕЕГ.

## Глава пета

### ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото изследване обобщава основните особености в клиничното протичане и терапевтичните подходи при пациенти с идиопатична фокална епилепсия с типично и атипично протичане.

#### 5.1 Роландова епилепсия

Роландовата епилепсия е най-честата идиопатична епилепсия в детска възраст, както и най-честата епилепсия от групата на идиопатичните фокални епилепсии. Отличава се с благоприятно протичане, но е възможна и атипична еволюция.

Генетичният фактор в етиологията на ВЕСТS остава много интересен, тъй като е доказана връзка с мутации в различни гени. В нашето изследване е описана мутация с.1174G>A (p.R333Q) в KCNQ2 гена при дете с роландови пристъпи след бенигни инфантилни конвулсии. За пръв път подобно клинично протичане е описано през 1999 год. от Maïhara и съавт. (188). Авторите проследяват брат и сестра с BFNC с последваща изява на роландова епилепсия, при които доказват nonsense мутация с.967C>T, Q323X в KCNQ2 гена. В последствие мутация в KCNQ2 гена е описана и от други автори (144). Според Ishii и съавт. наличието на KCNQ2 мутация е свързано с по-ранната възраст на изява на ВЕСТS. Това твърдение се базира на наблюденията при техен пациент с de novo хетерозиготна мутация (с.910-2delTTC) в KCNQ2 гена. При момчето се изявява PE на 5 год. възраст след BNC в неонаталния период (152). Подобно на случая на Ishii, нашият пациент е с много по-ранна възраст на изява на роландовите пристъпи (3 г.) в сравнение със средната възраст за изява на роландовата епилепсия (7 г.). Въпреки ранната възраст, която се определя от редица автори като рисков фактор за усложнено протичане, в наблюдавания случай пристъпите са овладени лесно след започване на терапията и епилепсията има добър ход.

Наблюденията по отношение на демографските характеристики на пациентите с типична ВЕСТS са идентични с резултатите на други автори (278): средната възраст на начало на пристъпите е 7 г., като преобладава мъжкият пол. Изследваните пациенти показват характерното за болестта клинично протичане:

1) Доминират редки пристъпи - най-голям процент от наблюдаваните деца (56,3%) имат между 2 и 6 пристъпа, а 11,6% - само един пристъп. Трябва да се има предвид, обаче, че не малък процент от децата с ВЕСТS, включително и от изследвания контингент, имат голям брой пристъпи, понякога ежедневни (в изследваната кохорта

20,9% са с над 6 пристъпа, а 11,2% - с многобройни пристъпи), което означава вероятност за усложнено протичане. Проведеният статистически анализ показва, че децата с голям брой пристъпи (над 6), вкл. и тези с многобройни пристъпи са в по-голям риск от атипичен ход на епилепсията ( $p=0,0000$ ) и с по-голям риск от терапевтично неповлияване, вкл. и терапевтична резистентност ( $p=0,0000$ ).

2) Пациентите са с предимно нощни пристъпи – при 66,4% от нашите деца са отчетени единствено нощни пристъпи, а при 10,8% - пристъпи само в будно състояние.

3) Характерните роландови пристъпи са наблюдавани при 2/3 от децата, а ВГТКП – също при около 2/3 от тях.

Независимо че децата с атипична ВЕСТS имат първоначална изява на пристъпи, идентични с тези при типичната роландова епилепсия (при около 95% от изследваните пациенти), клиничното протичане се отличава с някои особености. По-голям процент от децата имат (В)ГТКП (82%) в сравнение с типичната роландова епилепсия (69%) като разликата достига статистическа значимост ( $p=0,0427$ ). Децата в тази група са с по-ранна изява на епилептичните пристъпи (средна възраст на начало 5 г.) в сравнение с типичната ВЕСТS (7 г.). Проведеният от нас анализ показва, че децата с начало на епилептичните пристъпи под 5 годишна възраст имат статистически значима по-голяма вероятност за атипична еволюция на епилептичния синдром ( $p=0,0000$ ), както и по-голям риск за липса на пълен терапевтичен ефект от първия използван АЕМ ( $p=0,0016$ ), вкл. и по-голям риск за терапевтична резистентност ( $p=0,0039$ ). Подобни са наблюденията и на други автори, които определят ранната възраст като рисков фактор за атипична еволюция (254), както и като прогностичен фактор за терапевтична резистентност (150,171,254,309). В изследване на Hahn и съавт. повечето от децата с атипична еволюция са на възраст от 2 до 6 г. към момента на изява на първите епилептични пристъпи (143). В изследване на Fejerman и съавт. възрастта на начало на епилепсията е под 4 г. при 25 от 39 изследвани деца (106). Според Loiseau и Duche по-ранната възраст (особено под 4 г.) налага преценка за по-ранно започване на терапия (184). Тези резултати не се потвърждават от Callenbach и съавт., според които възрастта на начало на пристъпите и наличието на многобройни пристъпи не са важни прогностични фактори за хода и изхода от заболяването (44).

Проведеният от нас сравнителен анализ показва, че атипичните белези на клиничното протичане се срещат в много по-голям процент от децата с атипична ВЕСТS: 1) пристъпи в будно състояние са налице при 50% в сравнение с около 30% от децата с типична ВЕСТS; 2) постиктална пареза се наблюдава при 33% от пациентите с

атипична спрямо 10% от тези с типична BECTS. Статистическият анализ на хода на епилепсията показва, че наличието на дневни пристъпи ( $p=0,0129$ ) и на постиктална пареза ( $p=0,0000$ ), е свързано с по-голям риск за атипична еволюция. Атипичните клинични белези са дефинирани от Wirrell и съвт., описани са при 50% от техните пациенти и независимо от липсата на по-голяма честота на пристъпите в групата с атипични белези, те се дефинират от авторите като фактор, определящ нуждата от медикаментозно лечение (298). В настоящото изследване факторът наличие на дневни пристъпи е свързан с по-голям риск от липса на пълен терапевтичен ефект от първия използван АЕМ ( $p=0,0071$ ) и с по-голям риск от терапевтична резистентност ( $p=0,0032$ ). Такава зависимост не е установена за фактора постиктална пареза.

Електричен статус по време на бавновълнов сън е регистриран при 14,8% от нашите деца с BECTS. Този процент е по-голям от установените 4,6% от Tovia и съвт. (278) и значително по-висок от честотата на ESES (0,5%) при всички детски епилепсии (288). Изявата на ESES е белег за усложнено протичане и е от голямо значение за развитието на когнитивен дефицит, като възрастта на изява, продължителността и тежестта на ESES оказват най-голямо влияние (171,258). Получените от нас резултати подкрепят данните от други изследвания, според които роландовата епилепсия не винаги има абсолютно доброкачествен ход по отношение на когнитивните функции (197,233,278,289). Когнитивен дефицит или поведенчески промени са регистрирани при 47% от изследваните от нас деца с атипична BECTS.

Широко обсъждан е въпросът за необходимостта от медикаментозно лечение при BECTS, тъй като роландовата епилепсия не е свързана със структурна лезия, пристъпите са обикновено нощни и не повлияват социалния живот на пациента, а през пубертета настъпва ремисия, независимо от клинично протичане (261). Решението се взема при отчитане на естествения ход на заболяването, ефикасността и риска от терапията, както и желанието на родителите (261). Фактори в полза на провеждане на медикаментозно лечение са: кратък период между първите три пристъпа; по-ранна възраст на начало на пристъпите; наличие на чести пристъпи, на ГТКП и на дневни пристъпи (40,193). През последните 20 години нараства броят на публикациите за когнитивен дефицит при пациенти с BECTS, като според някои автори нарушенията, наблюдавани по време на активната фаза на епилепсията, могат да персистират и след нейната ремисия (104,171,254). Поради това когнитивният дефицит и, разбира се, атипичният ход на епилепсията с изява на ESES, атипични абсанси, миоклонични и атонични пристъпи са индикация за задължително лечение.

Най-използвани медикаменти на първи избор при ВЕСТС са СВЗ (18,241,278), VPA (98,190,232) и LEV (291). В проведеното от нас изследване VPA е приложен като първи медикамент при 75% от пациентите с типична ВЕСТС, като при около 80% (152/192) от тях е постигнат първоначален положителен ефект, който се е задържал трайно при около 50% (97/192). Резултатите са подобни на тези от проучване, в което ремисия или редукция на фокалните пристъпи е наблюдавана при 70% от децата (232). Въпреки че VPA и СВЗ са най-често използваните медикаменти на първи избор, проведеният от нас анализ на ефективността на VPA и СВЗ показва, че е налице статистически значима разлика между влиянието на двата медикамента, както по отношение на първоначалното повлияване на епилептичните пристъпи ( $t_{em}=2,4642>t_{кр}$ ), така и по отношение на дългосрочните ефекти ( $t_{em}=2,2480>t_{кр}$ ) като и в двата случая VPA е показал превъзходство. Такава разлика не откриваме между VPA и ОХС. Подобен анализ проведохме и по отношение на медикаментите, използвани най-често като медикаменти от втори или трети ред. Установихме статистически по-голяма ефективност при използването на LEV спрямо LTG ( $t_{em}=2,3097>t_{кр}$ ) и CZP ( $t_{em}=2,0934>t_{кр}$ ) по отношение на първоначалната ремисия или редукция на пристъпите, но не и по отношение на постигането на трайна ремисия.

Въпреки първоначалния положителен ефект на СВЗ като медикамент на първи избор (при около 2/3 от нашите пациенти), установихме, подобно на предходни проучвания (9,131,137), че е необходимо отчитане на възможността за агравация на пристъпите и ЕЕГ абнормностите – наблюдавани при 2 от проследените пациенти. Според Caraballo и съавт. (48) наличието на двустранно синхронни разряди от комплекси острие-бавна вълна е рисков фактор за възникване на парадоксална реакция, а според Guerrini и съавт. (137) рискови фактори са наличието на епилептичен негативен миоклонус и регистрирането в ЕЕГ на комплекси, а не само на остри вълни в центро-темпоралната област. Подобни случаи са описани и при използването на ОХС (132). Влошаване в ЕЕГ е наблюдавано при 4 от проследените в проучването деца, лекувани с ОХС.

Изследваните деца с атипична ВЕСТС показаха значителна терапевтична резистентност. Получените от нас резултати не подкрепят наблюденията от предходни публикации за благоприятния ефект на VPA (151,308). Само при трима от изследваните пациенти медикаментът е довел до трайна ремисия като отчетохме предимно временен ефект при 65% от тях. Ефект от конвенционалните антиепилептични медикаменти наблюдавахме при използването на ESM (трайна ремисия при 33% и временен ефект

при 53% от нашите деца) и на CZP (трайна ремисия при 12% и временен ефект при 52% от пациентите). Тези резултати са подобни на съобщаваните от други автори (182,308). С използването на ESM постигнахме статистически значими по-добри първоначални резултати спрямо LTG ( $t_{em}=3,5129>t_{кр}$ ), STM ( $t_{em}=2,6726>t_{кр}$ ) и LEV ( $t_{em}=2,0203>t_{кр}$ ), но по отношение на постигането на траен резултат ESM превъзхожда само LTG ( $t_{em}=2,4460>t_{кр}$ ). Медикаментите STM и CLB се препоръчват при липса на ефект от VPA (121,131,182,288), но те са използвани при малко от изследваните пациенти, тъй като не са регистрирани и налични в България. Поради това не могат да се направят категорични заключения за техния ефект, независимо от добрия терапевтичен отговор при около 1/2 от нашите случаи. Сред новите антиепилептични медикаменти с най-добра ефективност изпъква LEV – при 67% от лекуваните от нас деца той доведе до първоначална ремисия на пристъпите, но с последващ рецидив при около 1/2 от тях. Тези резултати подкрепят данните от предходни изследвания (24,171,288) и показват, че LEV следва да е медикамент на избор в случаите на атипична BECTS, особено при изява на ESES.

Подобно на други публикации (241), при около 40% от наблюдаваните пациенти, лекувани с CBZ или OXC, отчетохме влошаване със зачестяване на пристъпите и/или нарастване на EEG абнормностите. Поради това в случаите на атипичен ход на епилепсията с регистриране на ESES или с изява на атипични абсанси, миоклонични или атонични пристъпи е необходимо тези медикаменти да се заменят с други (131,182,288). Агравация на пристъпите и/или EEG находката са отчетени при около 30% от изследваните от нас пациенти, лекувани с LTG, като такива случаи на влошаване със зачестяване на пристъпите или появата на епилептичен негативен миоклонус са описани и от други автори (1,9,125). Въпреки първоначалното повлияване на пристъпите при около 50%, ефектът на LTG е предимно временен, а трайна ремисия е постигната само при 2 деца. LEV ( $t_{em}=2,5161>t_{кр}$ ), ESM ( $t_{em}=3,5129>t_{кр}$ ) и CS ( $t_{em}=3,4668>t_{кр}$ ) показаха много по-голяма ефективност спрямо LTG по отношение на първоначално повлияване на пристъпната честота, а STM ( $t_{em}=2,4460>t_{кр}$ ), ESM ( $t_{em}=2,2172>t_{кр}$ ) и LEV ( $t_{em}=2,1523>t_{кр}$ ) - и при постигането на трайна ремисия на пристъпите.

Най-добър терапевтичен ефект, в съответствие с литературните данни до момента (43,171,182,211,241,262), наблюдавахме при провеждане на кортикостероидни курсове – първоначална ремисия при 83% от децата, с последващ рецидив, обаче, при 3/4 от тях. Статистическият анализ показва превъзходството на CS спрямо LTG

( $t_{em}=3,4668>t_{кр}$ ), STM ( $t_{em}=2,2070>t_{кр}$ ), CZP ( $t_{em}=2,1093>t_{кр}$ ), но само по отношение на първоначалния терапевтичен ефект. Проведеното изследване потвърждава, че приложението на кортикостероиди следва да е с достатъчна продължителност, тъй като преждевременното прекратяване на терапията е рисков фактор за рецидив.

С цел търсене на фактори, показващи по-висок риск за атипичен ход, в проведеното изследване са сравнени краткосрочните и дългосрочни ефекти от АЕМ при деца с типична ВЕСТС и при тези с атипичен ход, като за втората група са използвани данните от антиепилептичното лечение само до момента на атипична еволюция. Получените резултати показаха, че с използването на VPA, LEV, OXC, LTG и CZP не се постига трайна ремисия на пристъпите при пациенти с атипичен ход, поради което този факт може да се използва при подбор на децата в риск от усложнено протичане. По отношение на първоначалното повлияване на пристъпната честота отчетохме статистически значима разлика при използването на OXC ( $t_{em}=2,4581>t_{кр}$ ) и LTG ( $t_{em}=2,3333>t_{кр}$ ), което също трябва да се има предвид при проследяване на пациентите. CBZ не е включен в статистическото изследване, тъй като е използван при много малко болни с атипична ВЕСТС, но и при тези случаи предимно не е отчетен ефект, а дори влошаване при голяма част от децата.

## **5.2 Когнитивни функции при деца с роландова епилепсия**

При деца с ВЕСТС са проведени редица изследвания по време на активната фаза на епилепсията с проследяване на резултатите в динамика, като фокус е поставен върху интелекта, специфичните когнитивни функции (вербални и невербални умения, памет, внимание), поведението и обучителните способности (83,116,122,161,207). Описани са разнообразни когнитивни нарушения (зрително-моторна координация, езекутивни функции, паметови процеси, езикови функции), както и поведенчески отклонения, без да се посочва единен и характерен дефицит.

В проведеното от нас изследване на деца с роландова епилепсия, подобно на наблюденията на други автори (122,207), са регистрирани паметови нарушения, засягащи както възможностите за непосредствено, така и за отсрочено припомняне. Не е установена статистически значима разлика между средните стойности на фиксация ( $t_{em}=0,62<t_{кр}$ ) и репродукция ( $t_{em}=0,04<t_{кр}$ ) при децата с типично и тези с атипично протичане на епилепсията. При 28,5% от децата с атипична ВЕСТС, обаче, нарушението на фиксацията е умерено, докато паметов дефицит в такава степен не е регистриран при типична роландова епилепсия. Статистически значима разлика не отчетохме и между групите на децата с типично и атипично протичане и здравите

контроли по отношение на средните стойности на фиксация и репродукция ( $t_{em} < t_{кр}$ ). Това може да се обясни с големите стойности на дисперсията и не противоречи на получените резултати за по-голям процент деца с паметов дефицит в групата на пациентите с типична и атипична ВЕСТС.

Всички изследвани от нас пациенти са с общо интелектуално функциониране в рамките на нормата за възрастта. Пациентите с типична ( $t_{em}=2,62 > t_{кр}$ ) и атипична роландова ( $t_{em}=2,65 > t_{кр}$ ) епилепсия, обаче, имат по-ниски стойности на IQ в сравнение със здравите контроли, като тази разлика е статистически значима. Въпреки че няма статистически значима разлика между средните стойности на IQ на пациентите с типична и атипична ВЕСТС ( $t_{em}=1,45 < t_{кр}$ ), много повече деца с атипично протичане (почти 2/3 от децата) имат граничен интелект и нисък IQ вариант на нормата. Резултатите са сходни с тези на други автори, които отчитат IQ в границите на нормата (116,207,265), но в някои случаи по-нисък от този на здрави контроли (25,302).

В проведеното от нас изследване е установен дефицит на вниманието, особено в случаите на атипично протичане с изява на ESES (7 от 10 случая). В литературата са описани поведенчески отклонения като хиперактивност, дефицит на вниманието, агресивност, опозиционно поведение и отклонения в социалните взаимоотношения (161) при децата с роландова епилепсия. Някои автори откриват значими нарушения в отделни аспекти на вниманието (импулсивност, фокусирано внимание, селективно внимание, разпределено внимание), докато според други няма статистически значими разлики между ВЕСТС и здрави деца (63).

Противоречиви са резултатите относно факторите, които повлияват когнитивните функции (възраст на начало на пристъпите; честота, тежест и вид на пристъпите; продължителност на активния период на епилепсията; прилагано антиепилептично лечение; честота и топографско разпространение на епилептичните разряди в ЕЕГ; наличие на атипични гърчови и ЕЕГ характеристики) (197).

Получените от нас резултати показват, че ранното начало на епилептичните пристъпи оказва влияние върху стойностите на IQ ( $p=0,041$ ), но не и върху резултатите от тестовете за внимание ( $p=0,243$ ), краткосрочна ( $p=0,288$ ) и дългосрочна вербална памет ( $p=0,123$ ). Възрастта на изява на пристъпите е отчетена от редица автори като фактор, оказващ влияние върху когнитивните функции (83,116,186,233,265). Други не посочват такава зависимост, както и корелация с продължителността на активната епилепсия (276). Все пак, обаче, по-кратката продължителност на епилепсията е свързана с по-добро представяне на тестовете за четене и спелуване (83,198).

В настоящото проучване не е открита връзка между честотата на епилептичните пристъпи, от една страна, и стойностите на IQ ( $p=0,221$ ) и резултатите на тестовете за внимание ( $p=0,305$ ) и паметови възможности ( $p=0,271$ ), от друга. И според други автори факторът честота на пристъпите не е определящ за резултатите от различни психологични тестове (116,129).

В нашето изследване е установена статистически значима зависимост между стойностите на IQ ( $p=0,022$ ) и резултатите от теста за внимание ( $p=0,007$ ), от една страна, и наличието на ESES, от друга. Това наблюдение е в подкрепа на изтъкваната от някои автори основна роля за когнитивните нарушения, вкл. езиков дефицит, на честотата на епилептиформните EEG разряди (83,207,233). Други резултати, обаче, не подкрепят тази връзка (116,197,265,276,302). Massa и съавт. проучват подробно честотата на роландовите разряди в будност и сън при типични и атипични случаи, като изтъкват, че честотата на острията в будност и по време на сън не е достатъчна, за да се предвиди усложнено протичане (205). В литературата се разглежда зависимостта на поведенческите и когнитивни отклонения и от други EEG характеристики: 1) наличие на интермитентен бавновълнов фокус със същата локализация; 2) голяма честота на фокалните промени през първия час на съня; 3) наличие на мултифокални двустранни, асинхронни разряди (129). Наличието на интермитентна бавновълнова абнормност отразява повишена кортикална инхибиция, която временно може да повлияе когнитивните функции (269). Редица изследвания търсят корелация между топографията на фокуса и вида на невро-психологичния дефицит, като се установяват нарушения в зрително-пространствената памет и вниманието при десностранно огнище, а езиков дефицит - при левостранно огнище (198,269,302). Някои, обаче, не отчитат зависимост между страната на епилептичната активност и когнитивния профил, а други, въпреки че описват езикови нарушения при деца с роландова епилепсия, не откриват корелация със страната на огнището или с наличието на двустранни промени (302). Подобни са резултатите и на по-нови проучвания (129,197,207,276).

### **5.3 Електричен статус по време на бавновълновия сън**

Настоящото изследване обобщава особеностите в клиничното протичане и терапевтичните подходи при пациенти с идиопатичен електричен статус при Роландова епилепсия и симптоматичен ESES. В идиопатичната група са включени само пациенти с роландова епилепсия, въпреки че подобни случаи с атипичен ход са описани в литературата (105), а усложнено протичане е наблюдавано и при три от изследваните

деца със синдром на Panayiotopoulos. Симптоматичните случаи са около 30% от изследваните пациенти. Такива случаи на епилепсия с ESES дължаща се на пре- или перинатални увреждания, кортикални малформации, съдови или възпалителни заболявания са добре известни и описани в литературата (41,94,141,171,182,285).

Получените от нас резултати за епидемиологичните характеристики и клиничното протичане на епилепсията при идиопатичните случаи, потвърждават основните особености в хода на идиопатичния ESES (105,182,259):

1) Средната възраст на регистриране на ESES е 7 г., а средният период между началото на епилептичните пристъпи и манифестацията на ESES е 2 г. Само при два наши случая ESES е регистриран към момента на изява на епилепсията.

2) Клиничният ход на ESES показва типичното двуфазово протичане (41) – регистрирането на ESES е съпроводено от значително зачестяване на съществуващите до този момент пристъпи при 2/3 от нашите пациенти, от появата на нов тип пристъпи (атипични абсанси, атонични, миоклонични и миоклонично-астатични пристъпи) при 37% от децата, от когнитивен регрес или поведенчески промени при половината болни. Острата фаза е последвана от фаза на ремисия, характеризираща се с клинично подобрене с ремисия на пристъпите при всички дълго проследявани пациенти. Същата тенденцията към нормализация е в сила и за ЕЕГ, а описаните дълго проследявани пациенти с ESES са на възраст, при която се очаква ремисия на електричния статус.

3) Наблюдавахме двигателен дефицит при около 23% от идиопатичните случаи, предимно под формата на атаксия или иктогенна пареза. Такива случаи отчетохме и при симптоматичната група, въпреки че при тези деца неврологичната оценка е много по-трудна, предвид предшестващия двигателен дефицит. Подобни са и наблюденията на други автори, според които персистирането на епилептиформената активност в ЕЕГ може да доведе до изявата на атаксия, диспраксия, дистония или фокален моторен дефицит (171,182,285). Vegiotti и съавт. описват дете с двигателен дефицит, засягащ ръката, който се определя от авторите като „моторно negliжиране”, тоест двигателно нарушение, което не е резултат на паретични, сетивни или гнозисни увреди (287). Такава „лезия” според авторите е функционална и е причинена от персистиращ едностранен ESES. Kramer и съавт. описват оромоторен дефицит и засягане на фината моторика при 1/5 от техните пациенти (171).

4) Наблюдаваният невро-когнитивен дефицит при изследваните от нас деца включва широк кръг от когнитивни и/или поведенчески проблеми: хиперактивност и дефицит на вниманието, агресивно или импулсивно поведение, речеви дефицит,

нарушение на паметта, водещи до обучителни затруднения, емоционална лабилност и нарушение във възможностите за социално общуване. Не всички пациенти, обаче, са изследвани целенасочено преди, по време на изявата на ESES и в динамика, поради което полученият процент на когнитивен дефицит и/или поведенчески проблеми е приблизителен и не винаги е базиран на провеждането на психологично изследване. При някои пациенти оценката допълнително беше затруднена поради наличието на предхождащ когнитивен дефицит, особено при симптоматичните случаи.

В проведеното изследване симптоматичните пациенти показаха по-ранна възраст на изява на епилептичния синдром спрямо идиопатичните пациенти (2 г. 8мес.), но подобна средна възраст на регистриране на ESES. Към момента на регистриране на ESES при симптоматичните пациенти се отчете подобна клинична картина, с изключение на по-високия процент на допълнителен двигателен дефицит (55%).

Повечето от нашите деца с идиопатичен ESES имат същите първоначални пристъпи като децата с типична роландова епилепсия (105). При сравняване, обаче, на клиничния ход на епилепсията с този на типичната BECTS, са установени следните особености: 1) пристъпите започват на много по-ранна средна възраст (5 г.) отколкото при типичните роландови случаи (7 г.), половината от пациентите са на възраст до 5 г. към момента на регистриране на първите епилептични пристъпи, за разлика от типичните BECTS случаи, от които само 1/4 са с толкова ранни пристъпи; 2) първоначалните фокални и (В)ГТКП са повече от 6 при 84% от пациентите и многобройни – при 55% от тях, докато при типичната роландова епилепсия 32% от децата имат над 6 пристъпа и само 11% са с многобройни пристъпи; 3) атипичните белези се наблюдават по-често – постиктална пареза на Todd е регистрирана при 35% в сравнение със само 10% от случаите на типична BECTS, а дневни пристъпи са описани при 45% в сравнение с 34% от децата с типичната BECTS. Ранната възраст на начало на епилептичните пристъпи ( $p=0,0002$ ), наличието на многобройни пристъпи ( $p=0,0000$ ) и на пристъпи с постиктална пареза ( $p=0,0000$ ) са рискови фактори за атипична еволюция с изявата на ESES като нашите данни потвърждават наблюденията на други автори (106,254).

Въпреки че при 1/3 от идиопатичните случаи е постигнат добър контрол с пълна ремисия на ESES, при останалите 2/3 от нашите пациенти е налице значителна терапевтична резистентност, наблюдавана също от редица автори (151,171,179,283,285,297).

Независимо че още няма големи проспективни проучвания, проведеното от нас изследване потвърждава наблюденията на други автори за благоприятния ефект на CS (43,171,182,211,262,288). С прилагането на CS е постигната първоначална ремисия на ESES при 81% от пациентите ни (17/21). Ефектът, обаче, е преходен за 76% от тях (13/17) като рецидив на ESES е отчетен 2 до 10 мес. след първоначалната ремисия. Подобни са и резултатите по отношение на ефекта върху пристъпите - първоначално при 91% от децата (19/21) е постигната ремисия, но ефектът е преходен с рецидив след няколко месеца при 73% от тях (14/19). Получените резултати, отнасящи се до краткосрочната ефективност на CS, показват по-голяма ефективност на медикамента спрямо резултатите на Kramer и съвт., но подобно на тях, също отчетохме висока честота на рецидивите. Този факт се определя от Kramer като фактор против необходимостта от дългосрочна терапия (171,288). За разлика от тези резултати, в друго изследване на 44 пациенти, лекувани със стероиди за 21 месеца, е наблюдавано подобрене при 77% от пациентите с нормализация на ЕЕГ при 50% от тях, като дългосрочни положителни резултати са отчетени при по-голям процент от децата (45%) (43). Подобно на резултатите на тези автори в проведеното от нас изследване е отчетен добър ефект и при двете деца, лекувани продължително (6-12 мес.) с кортикостероиди. И при двамата пациенти е отчетена трайна за периода на наблюдение ремисия на ESES и въпреки че в края на курса, при ниски дози на медикамента, е регистриран рецидив на пристъпите, и в двата случая пристъпите са с много по-ниска честота от първоначалната. За разлика от тези резултати, Liukkonen и съвт. не описват подобрене с кортикостероидната терапия, въпреки че тя е започната в първата година след регистрирането на ESES (179).

При започването на кортикостероидна терапия авторите наблягат на необходимостта от продължително лечение, без предварително спиране, поради високия риск от рецидиви (43). В случай на рецидив те препоръчват възстановяване на кортикостероидната терапия в същите или в по-високи дози, ако рецидивът е по време на самия стероиден курс. Според други автори продължителността на периодите с ESES преди започване на лечението и IQ на пациентите влияят върху отговора от стероидната терапия, докато възрастта на пациента, МРТ находката и броят на използваните преди това медикаменти нямат влияние (43). Изявата на странични реакции (значително напълняване, задръжка в растежа, развитие на остеопороза и свързаните с нея фрактури, и др.) трябва да се вземат под внимание, особено при дълго лекуваните пациенти (16,262,283,288). В настоящото изследване развитието на

остеопороза, довела до фрактура, при един от наблюдаваните пациенти е причината за спиране на провежданата кортикостероидна терапия. В друг наш случай е наблюдавано развитие на остър дисеминиран енцефаломиелит скоро след кортикостероиден курс. Като се отчитат рисковете от дълъг CS курс, са предложени алтернативни подходи – пулс терапия с CS в кратки курсове, продължаващи 3-5 дни, повтарящи се всеки месец при наличие на благоприятно повлияване (41).

В проведеното от нас изследване CS са въведени „самостоятелно” (първа група) или паралелно с друг АЕМ (втора група). Отчетени са подобни резултати при първоначалното повлияване на пристъпната честота (при 91% (19/21) от случаите от първата група и при 92% (24/26) - от втората група), но по-добра първоначална ефективност върху ЕЕГ при самостоятелно въвеждане на CS (при 81% (17/21) от децата от първата група в сравнение с 65% (17/26) от втората група, като тази разлика не е статистически значима -  $t_{em}=1.1784 < t_{кр}=2.0141$ ). Приблизително еднакъв е процентът на пациентите с постигната трайна ремисия на пристъпите в двете групи (26% (5/19) от случаите от първата група и 29% (7/24) – от втората група), но по-голям процент трайна ремисия на ESES е постигнат при „комбинирано въвеждане на кортикостероидите с друг АЕМ” (47% (8/17) от случаите от втората група в сравнение с 24% (4/17) от децата от първата група). Този факт, обаче, не може самостоятелно да оправдае едновременното въвеждане на няколко АЕМ и винаги подходът трябва да е индивидуален като се взема предвид по-голямата вероятност за изява на странични реакции в тези случаи.

В проведеното изследване е отчетен добър ефект при използването на LEV, ESM, CZP и STM, подобно на предходни изследвания (107,131,151,182,243,288, 297,308).

От новите антиепилептични лекарства най-добри са резултатите, постигнати с LEV (16,24,46,68). Резултатите от настоящото изследване по отношение на първоначалното повлияване на ESES са подобни на тези на Аебу и съавт. (16) – при половината от нашите пациенти е постигната първоначална ремисия на ESES, но само при 30% от наблюдаваните случаи е отчетен рецидив. Wang и съавт. наблюдават клинично подобрене при 5 от 6 пациенти с ESES, лекувани с LEV (297). Въпреки това след 4 - 5 мес. те наблюдават нов рецидив с когнитивен регрес и поява на атипични абсанси при 1/3 от децата. Според авторите, въпреки че LEV е ефективен, трябва да се има предвид и вероятността за изявата на някои странични реакции, особено тези, засягащи поведението и емоциите, по-често наблюдавани при деца с предшествващи

невро-психиатрични проблеми. Поведенчески проблеми с или без дефицит на вниманието, следствие на терапия с LEV, са наблюдавани при няколко наши пациенти като само при едно дете са довели до спиране на лечението.

В настоящото изследване, подобно на други автори (107,131,300), също са отчетени добри резултати при използване на STM – първоначална ремисия на ESES при половината пациенти, която, обаче, е била преходна в почти всички случаи. STM за пръв път е използван при 5 г. дете с ESES като след един месец лечение авторите отчитат пълно нормализиране на ЕЕГ и значително подобрене в поведението (300). Поради това те препоръчват STM преди въвеждане на кортикостероиди. Fejerman и съавт. отчитат по-добри резултати – подобрене при 19 от 28 деца със симптоматична и при 21 от 25 деца с идиопатична епилепсия (107). Според Gross-Selbeck комбинацията от STM и CLB е ефективна (131). Въпреки тези резултати STM може да има негативно влияние върху поведението. Wirrell описва паметов дефицит, дефицит на вниманието и нарушение в способностите за четене и смятане след използване на STM (301).

Бензодиазепините също трябва да се имат предвид при лечението на ESES (86,151,162,171,182,215,283,288,285,307,308). Подобно на други наблюдения (308), в настоящото изследване е отчетен позитивен ефект върху ESES при почти 2/3 от лекуваните с CZP пациенти, въпреки че при 45% от първоначално повлиялите се ефектът е преходен. За разлика от предишни съобщения за добрия отговор при използването на CLB (131,171,285), в настоящото изследване е отчетена само преходна ремисия при 2 случая. Броят на пациентите, при които е използван медикаментът, обаче, е твърде малък, за да могат да се направят сигурни заключения. Inutsuka и съавт. отчитат положителни резултати при 50% от техните пациенти след кратко едноседмично лечение с диазепам (151). Тъй като постигнатият ефект е бързо преходен, авторите го препоръчват след всеки един рецидив. Yan Liu наблюдават добро повлияване при почти всички пациенти, лекувани с орални или интравенозни бензодиазепини, особено ако лечението се започне през първите 2 год. след началото на пристъпите (307). Kramer не потвърждава наблюденията за положителен ефект при използването на диазепам, тъй като само при 3 от 8 деца е отчетен първоначален добър ефект, последван от рецидив при всички случаи (171). Разочароващи са постигнатите резултати с бензодиазепини и в изследването на Liukkonen и съавт. (179).

При сравняване на ефекта от лечението с различните АЕМ не откриваме статистически значима разлика по отношение на първоначалното повлияване на пристъпите и на постигането на трайна ремисия, освен наличието на превъзходство на

ESM спрямо STM ( $t_{em}=2,3314>t_{кр}$ ) по отношение на първоначалния положителен ефект. Въпреки това най-добри първоначални резултати са постигнати с използването на CS и ESM, а най-добри дългосрочни резултати - при използването на ESM, STM и LEV. При сравняване на ефекта на АЕМ върху ESES не откриваме статистически значима разлика при краткосрочното и дългосрочно повлияване на EEG находката, освен по-изразеният първоначален ефект на CS спрямо LEV ( $t_{em}=2,0891>t_{кр}$ ). Медикаментите, при прилагане на които е отчетено най-добро първоначално повлияване на ESES, са CS и ESM, а най-добър траен ефект е постигнат с LEV, ESM и CZP.

Въпреки че има единични съобщения за добър отговор при използването на фенитоин и за липсата на агравация при използването на CBZ (131,182), е прието, че тези медикаменти не бива да се използват в случаите на усложнено протичане с ESES (106,131,285). При използването на LTG също е възможно влошаване с агравация на пристъпите и EEG (106). Получените при настоящото изследване резултати подкрепят тези наблюдения.

Разочароващи са резултатите, които отчетохме при медикаментозното лечение в симптоматичната група с ESES. Трайна ремисия наблюдавахме само при един пациент след въвеждане на LEV и кортикостероиди. В настоящото изследване ефектът върху ESES е основно бързопреходен и е отчетен при лечение с LEV, ESM, CZP и CS. Добрите резултати на епилептичната хирургия при трима наши пациенти подкрепят ролята ѝ при лечението на определени симптоматични случаи с добре дефинирани лезии (231).

Етиологията оказва голямо влияние върху терапевтичните резултати и изхода от заболяването. При сравняване на ефекта от лечението на различни АЕМ върху EEG находката не отчетохме статистически значима разлика по отношение на първоначалното повлияване на ESES. При нито един пациент от симптоматичната ни група, обаче, не е постигната трайна ремисия с използването на LEV, CZP, CS, STM и ESM като разликата в дългосрочната ефективност достига статистическа значимост само при използване на LEV ( $t_{em}=2,7596>t_{кр}$ ). При сравняване на ефектите от АЕМ върху пристъпната честота, не отчетохме статистическа разлика по отношение на първоначалните ефекти, но при значително по-малък процент от симптоматичните ни случаи се наблюдава трайна ремисия на пристъпите при използването на LEV (13% спрямо 40% трайна ремисия при идиопатичните случаи), ESM (0% спрямо 45% трайна ремисия при идиопатичните случаи) и CS (8% спрямо 24% трайна ремисия при идиопатичните случаи), независимо че тази разлика не е статистически значима. В края

на настоящото изследване само 25% (5/20) от симптоматичните случаи са без пристъпи и само едно дете е с нормална ЕЕГ след хирургично лечение. Почти всички пациенти са с персистиращ или рецидивиращ ход на SESES (19/20), в сравнение със само 67% (30/45) от идиопатичните случаи.

#### **5.4 Синдром на Panayiotopoulos**

Синдромът на Panayiotopoulos е вторият по честота епилептичен синдром от групата на идиопатичните фокални епилепсии. Той се отличава с характерни епидемиологични особености и клинична манифестация, които са описани в литературата (56,109,165,174,219,264) и се потвърждават с проведеното от нас изследване:

1) Средната възраст на начало на епилептичните пристъпи е 4 г., значително по-ранна в сравнение с роландовата епилепсия (7 г.). В настоящото изследване преобладава засягането на женския пол (65% от изследваните деца) за разлика от роландовата епилепсия, факт, отчетен и от други автори (174,264).

2) Пристъпите настъпват по-често по време на сън - при около 2/3 от изследваните пациенти. При голяма част от болните (50% от изследваните деца) са налице пристъпи с продължителност над 5 мин., като при 23% от тях пристъпите са с характеристиката на епилептичен статус с продължителност над 30 мин. Подобни са резултатите на Caraballo и съвт., които описват преобладаващи нощни пристъпи и парциален епилептичен статус при 1/3 от пациентите си (56). Въпреки голямата продължителност на пристъпите при всички пациенти се отчита напълно възстановяване без остатъчен дефицит, вкл. и при проследените случаи. Това прави синдромът уникален с голямата честота на епилептичните статуси, които не са съпроводени с развитието на неврологичен дефицит (112,174). В настоящото изследване се установи, че наличието на продължителни пристъпи не е свързано и с риск от по-голям брой пристъпи ( $p=0,7233>\alpha$ ), което потвърждава наблюденията на Specchio и съвт. (264).

3) Автономната симптоматика е най-честата иктална изява. Водещ симптом в клиничното протичане при изследваните деца е гаденето, съпроводено или не с повръщане (при 95% от изследваните деца). Другите автономни симптоми като бледост, световъртеж, корема болка, изпускане на тазови резервоари, слюноотделяне и др. също са налице, но в много по-малка честота. Слюноотделянето и говорните нарушения са редки симптоми и показват припокриване с ролановите пристъпи. Зрителна симптоматика е отчетена при 10% от нашите деца като някои автори поставят

пациентите с подобна симптоматика в група с припокриваща се клинична картина между синдрома на Panayiotopoulos и синдрома на Gastaut (109,165). Изявата на зрителна симптоматика не е отчетена в първоначалните описания на синдрома (216), но в последствие е наблюдавана от редица автори (109,165,174). Епилептичният нистагъм е рядка иктална изява (174), отчетена при двама от нашите пациенти. От неавтономните симптоми най-честа е девиацията на погледа с или без девиация на главата (при 50% от наблюдаваните случаи), факт отчетен и от други автори (56,174).

4) Прогнозата по отношение на хода на епилепсията е добра, най-голям процент от нашите болни (65% от изследваните деца) имат между 2 и 6 пристъпа, 7,5% са само с един пристъп. Трябва да се има предвид обаче, че една част (17,5%) от децата могат да имат многократни пристъпи или ходът на епилепсията да се усложни с изявата на ESES, когнитивен регрес и/или изява на атипични абсанси, миоклонични и атонични пристъпи (56,253). Такъв атипичен ход е наблюдаван при трима от изследваните пациенти като изявата на ESES е съпроводена с поведенчески проблеми и в трите случая. В изследване на Caraballo и съавт. атипична еволюция е описана при 5 деца (56).

Въпреки че ЕЕГ е основната диагностична процедура, трябва да се има предвид, че синдромът на Panayiotopoulos не е еквивалентен на „окципитална епилепсия“ (174). В оригиналното изследване на Panayiotopoulos окципитални острия са описани при 57% от изследваните пациенти, а при другите са регистрирани екстраокципитални острия, генерализирана пароксизмална активност или нормална ЕЕГ (216). В проведеното изследване ЕЕГ показва голямо разнообразие по отношение на локализацията на епилептиформената активност (109) – при 57,5% от изследваните пациенти първоначално е регистрирана окципитална епилептиформена активност, самостоятелно или в комбинация с острия в други области, при 30% - са регистрирани екстраокципитални разряди, при едно дете - ГПА, четири деца са с нормална ЕЕГ. Наличието на нормална ЕЕГ при активна епилепсия с изява на пристъпи потвърждава наблюденията на други автори (109,165) за наличието в някои случаи на слаба корелация между клиничното протичане и ЕЕГ находката при идиопатичните епилепсии. Това е в сила и за случаите с роландова епилепсия, напр. в проведеното изследване 34 от децата са с нормална ЕЕГ към момента на поставяне на диагнозата, при актуални пристъпи, преди започване на терапия. При провеждане на статистически анализ установихме, че клиничното протичане на епилепсията (брой пристъпи, денонощно разпределение на пристъпите и продължителност на пристъпите) и

семиологията на пристъпите (наличие на гадене, повръщане и девиация на очите/главата) са подобни, независимо от разположението на епилептиформните разряди в ЕЕГ ( $p > \alpha$ ).

Според литературните данни повечето от пациентите нямат нужда от АЕМ (165,174,219), а лечение се препоръчва при случаите с повече пристъпи или когато пристъпите нарушават качеството на живот на пациента. До настоящия момент няма доказателства за оптимално антиепилептично лечение, въпреки че основно се препоръчват CBZ или VPA (109,174). В настоящото изследване основно е използван VPA, с който е постигната трайна ремисия на пристъпите при над 50% от пациентите. Подобни са резултатите на Specchio и съавт. като основният използван от тях медикамент също е VPA (264). Проведеното изследване показва, че наличието на голям брой пристъпи (над 6), на дневни пристъпи и на продължителни пристъпи не оказва влияние върху терапевтичния ефект ( $p > \alpha$ ).

Роландовата епилепсия и синдромът на Panayiotopoulos имат много общи черти:

1) Пиковата възраст на роландовите пристъпи съвпада с пиковата възраст на С-Т острия (7-9 г.), така както и пиковата възраст на синдрома на Panayiotopoulos съвпада с пиковата възраст на окципиталните острия (4-5 г.) (56).

2) Част от типичните за роландовата епилепсия иктални симптоми – слюноотделяне, дизартрия, се наблюдават и при синдрома на Panayiotopoulos (при 17% от нашите пациенти).

3) При част от пациентите ни със синдром на Panayiotopoulos се описва С-Т епилептиформна активност, при едно дете в последствие се изявяват и роландови пристъпи (2,5%). Тези наблюдения подкрепят резултатите на други автори (56,109,165). Caraballo описва роландови пристъпи при 4,1% от наблюдаваните деца със синдром на Panayiotopoulos (56), а Ferrie и съавт. наблюдават такива пристъпи при 3,5% от своите пациенти (109).

4) Според редица автори синдромът на Panayiotopoulos е генетично детерминиран, подобно на роландовата епилепсия (109,174,264,273). В литературата се описва фамилна обремененост с епилепсия при 7-30% от пациентите (при 12,5% от децата в настоящото изследване) и висока честота на фебрилните гърчове - между 4-17% (264). Честотата на фебрилните гърчове е ниска в настоящото изследване (5%), подобно на резултатите на Lada и съавт (4,4%) (174).

## 5.5 Синдром на Gastaut

Синдромът на Gastaut е най-рядко срещаният епилептичен синдром от групата на идиопатичните фокални епилепсии, като според Panayiotopoulos и съавт. той е около пет пъти по-рядък от синдрома на Panayiotopoulos (224). В настоящото изследване обаче синдромът се среща по-често като съотношението между децата със синдром на Panayiotopoulos и синдром на Gastaut е 3:1.

Синдромът на Gastaut, според литературните данни и според резултатите от нашето изследване, се отличава с характерно клинично протичане (57,165,217), което се различава в значителна степен от това при синдрома на Panayiotopoulos:

1) Пристъпите започват по-късно (средната възраст на начало на пристъпите при нашите пациенти е 8 г. 9 мес.), въпреки че в настоящото изследване двама от пациентите са на възраст 3 г. 6 мес. и 4 г. 6 мес., наблюдение, описано и от други автори (165), но в противоречие с изследването на Panayiotopoulos, според който зрителна симптоматика рядко се извява преди 8 год. възраст. Всички пациенти от проведеното изследване имат дневни пристъпи, макар че при около половината от тях се отчитат и нощни. Преобладават пациентите с над 6 пристъпа (62%), като при  $\frac{1}{2}$  от тях пристъпите са многобройни.

2) Пристъпите протичат с водеща възбудна (при 84% от изследваните деца) или отпадна зрителна симптоматика (при 54%). От моторните симптоми основен е отклонението на погледа, съчетано (31%) или не с отклонение на главата (46%). Постикталното главоболие е често – при 60% от изследваните деца, което е повече отколкото отчетеното в изследване на Caraballo и съавт. (48%) (57).

3) Основната находка в ЕЕГ е окципиталната епилептиформена активност като в проведеното изследване тя е регистрирана при  $\frac{2}{3}$  от децата към момента на поставяне на диагнозата, а при останалите 5 - и в динамика при проследяване.

Описаните от нас два редки случая на ИФОЕ илюстрират трудната диференциална диагноза със СГ. И двата синдрома имат подобно клинично протичане с пристъпи най-често с елементарни зрителни феномени, отпадна зрителна симптоматика и отклонение на погледа/главата с възможна мигренозна симптоматика. Наличието на провокиращ светлинен стимул от околната среда е ключово за поставянето на диагнозата при ИФОЕ, но не винаги е доказването му е лесно, особено при малките пациенти. Интерикталната ЕЕГ с двустранни синхронни или асинхронни спонтанни острия или комплекси в окципиталните райони, унилатерални окципитални разряди или генерализирани разряди и наличието на окципитален фотопароксизмален отговор

или генерализирани разряди при интермитентна фотостимулация потвърждават диагнозата при този рядък епилептичен синдром от групата на рефлексните епилепсии.

При синдрома на Gastaut, за разлика от синдрома на Panayiotopoulos, обикновено е необходимо терапевтично лечение (с VPA, CBZ, ОХС) поради честите пристъпи (57,58,105,217). В настоящото изследване основният използван медикамент е VPA, с който е постигнат първоначален ефект върху пристъпната честота при около 2/3 от болните с последващ рецидив при около 1/2 от тях. Въпреки обикновено добрия контрол на пристъпите (105), Panayiotopoulos препоръчва бавно спиране на медикаментите при пациентите в ремисия, поради високия риск от рецидив.

Подобно на други автори (57), в настоящото изследване също е наблюдаван случай на пациенти със синдром на Gastaut, при който се описват пристъпи с характеристиката на роландови в по-ранна възраст. От децата със синдром на Panayiotopoulos са проследени двама пациенти с първоначални автономни пристъпи, с последваща изява на пристъпи с водеща зрителна симптоматика и на фокални моторни пристъпи в първия случай, и на такива с роландова семиология във втория. И при двете деца в ЕЕГ са регистрирани роландови пароксизми. При 5 от пациентите ни със синдром на Gastaut се описват пристъпи с иктално повръщане, а при 4 от децата със синдром на Panayiotopoulos се отчита иктална зрителна симптоматика. При един от пациентите ни с ИФОЕ след безпристъпен период от 3 год. са регистрирани типични роландови пароксизми, без клинична изява на роландови пристъпи до настоящия момент. Тези наблюдения се описват и от други автори (165,174) и са в съгласие с концепцията за BCSSS (60,224).

В настоящото изследване при два случая на деца с роландова епилепсия са регистрирани типични абсанси, с последваща изява на роландови пристъпи. При два случая на деца със синдром на Gastaut успоредно са наблюдавани типични окципитални, фокални пристъпи и пристъпи с характеристиката на абсанси, съпроводени с генерализирана пароксизмална активност в ЕЕГ. Подобни случаи са описани и от други автори (273,292) и показват връзката на идиопатичните фокални с идиопатичните генерализирани епилепсии.

## Изводи

Въз основа на проведеното изследване могат да се направят следните изводи за клиничното протичане и терапевтичните подходи при деца с идиопатична фокална епилепсия:

1) Типичната VECTS се характеризира с благоприятно протичане, редки, предимно нощни пристъпи и характерна ЕЕГ находка. Случаите с атипичен ход се отличават с: по-ранна възраст на начало на епилепсията; чести пристъпи; по-чести пристъпи в будно състояние и такива с постиктална пареза; развитие на временен или траен когнитивен дефицит при много пациенти. Ранната възраст на начало на пристъпите (под 5 г.), наличието на многобройни пристъпи, на пристъпи в будно състояние и на постиктална пареза са рискови фактори за атипична еволюция.

2) Случаите на типична VECTS показват добър отговор към първия използван антиепилептичен медикамент като средства на първи избор най-често са VPA, CBZ или ОХС. VPA превъзхожда CBZ както по първоначалната, така и по дългосрочната си ефективност. Ранната възраст на начало на епилептичните пристъпи, наличието на голям брой пристъпи, вкл. и на многобройни пристъпи и на пристъпи в будно състояние са рискови фактори за терапевтична резистентност.

3) Добър терапевтичен ефект при децата с атипична VECTS се отчита при приложение на бензодиазепини, ESM, LEV, а използването на CBZ, ОХС или LTG е свързано със значителен риск от влошаване. Най-добър терапевтичен ефект имат кортикостероидите. Липсата на първоначално повлияване на пристъпната честота при използване на ОХС, LTG или CBZ, както и липсата на трайна ремисия при лечение с VPA, LEV, ОХС, CZP и LTG могат да се използват като фактори за подбор на пациенти с по-голям риск за атипичен ход на епилептичния синдром.

4) Децата с VECTS имат интелектуално функциониране в рамките на нормата за съответната възраст, макар и с по-ниски резултати на IQ спрямо здрави контроли. Налице са паметови нарушения и дефицит на вниманието, особено в случаите на атипично протичане на епилепсията с изява на ESES. Налице е връзка между по-ниските стойности на IQ, от една страна, и по-ранната възраст на начало на пристъпите и наличието на ESES, от друга. Не се регистрира зависимост на когнитивния дефицит от честотата на пристъпите.

5) Епилепсиите с ESES се характеризират с типично двуфазно протичане с период на влошаване с чести пристъпи, възможен двигателен и когнитивен дефицит и

период на ремисия, който при всички болни с идиопатична епилепсия се характеризира с трайна ремисия на пристъпите и с тенденция за нормализация на ЕЕГ, независимо от хода на епилепсията. Ранната възраст на начало на епилептичните пристъпи, наличието на многобройни пристъпи и на пристъпи с постиктална пареза са рискови фактори за усложнено протичане с изява на ESES при пациентите с роландова епилепсия.

6) Идиопатичният ESES се отличава със значителна терапевтична резистентност, като най-добри резултати са постигнати с използването на CS, ESM, LEV. Етиологията оказва голямо влияние върху терапевтичните резултати и хода на епилепсията. Симптоматичните случаи се повлияват по-трудно от идиопатичните, а трайна ремисия на пристъпите и ESES се постига рядко. Епилептичната хирургия има своето място при определени симптоматични случаи с добре дефинирани лезии.

7) Синдромът на Panayiotopoulos се отличава с характерно протичане с редки, предимно нощни и с голяма продължителност пристъпи, както и с типична клинична картина с водеща автономна симптоматика. Клиничното протичане на епилепсията и семиологията на пристъпите са подобни, независимо от разположението на епилептиформните разряди в ЕЕГ. Пристъпите се отличават с добро терапевтично повлияване, като броят на пристъпите, тяхната продължителност и денонощно разпределение не оказват влияние върху терапевтичния отговор.

8) Синдромът на Gastaut е най-рядко срещаната идиопатична фокална епилепсия. Синдромът се характеризира с типично клинично протичане с кратки, дневни и често многобройни пристъпи. Като медикаменти на първи избор най-често се използват VPA, CBZ, а лечението обикновено е продължително поради високия риск от рецидиви.

9) Наличието на припокриващи се белези в клиничната картина на пристъпите и ЕЕГ находката, както и регистрирането на два вида идиопатична фокална епилепсия при един пациент е в съгласие с концепцията за BCSSS.

## Приноси

1) За първи път в Българи е проведено комплексно изследване на пациенти с идиопатична фокална епилепсия.

2) Описана е рядка мутация с.1174G>A (p.R333Q) в KCNQ2 гена при пациент с роландова епилепсия, което показва ролята на генетичния фактор в етиологията на роландовата епилепсия.

3) Определени са фактори в клиничното протичане при пациенти с роландова епилепсия, показващи по-висок риск за атипична еволюция (ранна възраст на начало на пристъпите под 5 години, наличие на многобройни пристъпи, на пристъпи в будно състояние и на постиктална пареза).

4) Анализирани са ефектите на медикаментите при лечение на деца с типична и атипична роландова епилепсия и са определени медикаментите с най-висока ефективност. Определени са факторите, показващи по-голям риск за развитие на терапевтична резистентност при деца с роландова епилепсия (ранна възраст на начало на епилептичните пристъпи, наличие на многобройни пристъпи и на пристъпи в будно състояние). Посочени са фактори при проследяване на медикаментозното лечение, позволяващи подбор на пациенти с по-голям риск за атипичен ход на епилепсията.

5) За пръв път в България са изследвани IQ и някои когнитивни функции при деца с типична и атипична роландова епилепсия и са посочени рисковите фактори за възникване на когнитивен дефицит - ранна възраст на начало на пристъпите и наличие на ESES.

6) За пръв път в България е проведено комплексно изследване на пациенти с ESES. Анализирани са ходът на епилепсията и резултатите от медикаментозното лечение като са посочени медикаментите с най-висока ефективност. Определени са факторите в клиничното протичане, показващи по-голям риск за атипична еволюция с изява на ESES при пациентите с роландова епилепсия.

7) За пръв път е осъществено комплексно изследване на пациенти със синдром на Panayiotopoulos и синдром на Gastaut. Определена е ефективността на медикаментите при лечение на двата епилептични синдрома.

8) Описани са случаи на пациенти с припокриващи се белези в клиничната картина и EEG находката, случаи с изява на два вида идиопатична фокална епилепсия при един и същ пациент, както и случаи с изява на идиопатична фокална епилепсия и идиопатична генерализирана епилепсия при един пациент, което подкрепя концепцията за BCSSS и показва връзката на идиопатичната фокална епилепсия и идиопатичната генерализирана епилепсия.

## Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд

### Публикации в списания

1. Марков, М., **И. Александрова**, Г. Максимов, В. Божинова. Идиопатична окципитална епилепсия с фоточувствителност – клиничен случай с диференциална диагноза. Педиатрия, 2011, 51(4), 41-43.
2. **Александрова, И.**, В. Божинова, П. Димова. Електричен статус по време на сън - етиология, клинични характеристики и прогноза. Българска неврология, 2014, 15(1), 11-15.
3. **Александрова, И.**, В. Божинова, П. Димова. Електричен статус по време на сън - възможности за лечение и ефективност. Българска неврология, 2014, 15(1), 16-19.
4. **Александрова, И.**, С. Шопова, В. Божинова, П. Димова. Роландова епилепсия – корелация между клинични характеристики, електроенцефалографска находка и когнитивни функции. Педиатрия, 2013, 3, 33-37.
5. **Александрова, И.**, В. Божинова, П. Димова. Клинично протичане и терапевтично поведение при типична и атипична роландова епилепсия. Българска неврология, 2014, 15(2), 195-199.
6. **Aleksandrova, I.**, V. Bojinova, P. Dimova. Panayiotopoulos Syndrome – a Clinical and EEG Study of 40 Patients. Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences, 2016 (in press).

### Научни съобщения

#### Орални презентации

1. **Aleksandrova I.**, Bojinova V., Dimova P. Electrical status epilepticus in sleep (ESES): etiology, clinical picture and course. EPNS congress, 24-28 September 2013, Brussel, Belgium.
2. Dimova P., **Aleksandrova I.**, Bojinova V. Treatment of electrical status epilepticus in sleep (ESES): efficacy and unsolved questions. EPNS congress, 24-28 September 2013, Brussel, Belgium.
3. **Александрова, И.**, П. Димова, В. Божинова. Роландова епилепсия - клинични характеристики, терапия, прогноза. Шестгодишен опит на една университетска клиника. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и

психология на развитието с международно участие, 18-20.10.2012, София, „Парк Хотел Москва”. Програма и резюмета, с.52.

4. **Александрова, И.,** П.Димова. Електричен статус по време на сън – етиология, протичане и медикаментозно повлияване. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието с международно участие, 18-20.10.2012, София, „Парк Хотел Москва”. Програма и резюмета, с.53-54.

### **Постери**

1. **Александрова, И. В.** Божинова, П. Димова. Рискови фактори за атипична еволюция при роландова епилепсия. XV Национален конгрес по неврология с международно участие, 2-5 юни 2016, Златни пясъци, Програма и резюмета, с. 109.
2. **Aleksandrova, I.,** V. Bojinova, N. Ivanova, E. Slavkova, P. Dimova, V. Pejcheva, K. Kamenarova, R. Kuneva, A. Jordanova. Mutation in the KCNQ2 gene – a rare cause for Rolandic epilepsy. 1st Congress of the European Academy of Neurology, Berlin, Germany, June 2015, p 240.
3. **Александрова, И.,** В. Божинова, Н. Иванова, Е. Славкова, П.Димова, В. Пейчева, Р. Кънева, А. Йорданова. Мутация в KCNQ2 гена: рядка причина за роландова епилепсия. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието с международно участие, 23-25.10.2014, София, „Парк Хотел Москва”. Програма и резюмета, с.77-78.
4. **Александрова, И. В.** Божинова, П. Димова. Роландова епилепсия – характеристики, терапия и прогноза. Национален конгрес по неврология с международно участие, 16-19 май 2013, Златни пясъци, „Мелия Гранд Ермитаж”. Програма и резюмета, с. 111.
5. **Александрова, И. В.** Божинова, П. Димова. ESES – етиология, протичане и медикаментозно повлияване. Национален конгрес по неврология с международно участие, 16-19 май 2013, Златни пясъци, „Мелия Гранд Ермитаж”. Програма и резюмета, с. 111-112.
6. **Александрова, И,** Марков М, Димова П., Божинова В. Идиопатична фоточувствителна окципитална епилепсия - представяне на случаи и диференциална диагноза. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието с международно участие, 18-20.10.2012, София, „Парк Хотел Москва”. Програма и резюмета, с.91-92.

## **Участия в научни проекти, свързани с темата на дисертационния труд**

1. Конкурс „Млад изследовател – 2012“. Проект № 16-Д/2012 Тема на проекта: Доброкачествена епилепсия с центрo-темпорални спайкове – корелация между клиника, ЕЕГ и невро-психологични функции.

## Литература

1. Божинова, В., Димова, П. Терапевтично-резистентна роландова епилепсия – роля на Lamictal. Съвременни измерения на противоепилептичната терапия. Слънчев бряг, 17-19 май, 2002, 24-26.
2. Божинова, В. Диагностика и терапия на епилепсиите и епилептичните синдроми в детската възраст. Педиатрия, 2005; Supp 1, 7-15.
3. Божинова, В., Димова, П. Ефективност и поносимост на Levetiracetam при лечение на терапевтично-резистентните епилепсии в детската и юношеска възраст. Педиатрия, 2006, 46 (2), 48-52.
4. Божинова, В., Димова, П., Янков, Т., Томов, В. Oxcarbazepine (Trileptal) ефикасност и поносимост при лечение на деца с фокална и генерализирана епилепсия. Епилепсията днес, 2006, 1, 16-23.
5. Божинова, В., Димова, П., Гергелчева, В., Янков, Т., Томов, В. Topiramate - ефективност и при детски епилептични енцефалопатии. Педиатрия, 2006, 46 (3), 47-50.
6. Димова, П., Коринберг, Р. Терапевтични подходи при роландова епилепсия – роля на Sulthiame (Ospolot). Педиатрия, 2000, 3, 47-50.
7. Димова, П., Даскалов, Д., Филипова, П. Оптимално лечение на Роландова епилепсия: предимства на Valproate пред Carbamazepine. Българска неврология, 2002, 2, 134-137.
8. Димова, П. Роландова епилепсия – основни характеристики, особености и атипични форми (I). Българска неврология, 2004, 4 (2), 70-73.
9. Димова, П. Роландова епилепсия – прогноза и терапевтичен подход (II). Българска неврология, 2004, 2, 74-77.
10. Димова, П., Божинова, В. Lamotrigine в лечението на идиопатичните детски фокални епилепсии с атипично протичане. Педиатрия, 2005, 2, 48-51.
11. Димова, П., Божинова, В. CSWS: диагностични, терапевтични и прогностични проблеми при шест деца, лекувани с кортикостероиди. Педиатрия, 2006, 46 (2), 21-25.
12. Димова, П., Божинова, В. Възможна възрастова зависимост на ефекта на Lamotrigine при атипична роландова епилепсия. Епилепсията днес, 2007, 2 (2), 18-32.

13. Димова, П., Божинова, В. Преходен преден оперкуларен синдром при дете с доброкачествена детска епилепсия с центрo-темпорални острия, усложнена с електричен статус по време на бавновълнов сън. Педиатрия, 2008, 48(2), 29-32.
14. Иванов, И. За честите бенигни детски епилептични пристъпи с окципитални пики и ранно начало (синдром на Panayiotopoulos). Педиатрия, 2005, 45 (3), 26-29.
15. Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията, Българска неврология, 2014, том 15, брой 1, 6-47.
16. Aeby, A., Poznanski, N., Verheulpen, D. et al. Levetiracetam Efficacy in Epileptic Syndromes with Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep: Experience in 12 Cases. *Epilepsia*, 2005, 46 (12), 1937–1942.
17. Aicardi, J. Atypical semiology of rolandic epilepsy in some related syndromes. *Epileptic Disord*, 2000, 2 (Suppl 1), S5-S9.
18. Al-Twaijri, W., Shevell, M. Atypical Benign Epilepsy of Childhood With Rolandic Spikes: Features of a Subset Requiring More Than One Medication for Seizure Control. *Journal of Child Neurology*, 2002, 17 (12), 900-903.
19. Ambrosetto, G., Giovanardi Rossi, P., Tassinari, CA. Predictive factors of seizure frequency and duration of antiepileptic treatment in rolandic epilepsy: a retrospective study. *Brain Dev*, 1987, 9(3), 300-304.
20. Ambrosetto, G., Tassinari, C. Antiepileptic drug treatment of benign childhood epilepsy with rolandic spikes: is it necessary? *Epilepsia*, 1990, 31(6), 802-805.
21. Andermann, F., Zifkin, B. The Benign Occipital Epilepsies of Childhood: An Overview of the Idiopathic Syndromes and of the Relationship to Migraine. *Epilepsia*, 1998, 39 (Suppl s4), 9-23.
22. Andrade, R., Garsia-Espinosa, A., Machado-Rojas, A. et al. A prospective, open, controlled and randomised study of clobazam versus carbamazepine in patients with frequent episodes of Rolandic epilepsy. *Rev Neurol*, 2009, 49(11), 581-586.
23. Arts, W., Aarsen, FK., Scheltens-de Boer, M., Castman-Berrevoets, CE. Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: Treatment with intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*, 2009, 50 (Suppl 7), 55–58.
24. Atkins, M., Nikanorova, M. A prospective study of levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes-waves during slow sleep. *Seizure*, 2011, 20 (8), 635-639.

25. Baglietto, M., Battaglia, FM., Nobili, L. et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2001, 43(6), 407–412.
26. Bali, B., Kull, LL., Strug, LJ. et al. Autosomal Dominant Inheritance of Centrotemporal Sharp Waves in Rolandic Epilepsy Families. *Epilepsia*. 2007, 48(12), 2266–2272.
27. Bast, T., Volp, A., Wolf, C. et al. The influence of sulthiame on EEG in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS). *Epilepsia*, 2003, 44(2), 215-220.
28. Battaglia, D., Iuvone, L., Stefanini, MC. et al. Reversible aphasic disorder induced by lamotrigine in atypical benign childhood epilepsy. *Epileptic Disord*, 2001, 3(4), 217-222.
29. Battaglia, D., Veggiotti, P., Lettori, D. et al. Functional hemispherectomy in children with epilepsy and CSWS due to unilateral early brain injury including thalamus: sudden recovery of CSWS. *Epilepsy Research*, 2009, 87(2-3), 290-298.
30. Bello-Espinoza, L., Roberts, L. Levetiracetam for benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes-three cases. *Seizure*, 2003, 12, 157-159.
31. Benninger, D., Mueller, S., Treyer, V. et al. Transient epileptic opercular syndrome. *Seizure*, 2007, 16(3), 276-282.
32. Ben Zeev, B., Watemberg, N., Lerman, P. et al. Sulthiame in childhood epilepsy. *Pediatr Int*, 2004, 46(5), 521-524.
33. Bercovic, C., Scheffer, I. Genetics of epilepsies. *Epilepsia*, 2001, 42, 16-23.
34. Berg, A., Bercovic, SF., Brodie, MJ. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4), 676-685.
35. Berg, A., Millichap, J. The 2010 Revised Classification of Seizures and Epilepsy. *Continuum (Minneap Minn)*, 2013; 19, 571-597.
36. Bojinova, V., Belopitova L., Yotova, R. Monotherapy with Lamotrigine in a Case with Acquired Epileptic Aphasia (Landau -Kleffner Syndrome). *SYCP Search on Epilepsy*, 2002, 6(3), 7-9.
37. Borqraefe, I., Bonfert, M., Bast, T. et al. Levetiracetam vs. sulthiame in benign epilepsy with centrotemporal spikes in childhood: a double-blinded, randomized, controlled trial (German HEAD Study). *Eur J Pediatr Neurol*, 2013, 17(5), 507-514.

38. Bouma, P., Bovenkerk, AC., Westendorp, RG., Brouwer, OF. et al. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology*, 1997, 48(2), 430-437.
39. Bourgeois, B., Brown, L., Pellock, J. Gabapentin monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): a 36 week, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*, 1998, 39, 163.
40. Bourgeois, B. Drug Treatment of Benign Focal Epilepsies of Childhood. *Epilepsia*, 2000, 41, 1057-1058.
41. Brazzo, D., Pera, M., Fasce, M., Papalia, G. et al. Epileptic encephalopathies with status epilepticus during sleep: new techniques for understanding pathophysiology and therapeutic options. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012, 1-6.
42. Brinciotti, M., Trasatti, G., Pelliccia, A., Matricardi, MI. Pattern-Sensitive Epilepsy: Genetic Aspects in Two Families. *Epilepsia*, 1992, 33(1), 88-92.
43. Buzatu, M., Bulteau, C., Altuzarra, C. et al. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia*, 2009, 50(Suppl.7), 68-72.
44. Callenbach, P., Bouma, P., Geerts, A. et al. Long term outcome of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Seizure*, 2010, 19(8), 501-506.
45. Canavese, C., Rigardetto, R., Viano, V. et al. Are dyslexia and dyscalculia associated with Rolandic epilepsy? A short report on ten Italian patients. *Epileptic Disord*, 2007, 9(4), 432-436.
46. Capovilla, G., Beccaria, F., Cagdas, S. et al. Efficacy of levetiracetam in pharmaco-resistant continuous spikes and waves during slow sleep. *Acta Neurol Scand*, 2004, 110(3), 144-147.
47. Capovilla, G., Striano, P., Beccaria, F. Changes in Panayiotopoulos syndrome over time. *Epilepsia*, 2009, 50(5), 45-48.
48. Caraballo, R., Fontana, E., Michelizza, B. et al. Carbamazepina, “assenze atipiche,” “crisi atoniche” e stato di PO continua del sonno (POCS). *Boll Lega Ital Epilepsy*, 1989, 66, 379-381.
49. Caraballo, R., Cersosimo, R., Fejerman, N. Idiopathic partial epilepsies with rolandic and occipital spikes appearing in the same children. *Journal of Epilepsy*, 1998, 11, 261-264.

50. Caraballo, R., Cersosimo, R., Medina, C., Fejerman, N. Panayiotopoulos-type benign childhood occipital epilepsy: a prospective study. *Neurology*, 2000, 55, 1096–1100.
51. Caraballo, R., Astorino, F., Cersosimo, R. et al. Atypical evolution in childhood epilepsy with occipital paroxysms (Panayiotopoulos type). *Epileptic Disorders*, 2001, 3(3), 157-162.
52. Caraballo, R., Sologuestua, A., Grañana, N. et al. Idiopathic occipital and absence epilepsies appearing in the same children. *Pediatr Neurol*, 2004, 30, 24-28.
53. Caraballo, R., Sakr, R., Mozzi, M. et al. Symptomatic occipital lobe epilepsy following neonatal hypoglycemia. *Pediatr Neurol*, 2004, 31(1), 24-29.
54. Caraballo, R. Soloquestua, A., Granana, N. et al. Idiopathic occipital and absence epilepsies appearing in the same children. *Pediatric Neurology*, 2004, 30(1), 24–28.
55. Caraballo, R., Cersosimo, R., Fejerman, N. Late-onset, “Gastaut Type”, childhood occipital epilepsy: an unusual evolution. *Epileptic disorder*, 2005, 7, 341-346.
56. Caraballo, R., Cersósimo, R., Fejerman, N. Panayiotopoulos Syndrome: A Prospective Study of 192 Patients. *Epilepsia*, 2007, 48(6), 1054–1061.
57. Caraballo, R., Cersosimo, R., Fejerman, N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: A study of 33 patients. *Epilepsia*, 2008, 49(2), 288-297.
58. Caraballo, R., Koutroumanidis, M., Panayiotopoulos, CP., Fejerman, N. Idiopathic Childhood Occipital Epilepsy of Gastaut: A Review and Differentiation From Migraine and Other Epilepsies. *Journal of Child Neurology*, 2009, 24(12), 1536-1542.
59. Caraballo, R., Cersosimo, R., Santos, C. Levetiracetam-induced seizure aggravation associated with continuous spikes and waves during slow sleep in children with refractory epilepsies. *Epileptic Disord*, 2010, 12(2), 146-150.
60. Caraballo, R., Aldao, M., Cachia, P. Benign childhood seizure susceptibility syndrome: three case reports. *Epileptic Disorder*, 2011, 13, 133-139.
61. Caraballo, R., Veggiotti, P., Kaltenmeier, M. et al. Encephalopathy with status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: A multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. *Epilepsy Research*, 2013, 105(1-2), 164-173.
62. Catania, S., Cross, H., de Sousa, C., Boyd, S. Paradoxical reaction to lamotrigine in a child with benign focal epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 1999, 40(11), 1657–1660.

63. Cerminara, C., D'Agati, E., Lange, K. et al. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and the multicomponent model of attention: A matched control study. *Epilepsy & Behavior*, 2010, 19, 69–77.
64. Chahine, L., Mikati, M. Benign pediatric localization related epilepsies Part II. Syndromes in childhood. *Epileptic Disord*, 2006, 8(4), 243-58.
65. Chan, S., Baldewegb, T., Cross, H. A role for sleep disruption in cognitive impairment in children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2011, 20(3), 435–440.
66. Chapman, K., Holland, K., Erenberg, G. Seizure exacerbation associated with oxcarbazepine in idiopathic focal epilepsy of childhood. *Neurology*, 2003, 61(7), 1012-1013.
67. Cherian, A., Baheti, NN., Menon, RN. et al. Atonic variant of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (atonic-BECTS): a distinct electro-clinical syndrome. *Brain Dev*, 2012, 34(6), 511-519.
68. Chhun, S., Troude, P., Villeneuve, N. et al. A prospective open-labeled trial with levetiracetam in pediatric epilepsy syndromes: continuous spikes and waves during sleep is definitely a target. *Seizure*, 2011, 20(4), 320-325.
69. Chilosi, AM., Brovedani, P., Moscatelli, M. et al. Neuropsychological findings in idiopathic occipital lobe epilepsies. *Epilepsia*, 2006, 47(suppl 2), 76–78.
70. Christen, H., Hanefeld, F., Kruse, E. et al. Foix–Chavany–Marie (anterior operculum) syndrome in childhood: a reappraisal of Worster-Drought syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2000, 42(2), 122–132.
71. Cianci, V., Ferlazzo, E., De Martino, G. et al. Continuous spikes and waves during slow sleep in a child with karyotype 47, XYY. *Epileptic Disorder*, 2014, 16(2), 223-226.
72. Colamaria, V., Sqro, V., Caraballo, R. et al. Status Epilepticus in Benign Rolandic Epilepsy Manifesting as Anterior Operculum Syndrome. *Epilepsia*, 1991, 32(3), 329-334.
73. Coppola, G., Castaldo, P., Miraglia del Giudice, E. et al. A novel KCNQ2 K<sup>+</sup> channel mutation in benign neonatal convulsions and centrotemporal spikes. *Neurology*, 2003, 61, 131–134.
74. Coppola, G., Franzoni, E., Verrotti, A. et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev*, 2007, 29(5), 281-284.

75. Corda, D. Incidence of drug-induced aggravation in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 2001, 42(6), 754–759.
76. Covanis, A., Lada, C., Skiadas, K. Children with Rolandic spikes and ictal vomiting: Rolandic epilepsy or Panayiotopoulos syndrome?. *Epileptic Disord*, 2003, 5, 139-143.
77. Covanis, A. Panayiotopoulos Syndrome: A Benign Childhood Autonomic Epilepsy Frequently Imitating Encephalitis, Syncope, Migraine, Sleep Disorder, or Gastroenteritis. *Pediatrics*, 2006, 118, 1237-1243.
78. Danielsson, J., Petermann, F. Cognitive deficits in children with benign rolandic epilepsy of childhood or rolandic discharges: A study of children between 4 and 7 years of age with and without seizures compared with healthy controls. *Epilepsy & Behavior*, 2009, 16, 646–651.
79. Data, A., Sinclair, D. Benign Epilepsy of Childhood With Rolandic Spikes: Typical and Atypical Variants. *Pediatric neurology*, 2006, 36 (3), 141-145.
80. Debiais, S., Tuller, L., Barthez, MA. et al. Epilepsy and language development: the continuous spike-waves during slow sleep syndrome. *Epilepsia*, 2007, 48(6), 1104-1110.
81. Deda, G., Caksen, H. Atypical benign partial epilepsy of childhood (pseudo-Lennox syndrome): report of two brothers. *Neurol India*, 2002, 50(3), 337-339.
82. Degerliyurt, A., Teber, S., Baktas, O., Senkon, G. Panayiotopoulos syndrome: A case series from Turkey. *Epilepsy and Behavior*, 2014, 36, 24-32.
83. Deltour, L., Quaqlino, V., Barathon, M. et al. Clinical evaluation of attentional processes in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS). *Epileptic Disord*, 2007, 9(4), 424-431.
84. Deltour, L., Barathon, M., Quaqlino, L. et al. Children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) show impaired attentional control: evidence from an attentional capture paradigm. *Epileptic Disord*, 2007, 9(1), 32-38.
85. Demirbilek, V., Derven, A. Panayiotopoulos syndrome: video-EEG illustration of a typical seizure. *Epileptic Disord*, 2004, 6, 121-124.
86. De Negri, M., Baglietto, MG., Battaglia, FM. et al. Treatment of electrical status epilepticus by short diazepam (DZP) cycles after DZP rectal bolus test. *Brain Dev*, 1995, 17(5), 330-333.
87. De Negri, M., Baglietto, MG., Gaggero, R. Benzodiazepine treatment of benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Brain Dev*, 1997, 19(7), 506.

88. Deonna, T., Zesiger, P., Davidoff, V. et al. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2000, 42(9), 595–603.
89. De Tiège, X., Glodman, S., Verheulpen, D. et al. Coexistence of Idiopathic Rolandic Epilepsy and CSWS in Two Families. *Epilepsia*, 2006, 47(10), 1723–1727.
90. De Tieghe, H., Goldman, S., Van Bogaert, P. Insights in to the pathophysiology of psychomotor regression in CSWS syndromes from FDG-PET and EEG-fMR. *Epilepsia*, 2009, 50(7), 47–50.
91. Diaz-Negrillo, A., Martin-Del Valle, F., Gonzalez-Salaices, M. et al. Panayiotopoulos syndrome: a report of two cases in twin brothers. *RevNeuro*, 2008, 147, 615–616.
92. Dimova, P., Daskalov, D. Coincidence of rolandic and absence features: rare, but not impossible. *J Child Neurol*, 2002, 17(11), 838-846.
93. Dimova, P., Bojinova, V. Drug resistant rolandic epilepsy with neuropsychological impairment and excellent response to lamotrigine. *SYCP Epilepsy*, 2003, 10, 12-15.
94. Djabraian, A., Batista, M., Lima, M. et al. Continuous spike-waves during slow waves sleep. A clinical and electroencephalografic study in fifteen children. *Arq Neuropsiquiatr*, 1999, 57(3-A), 566-570.
95. Doose, H. Symptomatology in children with focal sharp waves of genetic origin. *Eur J Ped*, 1989; 149(3), 210-215.
96. Doose, H., Hahn, A., Neubauer, BA. et al. Atypical "benign" partial epilepsy of childhood or pseudo-lennox syndrome. Part II: family study. *Neuropediatrics*, 2001, 32(1), 9-13.
97. Dorothee, G., Treniti, K., Guerrini, R. et al. Visual Sensitivity and Epilepsy: A Proposed Terminology and Classification for Clinical and EEG Phenomenology. *Epilepsia*, 2001, 42, 692-701.
98. Dulac, O., Steru, D., Rey, E. et al. Sodium valproate monotherapy in childhood epilepsy. *Brain and Development*, 1986, 8(1), 47-52.
99. Dura-Trave, T., Yoldi-Petri, ME., Gallinas-Victorian, F. Panayiotopoulos syndrome: epidemiological and clinical characteristics and outcome. *Eur J Neurol*, 2008, 15, 336–341.
100. Engel, J. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2001, 42, 796-803.

101. Engel, J. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*, 2006; 70(Suppl 1), S5-10.
102. Engler, F., Maeder-Inquar, M., Roulet, E., Deonna, T. Treatment with Sulthiame (Ospolot) in benign partial epilepsy of childhood and related syndromes: an open clinical and EEG study. *Neuropediatrics*, 2003, 34(2), 105-109.
103. Fejerman, N., Blasi, A. Status Epilepticus of Benign Partial Epilepsies in Children: Report of Two Cases. *Epilepsia*, 1987, 28(4), 351-355.
104. Fejerman, N., Carballo, R., Tenenbaum, S. Atypical evolutions of benign localization related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia*, 2000, 41(4), 380-390.
105. Fejerman, N., Caraballo, R. Benign Focal Epilepsies in Infancy, Childhood and Adolescence. *Esher, John Libbey Eurotext*, 2007, 77-219.
106. Fejerman, N. Atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(Suppl.7), 9–12.
107. Fejerman, N., Caraballo, R., Cersosimo, R. et al. Sulthiame add-on therapy in children with focal epilepsies associated with encephalopathy related to electrical status epilepticus during slow sleep (ESES). *Epilepsia*, 2012, 53(7), 1156-1161.
108. Fernandez, I., Chapman, K., Peters, J. et al. Continuous Spikes and Waves during Sleep: Electroclinical Presentation and Suggestions for Management. *Epilepsy Research and Treatment*, 2013, 1-13.
109. Ferrie, C., Beaumanoir, A., Guerrini, R. et al. Early-Onset Benign Occipital Seizure Susceptibility Syndrome. *Epilepsia*, 1997, 38(3), 285-293.
110. Ferrie, C., Kountroumanidis, M., Rowlinson, S. et al. Atypical evolution of Panayiotopoulos syndrome: a case report [published with video- sequences]. *Epileptic disorder*, 2002, 4, 35-42.
111. Ferrie, C., Caraballo, R., Covanis, A. et al. Panayiotopoulos syndrome: a consensus view. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2006, 48(3), 236–240.
112. Ferrie, C., Caraballo, R., Covanis, A. et al. Autonomic Status Epilepticus in Panayiotopoulos Syndrome and Other Childhood and Adult Epilepsies: A Consensus View. *Epilepsia*, 2007, 48(6), 1165–1172.
113. Fine, A., Wirrell, E., Wong-Kisiel, L., Nickels, K. Acetazolamide for electrical status epilepticus in slow-wave sleep. *Epilepsia*, 2015, 56(9), 134-138.
114. Fisher, R., van Emde Boas, W., Blume, W. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 2005, 46(4), 470-472.

115. Fisher, R., Acevedo, C., Arzimanoglou, A. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55, 475-482.
116. Fonseca, L., Tedrus, GM., Pacheco, EM. et al. Benign Childhood Epilepsy with Centro-Temporal Spikes. Correlation between clinical, cognitive and EEG aspects. *Arq Neuropsiquiatr*, 2007, 65(3-A), 569-575.
117. Fonseca, L., Tedrus, GM., Pacheco, EM. Epileptiform EEG discharges in benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes: Reactivity and transitory cognitive impairment. *Epilepsy & Behavior*, 2007, 11(1), 65–70.
118. Fonseca, L., Maria, G., Tedrus, A. Benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes: Word and pseudoword discrimination. *Arq Neuropsiquiatr*, 2009, 67(2-B), 450-456.
119. Franzoni, E., Garone, C., Sarajlija, J. et al. Open prospective study on oxcarbazepine in epilepsy in children: A preliminary report. *Seizure*, 2006, 15(5), 292-298.
120. Fujii, A., Oguni, H., Hirano, Y., Osawa, M. Atypical benign partial epilepsy: recognition can prevent pseudocatastrophe. *Pediatr Neurol*, 2010, 43(6), 411-419.
121. Galanopoulou, A., Bojko, A., Lado, F., Moshe, SL. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain and Dev*, 2000, 22(5), 279-295.
122. Galer, S., Urbain, C., De Tieghe, H. et al. Impaired sleep-related consolidation of declarative memories in idiopathic focal epilepsies of childhood. *Epilepsy and Behavior*, 2015, 43, 16-23.
123. Gambardella, A., Aguglia, U., Guerrini, R. et al. Sequential occurrence of benign partial epilepsy and childhood absence epilepsy in three patients. *Brain and development*, 1996, 18, 212-215.
124. García-Peñas, J. Neurocognitive dysfunction in electrical status epilepticus during slow-wave sleep syndrome: Can the natural course of the syndrome be modified with early pharmacological treatment? *Rev Neurol*, 2010, 50(3), 37-47.
125. Gelisse, P., Genton, P., Velizarova, R. et al. Worsening of negative myoclonus by lamotrigine in a case of idiopathic focal epilepsy of children with long-term follow-up. *Brain and Development*, 2012, 34(3), 248-250.
126. Genizi, J., Zelnik, N., Ravid, S., Shahar, E. Childhood Epilepsy With Occipital Paroxysms: Difficulties in Distinct Segregation Into Either the Early-Onset or Late-Onset Epilepsy Subtypes. *J Child Neurol*, 2007, 22(5), 588-592.

127. Germano, E., Gagliano, A., Magazu, A., et al. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: Neuropsychological findings. *Epilepsy Research*, 2005, 64, 137–150.
128. Gobbi, G., Boni, A., Filipinni, M. The Spectrum of Idiopathic Rolandic Epilepsy Syndromes and Idiopathic Occipital Epilepsies: From the Benign to the Disabling. *Epilepsia*, 2006, 47(2), 62–66.
129. Goldberg-Stern, H., Gonen, OM., Sadeh, M. et al. Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure*, 2010, 19(1), 12-16.
130. Gregory, D., Farrell, K., Wong, PK. Partial status epilepticus in Benign Childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Are independent right and left seizures a risk factor. *Epilepsia*, 2002, 43(8), 936-940.
131. Gross Selbeck, G. Treatment of “benign partial epilepsies of childhood including atypical forms. *Neuropediatrics*, 1995, 26, 45-50.
132. Grosso, S., Balestri, M., Bartolo, R. et al. Oxcarbazepine and atypical evolution of benign idiopathic focal epilepsy of childhood. *Eur J Neurol*, 2006, 13(10), 1142-1145.
133. Grosso, S., Orrico, A., Galli, L., et al. SCN1A Mutation associated with atypical Panayiotopoulos syndrome. *Neurology*, 2007, 69, 609–611.
134. Grosso, S., Vivarelli, R., Gobbi, G. et al. Late-onset childhood occipital epilepsy (Gastaut type): A family study. *European Journal of Pediatric Neurology*, 2008, 12(5), 421-426.
135. Guerrini, R., Dravet, C., Genton, P. et al. Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. *Epilepsia*, 1995, 36(9), 883–891.
136. Guerrini, R., Bonanni, P., Parmeggiani, L., Belmonte, A. Adolescent onset of idiopathic photosensitive occipital epilepsy after remission of benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*, 1997, 38(7), 777–781.
137. Guerrini, R., Belmonte, A., Genton, P. Antiepileptic Drug-Induced Worsening of Seizures in Children. *Epilepsia*, 1998, 39(Suppl.3), 2-10.
138. Guerrini, R., Aicardi, J., Andermann, F., Hallett, M. *Epilepsy and Movement Disorders*. Cambridge University Press, 2002, 251-268.
139. Guerrini, R., Genton, P. Epileptic Syndromes and Visually Induced Seizures. *Epilepsia*, 2004, 45, 14-18.
140. Gulgonen, S., Demirbilek, V., Korkmaz, B. et al. Neuropsychological functions in idiopathic occipital lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2000, 41(4), 405–411.

141. Guzzetta, F., Battaglia, D., Veredice, C. et al. Early thalamic injury associated with epilepsy and continuous spike-wave during slow sleep. *Epilepsia*, 2005, 46(6), 889–900.
142. Hahn, A. Atypical benign partial epilepsy/pseudo-Lennox syndrome. *Epileptic Disord*, 2000, 2(1), 11–17.
143. Hahn, A., Pistohl, J., Neubauer, B., Stephani, U. Atypical "benign" partial epilepsy or pseudo-Lennox syndrome. Part I: symptomatology and long-term prognosis. *Neuropediatrics*, 2001, 32(1), 1-8.
144. Hahn, A., Neubauer, B. Sodium and potassium channel dysfunctions in rare and common idiopathic epilepsy syndromes. *Brain & Development*, 2009, 31, 515–520.
145. Hamano, S., Mochizuki, M., Morikawa, T. Phenobarbital-induced atypical absence seizure in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure*, 2002, 11(3), 201-204.
146. Holmes, G., Lenck-Santini, P. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy & Behavior*, 2006, 8, 504–515.
147. Holtman, M., Matei, A., Hellmann, U. et al. Rolandic spikes increase impulsivity in ADHD A neuropsychological pilot study. *Brain & Development*, 2006, 28(10), 633–640.
148. Hommet, C., Billard, C., Motte, J. et al. Cognitive function in adolescence and young adults in complete remission from benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epileptic Disord*, 2001, 3(4), 207-216.
149. Iannetti, P., Spalice, A., Rocchi, V., Verrotti, A. Diffuse onset of ictal electroencephalography in a typical case of Panayiotopoulos syndrome and review of the literature. *J Child Neurol*, 2009, 24, 472–476.
150. Incecik, F., Altunbasak, S., Herguner, O. et al. Prognostic significance of failure of the initial antiepileptic drug in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Brain and Development*, 2015, 37(1), 66-70.
151. Inutsuka, M., Kobayashi, K., Oka, M. et al. Treatment of epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and its related disorders. *Brain Dev*, 2006, 28(5), 281-286.
152. Ishii, A., Miyajima, T., Kurahashi, H. et al. KCNQ2 abnormality in BECTS: Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes following benign neonatal seizures resulting from a mutation of KCNQ2. *Epilepsy Res*, 2012, 102, 122–125.

153. Ivanov, I., Pacheva, I. Treatment with Oxcarbazepine in childhood: high efficacy with low risk of aggravation. 7-th European Congress on Epileptology, Helsinki, July 2-6, 2006, (Abstracts): 199.
154. Ivanov, I. Proposal for diagnostic criteria for Panayiotopoulos syndrome. *Folia Medica*, 2006, 48(2&4), 50-55.
155. Ivanov, I., Pacheva, I., Geneva, I. Levetiracetam in Pediatric Epilepsies – Hints from Add-On Practice. In: Jozwiak S. International Conference on Diagnosis and Treatment in Pediatric Neurology, Warsaw (Poland), May 14-17, 2008, 49-53.
156. Kanabar, C., Sully, M., Walsh, K., Chawla, K. Seizure in benign epilepsy with centro-temporal spikes. *Epileptic Disord*, 2010, 12 (4), 306-308.
157. Kanazawa, O., Tohyama, J., Akasaka, N., Kamimura, T. A magnetoencephalographic study of patients with Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsia*, 2005, 46, 1106–1113.
158. Kanemura, H., Sano, F., Aoyagi, K., et al. Do sequential EEG changes predict atypical clinical features in rolandic epilepsy?. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54(10), 912-917.
159. Kang, H., Eun, BL., Wu Lee, C. et al. The effects on cognitive function and behavioural problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48(9), 1716–1723.
160. Karkare, S., Merchant, S., Solomon, G. Lack of efficacy of levetiracetam and worsening of epileptic negative myoclonus. *Journal of Pediatric Neurology*, 2011, 9(2), 239-242.
161. Kavros, P., Clarke, T., Strug, L. et al. Attention impairment in rolandic epilepsy: Systematic review. *Epilepsia*, 2008, 49(9), 1570–1580.
162. Kawakami, Y., Matsumodo, Y., Hashimoto, K. et al. Treatment with flunitrazepam of continuous spikes and waves during slow wave sleep (CSWS) in children. *Seizure*, 2007, 16(2), 190-192.
163. Kikumoto, K., Yoshinaga, H., Oka, M. et al. EEG and seizure exacerbation induced by carbamazepine in Panayiotopoulos syndrome. *Epileptic Disord*, 2006, 8(1), 53-56.
164. Kim, E., Yum, M., Kim, H., Ko, T. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention impairment in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy and Behavior*, 2014, 37, 54-58.

165. Kivity, S., Ephraim, T., Weitz, R., Tamir, A. Childhood Epilepsy With Occipital Paroxysms: Clinical Variants in 134 Patients. *Epilepsia*, 2000, 41(12), 1522-1533.
166. Kossoff, E., Los, J., Boatman, D. A pilot study transitioning children onto levetiracetam monotherapy to improve language dysfunction associated with benign rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2007, 11, 514–517.
167. Koutroumanidis, M. Panayiotopoulos Syndrome: An Important Electroclinical Example of Benign Childhood System Epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48(6), 1044–1053.
168. Kramer, U., Shahan, E., Zelnik, N. et al. Carbamazepine versus sulthiame in treating benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *J Child Neurol*, 2002, 17(12), 914-916.
169. Kramer, U., Ben-Zeev, B., Harel, S., Kivity, S. Transient oromotor deficits in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes, *J Child Neurol*, 2002, 17, 913-915.
170. Kramer, U. Atypical presentations of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a review. *J Child Neurol*, 2008, 23(7), 785-790.
171. Kramer, U., Sagi, L., Goldberg-Stern, H. et al. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus insleep (ESES). *Epilepsia*, 2009, 50(6), 1517–1524.
172. Kugler, S., Bali, B., Lieberman, P. et al. An autosomal dominant genetically heterogeneous variant of rolandic epilepsy and speech disorder. *Epilepsia*, 2008, 49(6), 1086–1090.
173. Kwan, S., Hwang, T., Lee, J. et al. Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes: To Treat or Not to Treat. *J Epilepsy*, 2013, 3(1), 1-6.
174. Lada, C., Skiadas, K., Theodor, V. et al. A Study of 43 Patients with Panayiotopoulos Syndrome, a Common and Benign Childhood Seizure Susceptibility. *Epilepsia*, 2003, 44(1), 81–88.
175. Larsson, P., Bake, KA., Biornaes, H. et al. The effect of levetiracetam on focal nocturnal epileptiform activity during sleep - a placebo-controlled double-blind cross-over study. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(1), 44-48.
176. Lemke, J., Lal, D., Reinthaler, E. et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nature Genetics*, 2013, 45, 1067-1072.

177. Lesca, G., Rudolf, G., Bruneau, N. et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet*, 2013, 45, 1061-1066.
178. Lim, K., Kim, H. Korean BRE Study Group. Low-dose topiramate compared with carbamazepine in reating benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*, 2004, 45(Suppl 7), 322–323.
179. Liukkonen, E., Kantola-Sorsa, E., Paetau, R. et al. Long-term outcome of 32 children with encephalopathy with status epilepticus during sleep, or ESES syndrome. *Epilepsia*, 2010, 51(10), 2023–2032.
180. Livingston, JH., Cross, H., Mclellan, A. et al. A novel inherited mutation in the voltage sensor region of SCN1A is associated with Panayiotopoulos syndrome in siblings and generalized epilepsy with febrile seizures plus. *J Child Neurol*, 2009, 24, 503–508.
181. Loddenkemper, T., Cosmo, G., Kotagal, P. et al. Epilepsy surgery in children with electrical status epilepticus in sleep. *Neurosurgery*, 2009, 64(2), 328-337.
182. Loddenkemper, T., Fernandez, I., Peters, J. Continuous Spike and Waves During Sleep and Electrical Status Epilepticus in Sleep. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2011, 28(2), 1-11.
183. Loiseau, P., Duche, B., Cordova, S. et al . Prognosis of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a follow-up study of 168 patients. *Epilepsia*, 1988, 29(3), 229-235.
184. Loiseau, P., Duche, B. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Cleveland Clin J Med*, 1989, 56(Suppl 1), 17-22.
185. Lopes, R., Simoes, M., Leal, A. Neuropsychological abnormalities in children with the Panayiotopoulos syndrome point to parietal lobe dysfunction. *Epilepsy and Behavior*, 2014, 31, 50-55.
186. Ma, Y., Chen, G., Wang, Y., Hu, K. Language dysfunction is associated with age of onset of Benign epilepsy with centro-temporal spikes in children. *Eur Neurol*, 2015, 73(3-4), 179-183.
187. Magaouda, A., Bernardina, D., De Marco, P. et al. Bilateral occipital calcification, epilepsy and coeliac disease: clinical and neuroimaging features of a new syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1993, 56(8), 885-889.

188. Maihara, T., Tsuji, M., Higuchi, Y., Hattori, H. Benign familial neonatal convulsions followed by benign epilepsy with centrotemporal spikes in two siblings. *Epilepsia*, 1999, 40, 110—113.
189. Mariotti, M., Della Marca, G., Iuvone, L. et al. Is ESES/CSWS a strictly age-related disorder? *Clin Neurophysiol*, 2000, 111(3), 452-456.
190. Massa, R., de Saint Martin, A., Carcanqin, R. et al. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology*, 2001, 57(6), 1071-1079.
191. Medeiros, L., Yasuda, C., Schmutzler, K., Guerreiro, M. Rolandic discharges: Clinico-neurophysiological correlation. *Clinical Neurophysiology*, 2010, 121(10), 1740–1743.
192. Mellish, L., Dunkey, C., Ferrie, C., Pal, D. Antiepileptic drug treatment of rolandic epilepsy and Panayiotopoulos syndrome: clinical practice survey and clinical trial feasibility. *Arch Dis Child*, 2014, 1-6.
193. Metz-Lutz, M., Filipini, M. Neuropsychological findings in rolandic epilepsy and Landau Kleffner Syndrome. *Epilepsia*, 2006, 49, 71–75.
194. Mikati, M., Saab, R., Fayad, M., Choueiri, R. Efficacy of intravenous immunoglobulin in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol*, 2002, 26(4), 298-300.
195. Mitsudome, A., Ohfu, M., Yasumoto, S. et al. The effectiveness of Clonazepam on the rolandic discharges. *Brain Dev*, 1997, 19(4), 274-278.
196. Miziara, C., Manzera, M. Benign focal epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS) Clinical characteristics of seizures according to age at first seizure. *Arq Neuropsiquiatr*, 2002, 60(2-B), 390-394.
197. Miziara, C., Manzera, M., Mansur, L. et al. Impact of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) on school performance. *Seizure*, 2012, 21(2), 87-91.
198. Monjauze, C., Tuller, L., Hommet, C. et al. Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: Rolandic epilepsy and language. *Brain and Language*, 2005, 92(3), 300–308.
199. Morrell, F., Whisler, W., Hoepfner, T. et al. Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection. *Brain*, 1995, 118(6), 1529-1546.
200. Neubauer, B., Fiedler, B., Himmelein, B. Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy. *Neurology*, 1998, 51 (6), 1608-1612.

201. Neubauer, B. The Genetics of Rolandic Epilepsy. *Epilepsia*, 2000, 41(S), 1061-1062.
202. Nickels, K., Wirrell, E. Electrical status epilepticus in sleep. *Semin Pediatr Neurol*, 2008, 5(2), 50-60.
203. Nikanorova, M., Miranda, M., Atkins, M., Sahlholdt, L. Ketogenic diet in the treatment of refractory continuous spikes and waves during slow sleep. *Epilepsia*, 2009, 50(5), 1127-1131.
204. Nikolai, J., Aldenkamp, A., Arends, J. et al. Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, 2006, 8(1), 56–70.
205. Nicolai, J., Van Der Linden, I., Arends, J. et al. EEG Characteristics Related to Educational Impairments in Children with Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes. *Epilepsia*, 2007, 48(11), 2093–2100.
206. Nieto-Barrera, M., Aquilar-Quero, F., Montes, E. et al. Epileptic syndromes which show continuous spike and wave complexes during slow wave sleep. *Rev Neurol*, 1997, 25(143), 1045-1051.
207. Northcott, E., Connolly, A., Berroya, A. et al. The Neuropsychological and Language Profile of Children with Benign Rolandic Epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46(6), 924-930.
208. Oguni, H., Hayashi, K., Imai, K. et al. Study on the Early-Onset Variant of Benign Childhood Epilepsy with Occipital Paroxysms Otherwise Described as Early-Onset Benign Occipital Seizure Susceptibility Syndrome. *Epilepsia*, 1999, 40(7), 1020-1030.
209. Ohtsu, M., Oguni, H., Hayashi, K. et al. EEG in Children with Early-onset Benign Occipital Seizure Susceptibility Syndrome: Panayiotopoulos Syndrome. *Epilepsia*, 2003, 44(3), 435-442.
210. Ohtsu, M., Oguni, H., Imai, K. et al. Early-onset form of benign childhood epilepsy with centro-temporal EEG foci – a different nosological perspective from Panayiotopoulos syndrome. *Neuropediatrics*, 2008, 39, 14–19.
211. Okuyaz, C., Aydin, K., Gucuyener, K., Serdaroglu, A. Treatment of electrical status epilepticus during slow-wave sleep with high-dose corticosteroid. *Pediatr Neurol*, 2005, 32(1), 64-67.

212. Oliveira, E., Neri, M., Medeiros, L. et al. School performance and praxis assessment in children with Rolandic Epilepsy. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica*, 2010, 22(3), 209-214.
213. Oliveira, E., Neri, M., Capelatto, L. et al. Rolandic epilepsy and dyslexia. *Arq Neuro-Psiquiatr*, 2014, 72(11), 1-6.
214. Ootom, S., Al-Hadidi, A. Seizure induced by antiepileptic drugs. *Annals of Saudi Medicine*, 2000, 20(3-4), 316-318.
215. Pacheva, I., Ivanov, I., Dimova, P. Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES): A study on spectrum of epileptic syndromes, clinical and electroencephalographic features and therapeutic response, 7-th European Congress on Epileptology, Helsinki, July 2-6, 2006 (Abstracts): 194.
216. Panayiotopoulos, C. Benign nocturnal childhood occipital epilepsy: A new syndrome with nocturnal seizures, tonic deviation of the eyes, and vomiting. *Journal of Child Neurology*, 1989, 4, 43-49.
217. Panayiotopoulos, C. Elementary visual hallucinations, blindness, and headache in idiopathic occipital epilepsy: differentiation from migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66, 536-540.
218. Panayiotopoulos, C. Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes. London, John Libbey, 1999.
219. Panayiotopoulos, C. Panayiotopoulos Syndrome: A Common and Benign Childhood Epileptic Syndrome. London, United Kingdom: John Libbey & Company, 2002, 8-29.
220. Panayiotopoulos, C. Autonomic seizures and autonomic status epilepticus peculiar to childhood: diagnosis and management. *Epilepsy Behav*, 2004, 5, 286-295.
221. Panayiotopoulos, C. The Birth and Evolution of the Concept of Panayiotopoulos Syndrome. *Epilepsia*, 2007, 48(6), 1041-1043.
222. Panayiotopoulos, C., Michael, M., Sanders, S. et al. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and new recognized syndromes. *Brain*, 2008, 131, 2264-2286.
223. Panayiotopoulos, C. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. London, Springer Healthcare Ltd, 2010, 340-362.
224. Panayiotopoulos, C. Atlas of epilepsies. London, Springer-Verlag, 2010, 957-987.

225. Parisi, P., Ferri, R., Pagani, J. et al. Ictal video-polysomnography and EEG spectral analysis in a child with severe Panayiotopoulos syndrome. *Epileptic Disord*, 2005, 7(4), 333-339.
226. Parisi, P., Kasteleijn-Nolst, T., Piccioli, M. et al. A Case with Atypical Childhood Occipital Epilepsy “Gastaut Type”: An Ictal Migraine Manifestation with a Good Response to Intravenous Diazepam. *Epilepsia*, 2007, 48(11), 2181-2186.
227. Parmeggiani, L. Seri, S., Bnanni, P., Guerrini, R. Electrophysiological characterization of spontaneous and carbamazepine-induced epileptic negative myoclonus in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clinical Neurophysiology*, 2004, 115(1), 50-58.
228. Pascual-Castroviejo, I., Pascual-Pascual, SI., Peña, W., Talavera, M. Status epilepticus-induced brain damage and opercular syndrome in childhood. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 1999, 41(6), 420–423.
229. Patry, G., Lyagoubi, S., Tassinari, C. Subclinical "Electrical Status Epilepticus" Induced by Sleep in Children. *Arch Neurol*, 1971, 24(3), 242-252.
230. Pavlou, E., Gkampeta, A., Evangeliou, A. et al. Benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS): relationship between unilateral or bilateral localization of interictal stereotyped focal spikes on EEG and the effectiveness of anti-epileptic medication. *Hippokratia*, 2012, 16(3), 221-224.
231. Peltola, M. Liukkonen, E., Granstrom, M. et al. The effect of surgery in encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia*, 2011, 52(3), 602–609.
232. Penry, J., Dean, J. Valproate monotherapy in partial seizures. *The American Journal of Medicine*, 1988, 84(Suppl.1), 14-16.
233. Piccinelli, P., Borgatti, R., Aldini, A. et al. Academic performance in children with rolandic epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2008, 50(5), 353–356.
234. Pinton, F., Ducot, B., Motte, J. et al. Cognitive functions in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epileptic Disord*, 2006; 8(1), 11-23.
235. Polat, M., Gokben, S., Tosun, A. et al. Neurocognitive evaluation in children with occipital lobe epilepsy. *Seizure*, 2012, 21(4), 241-244.

236. Praline, J., Barthez, A., Castelnaud, P. et al. Atypical language impairment in two siblings: relationship with electrical status epilepticus during slow wave sleep. *J Neurol Sci*, 2006, 249(2), 166–171.
237. Prats, J., Garaizar, C., Garsia-Nieto, ML., Madoz, P. Antiepileptic drugs and atypical evolution of idiopathic partial epilepsy. *Pediatr Neurol*, 1998, 18(5), 402-406.
238. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1981, 22, 489–501.
239. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1989, 30, 389–399.
240. Rating, D., Wolf, C., Bast, T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6 month randomized, double blind, placebo-controlled study. Sulthiame study group. *Epilepsia*, 2000, 41, 1284-1288.
241. Rating, D. Treatment in typical and atypical rolandic epilepsy. *Epileptic Disorders*, 2000, 2(Suppl. 1), 69-72.
242. Reutlinger, C. et al. Deletions in 16p13 including GRIN2A in patients with intellectual disability, various dysmorphic features, and seizure disorders of the rolandic region. *Epilepsia*, 2010, 51, 1870–1873.
243. Ribacoba, R., Salas-Puig, J., Solar, DM. et al. The efficacy of the valproic acid-ethosuximide combination in the continuous slow point wave syndrome during sleep. *Neurologia*, 1997, 12, 335-338.
244. Ricci, S., Vigevano, F. Occipital Seizures Provoked by Intermittent Light Stimulation: Ictal and Interictal Findings. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 1993, 10(2), 201-208.
245. Riva, D., Vago, C., Franceschetti, S. et al. Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, 2007, 10(2), 278–285.
246. Rodríguez-Barrionuevo, A., Bauzano-Poley, E., Delgado-Marques, MP. et al. Atypical benign partial epilepsy of childhood. Clinical follow-up EEG study of 3 patients. *Rev Neurol*, 1998, 26(150), 197-204.
247. Roger, J., Bureau, M., Dravet, C. et al. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, London, United Kingdom, John Libbey, 2012, 217-254.

248. Roulet, E., Deonna, T., Despland, P. Prolonged Intermittent Drooling and Oromotor Dyspraxia in Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes. *Epilepsia*, 1989, 30(5), 564-568.
249. Rubboli, P., Nikanorova, M., Kolmel, M., Gardella, E. Encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES) induced by oxcarbazepine in idiopathic focal epilepsy in childhood. *Functional Neurology*, 2015, 1-3.
250. Rudolf, G., Valenti, MP., Hirsch, E., Szepetowski, P. From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: Insights into possible genetic factors. *Epilepsia*, 2009, 50(7), 25–28.
251. Saint-Martin, A., Petiau, C., Massa, R. et al. Idiopathic Rolandic Epilepsy with “Interictal” Facial Myoclonia and Oromotor Deficit: A Longitudinal EEG and PET Study. *Epilepsia*, 1999, 40(5), 611-620.
252. Saint-Martin, A., Carcangui, R., Arzimanoglou, A. et al. Semiology of typical and atypical Rolandic Epilepsy: a video-EEG analysis. *Epileptic Disorders*, 2001, 3(4), 173-182.
253. Saitoh, M., Kubota, M., Kimura, I. et al. A case of Panayiotopoulos syndrome showing an atypical course. *Seizure*, 2006, 15(8), 643-648.
254. Saltik, S., Uluduz, D., Cokar, O. et al. A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders. *Epilepsia*, 2005, 46(4), 524-533.
255. Sart, X., Demirbilek, V., Korkmaz, B. et al. The consequences of idiopathic partial epilepsies in relation to neuropsychological functioning: a closer look at the associated mathematical disability. *Epileptic Disord*, 2006, 8(1), 24–31.
256. Scheffer, I., Jones, L., Pozzebon, M. et al. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: A new syndrome with anticipation. *Ann Neurol*, 1995, 38(4), 633-642.
257. Scheltens-de Boer, M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia*, 2009, 50(7), 13-17.
258. Scholtes, F., Hendriks, M., Renier, W. Cognitive deterioration and electrical status epilepticus during slow sleep. *Epilepsy Behav*, 2005, 6(2), 167–173.
259. Seegmüller, C., Deonna, T., Dubois, CM. et al. Long-term outcome after cognitive and behavioral regression in nonlesional epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia*, 2012, 53(6), 1067-1076.

260. Shafrir, Y., Prensky, A. Acquired Epileptiform Opercular Syndrome: A Second Case Report, Review of the Literature, and Comparison to the Landau-Kleffner Syndrome, *Epilepsia*, 1995, 36(10), 1050-1057.
261. Shields, W., Snead, O. Benign epilepsy with centrotemporal spikes, *Epilepsia*, 2009, 50(Suppl.8), 10-15.
262. Sinclair, D., Snyder, T. Corticosteroids for the treatment of Landau-kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol*, 2005, 32, 300-306.
263. Snead, O., Hosey, C. Exacerbation of seizures in children by carbamazepine. *N Engl J Med*, 1985, 313(15), 916-921.
264. Specchio, N., Trivisano, M., Di Ciommo, V. et al. Panayiotopoulos syndrome: A clinical, EEG, and neuropsychological study of 93 consecutive patients. *Epilepsia*, 2010, 51(10), 2098–2107.
265. Stephani, U., Carlsson, G. The Spectrum from BCECTS to LKS: The Rolandic EEG Trait—Impact on Cognition. *Epilepsia*, 2006, 47(Suppl. 2), 67–70.
266. Stern, H., Gonen, O., Sadeh, M. et al. Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure*, 2010, 19, 12–16.
267. Tachikawa, E., Oguni, H., Shirakawa, S. et al. Acquired epileptiform opercular syndrome: a case report and results of single photon emission computed tomography and computer-assisted electroencephalographic analysis. *Brain and Development*, 2001, 23(4), 246-250.
268. Tassinari, C., Rubboli, G., Parmeggiani, L. et al. Epileptic negative myoclonus. *Adv Neurol*, 1995, 67, 181-197.
269. Tassinari, C., Ribboli, G. Cognition and Paroxysmal EEG Activities: From a Single Spike to Electrical Status Epilepticus during Sleep. *Epilepsia*, 2006, 47(Suppl.2), 40-43.
270. Tata, G., Guveli, B., Dortcan, N. et al. Panayiotopoulos syndrome and symptomatic occipital lobe epilepsy of childhood: a clinical and EEG study. *Epileptic Disorder*, 2014, 16(2), 197-202.
271. Taylor, I., Scheffer, I., Berkovic, S. Occipital epilepsies: identification of specific and newly recognized syndromes. *Brain*, 2003, 126, 753–769.
272. Taylor, I., Marini, C., Johnson, MR. et al. Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: is there overlap? *Brain*, 2004, 127(8), 1878–1886.

273. Taylor, I., Bercovic, S., Kivity, S., Scheffer, I. Benign occipital epilepsies of childhood:clinical features and genetics. *Brain*, 2008, 131, 2287-2294.
274. Tedrus, G., Fonseca, L. Autonomic seizures and autonomic status epilepticus in early onset benign childhood occipital epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2006, 64(3-B), 723-726.
275. Tedrus, G., Fonseca, L., Melo, E., Ximenez, V. Educational problems related to quantitative EEG changes in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, 2009, 15(4), 486–490.
276. Tedrus, G., Fonseca, L., Castilho, D. et al. Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. Evolutive clinical, cognitive and EEG aspects. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68(4), 550-555.
277. Tenenbaum, S., Deonna, T., Fejerman, N. et al. Continuous spike-waves and dementia in childhood epilepsy with occipital paroxysms. *J Epilepsy*, 1991, 10, 139-145.
278. Tovia, E., Goldberg-Stern, H., Ben Zeev, B. et al. The prevalence of atypical presentations and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 2011, 52(8), 1483-1488.
279. Tritiridou, M., Panou, T., Ramantani, G. et al . Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a clinical and cognitive evaluation. *Epilepsy Behav*, 2005, 7(3), 458-467.
280. Tsai, M., Lo, H., Chaou, W. Clinical and electroencephalographic findings in early and late onset benign childhood epilepsy with occipital paroxysms. *Brain and Development*, 2001, 23, 401-405.
281. Vadlamudi, L., Kjeldsen, M., Corey, L. et al. Analyzing the Etiology of Benign Rolandic Epilepsy A Multicenter Twin Collaboration. *Epilepsia*, 2006, 47(3), 550-555.
282. Vago, C., Bulgheroni, S., Franceschetti, S. et al. Memory performance on the California Verbal Learning Test of children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, 2008, 13(4), 600–606.
283. Van Bogaert, P., Aeby, A., De Borchgrave, V. et al. The epileptic syndromes with continuous spikes and waves during slow sleep:definition and management guidelines. *Acta neurol. belg*, 2006, 106(2), 52-60.
284. Veggiotti, P. Can protrusion of the tongue stop seizures in rolandic epilepsy?. *Epileptic Disord*, 1999, 1(4), 217-220.

285. Veggiotti, P., Baccaria, F., Guerrini, R. et al. Continuous Spike-and-Wave Activity During Slow-Wave Sleep: Syndrome or EEG Pattern? *Epilepsia*, 1999, 40(11), 1593-1601.
286. Veggiotti, P., Bova, S., Granocchio, E. et al. Acquired epileptic frontal syndrome as long-term outcome in two children with CSWS. *Neurophysiol Clin*, 2001, 31(6), 387-397.
287. Veggiotti, P., Cardinali, S., Granocchio, E. et al. Motor impairment on awakening in a patient with an EEG pattern of “unilateral, continuous spikes and waves during slow sleep”. *Epileptic Disord*, 2005, 7(2), 131-136.
288. Veggiotti, P., Maria, C., Federica, T. et al. Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): an update. *Epileptic Disord*, 2012, 14 (1), 1-11.
289. Verrotti, A., Latini G., Trotta, D. et al. Typical and atypical rolandic epilepsy in childhood: a follow-up study. *Pediatr Neurol*, 2002, 26(1), 26-29.
290. Verrotti, A., Salladini, C., Trotta, D. et al. Ictal cardiorespiratory arrest in Panayiotopoulos syndrome. *Neurology*, 2005, 64, 1816–1817.
291. Verrotti, A., Coppola, G., Manco, R. et al. Levetiracetam monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures. *Seizure*, 2007, 16(3), 271-275.
292. Verrotti, A., Coppola, G., D’Egidio, C. et al. Gastaut type-idiopathic childhood occipital epilepsy and childhood absence epilepsy: A clinically significant association? *Seizure*, 2010, 19(6), 368-372.
293. Verrotti, A., Filippini, M., Matricardi, S. Memory impairment and Benign Epilepsy with centrotemporal spike (BECTS): A growing suspicion. *Brain and Cognition*, 2014, 84(1), 123-131.
294. Verrotti, A., Sebastiani, M., Giordano, L. et al. Panayiotopoulos syndrome with convulsive status epilepticus at the onset: A long-term study. *Seizure*, 2014, 23(9), 728-731.
295. Vlaskamp, D., Callenbach, P., Rump, P. et al. Genotype–phenotype correlations in patients with GRIN2A variants. *European Journal of Pediatric Neurology*, 2015, 19(1), S4.
296. Volkl-Kernstock, S., Bauch-Prater, S., Ponocny-Seliger, E. et al. Speech and school performance in children with benign partial epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS). *Seizure*, 2009, 18(5), 320–326.

297. Wang, S., Weng, W., Fan, P., Lee, W. Levetiracetam in continuous spike waves during slow-wave sleep syndrome. *Pediatr Neurol*, 2008, 39(2), 85-90.
298. Wirrell, E., Camfield, P., Gordon, K. et al. Benign Rolandic Epilepsy: Atypical Features Are Very Common. *J Child Neurol*, 1995, 10(6), 455-458.
299. Wirrell, E., Hamiwka, L. Do children with benign rolandic epilepsy have a higher prevalence of migraine than those with other partial epilepsies or nonepilepsy controls? *Epilepsia*, 2006, 47(10), 1674-1681.
300. Wirrell, E., Ho, A., Hamiwka, L. Sulthiame therapy for continuous spike and wave in slow-wave sleep. *Pediatr Neurol*, 2006, 35(3), 204-208.
301. Wirrell, E., Sherman, E., Vanmastrigt, R., Hamiwka, L. Deterioration in cognitive function in children with benign epilepsy of childhood with central temporal spikes treated with sulthiame. *Journal of Child Neurology*, 2008, 23(1), 14–21.
302. Wolff, M., Weiskopf, N., Serra, E. et al. Benign Partial Epilepsy in Childhood: Selective Cognitive Deficits Are Related to the Location of Focal Spikes Determined by Combined EEG/MEG. *Epilepsia*, 2005, 46(10), 1661–1667.
303. Xiao, F., An, D., Deng, H. et al. Evaluation of levetiracetam and valproic acid as low-dose monotherapies for children with typical benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Seizure*, 2014, 23(9), 756-761.
304. Xiao, F., Dongmei, A., Sihan, C. et al. Clinical and Electroencephalographic (EEG) Features Associated With Refractoriness in Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes. *Journal of Child Neurology*, 2015, 30(12), 1591-1597.
305. Yalcin, A., Kaymaz, A., Forta, H. Reflex occipital lobe epilepsy. *Seizure*, 2000, 9, 436-441.
306. Yalçın, A., Toydemir, H., Celebi, L., Forta, H. Panayiotopoulos syndrome with coincidental brain lesions. *Epileptic Disord*, 2009, 11(3), 270-276.
307. Yan Liu, H., Wong, V. Spectrum of epileptic syndromes with electrical status epilepticus during sleep in children. *Pediatric neurology*, 2000, 22(5), 371-379.
308. Yasuhara, A., Yoshida, H., Hatanaka, T. et al. Epilepsy with continuous spike-waves during slow sleep and its treatment. *Epilepsia*, 1991, 32, 59-62.
309. You, S., Kim, D., Ko, T. Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS): early onset of seizures is associated with poorer response to initial treatment. *Epileptic Disord*, 2006, 8(4), 285-288.

310. Zhang, W., Zou, L., Ju, J., Li, X. Therapeutic effects of levetiracetam on electrical status epilepticus during sleep in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2012, 14(5), 340-343.