

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Д-р Филип Александров Алексиев

ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФСКИ ПРОМЕНИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С
МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА – КЛИНИЧНИ И ПСИХОМЕТРИЧНИ
КОРЕЛАЦИИ

Дисертационен труд

за присъждане на научна и образователна степен „Доктор по медицина“

Научна специалност 03.01.19 Неврология

Научен ръководител:

Доц. д-р Милена Миланова Миланова, д.м.

София, 2015

СЪДЪРЖАНИЕ

Съдържание	2
Въведение	7
Списък на използваните съкращения	9
Глава I: Литературен обзор	10
1. Множествена склероза – дефиниция, общи положения	10
1.1. Дефиниция	10
1.2. Клинични изяви	10
1.3. Ход на заболяването	12
1.4. Лабораторни методи за диагностициране на МС	14
2. Електроенцефалография (ЕЕГ)	15
2.1. Общи данни	15
2.2. Генератори на ЕЕГ активност	16
2.3. Техника на ЕЕГ регистрация	17
2.4. ЕЕГ монтаж – основни данни	18
2.4.1. Референтен (монополярен монтаж)	18
2.4.2. Биполярен монтаж	19
2.6. Нормална ЕЕГ	20
2.7. Абнормна ЕЕГ	21
2.7.1. Неспецифична находка и графоеlementи във фоновата активност	21
2.7.1.1. Честотно забавяне на основната активност	21
2.7.1.2. Асиметрия на фоновата активност в бета диапазона (бета-асиметрия)	22
2.7.1.3. Потискане (атенюация) на основната активност	22
2.7.2. Специфични епилептиформни графоеlementи	23
2.7.3. Локализация на абнормните графоеlementи	23
2.7.3.1. Фокална епилептиформна активност	24
2.7.3.2. Генерализирана епилептиформна активност	24
2.7.4. Степенуване на промените в ЕЕГ според корелацията с клиничната находка	25

2.8. Абнормна ЕЕГ при различни заболявания и състояния, свързани с дисфункция на главния мозък	26
3. Абнормна ЕЕГ находка при МС	28
3.1. Общи положения	28
3.2. Неспецифична находка и графоеlementи във фоновата активност и МС	29
3.3. Специфични епилептиформни графоеlementи и МС	30
4. Епилептични пристъпи и епилепсия	32
4.1. Епилептични пристъпи	32
4.2. Епилепсия	33
5. Епилептични пристъпи и епилепсия и МС	34
5.1. Епилептични пристъпи и МС	35
5.2. Епилепсия и МС	36
6. Магнитно-резонансна томография (МРТ) и МС	37
6.1. МРТ - Общи данни	37
6.2. МРТ находка при МС	38
6.2.1. T1 изобразяване	39
6.2.2. T2 изобразяване	39
6.2.3. Потискащо течностите инверзионно изобразяване (FLAIR)	39
6.2.4. Контрастно усилване с гадолиний	40
6.2.5. Мозъчна атрофия	40
6.3. МРТ и поставяне на диагнозата МС	41
6.4. МРТ – корелации	42
6.4.1. Връзка между ЕЕГ и МРТ	42
6.4.2. Връзка между МС, епилепсия и МРТ	42
7. Когнитивни нарушения и МС	43
7.1. Общи положения	43
7.2. Връзка между когнитивни нарушения и МРТ	45
8. Невропсихиатрични симптоми при МС	46
8.1 Общи положения	46
8.2 Депресия и МС	46

8.3. Електроенцефалографски промени при депресия	47
9. Клинични и психометрични скали	48
9.1. Общи положения	48
9.2. EDSS	48
9.3. PASAT	48
9.4. BDI – II	49
10. Изводи от литературния обзор	50
Глава II: Цели и задачи	52
Глава III: Клиничен контингент, документални и клинични методи	54
1. Клиничен контингент	54
2. Документални методи	54
3. Демографски методи	55
4. Клинични методи	55
5. Инструментални методи	56
6. Апаратни методи	58
7. Статистически методи	60
7.1. Дескриптивна статистика	60
7.2. Методи за проверка на хипотези	61
7.2.1. Параметрични методи	61
7.2.2. Непараметрични методи	61
Глава IV: Резултати	62
1. Клинико-демографски характеристики	62
2. Клинични и клинико-инструментални характеристики	66
2.1. Електроенцефалографски промени	66
2.1.1. Общи данни	66
2.1.2. Неспецифични промени – бавновълнова активност	68
2.1.3. Алфа-ритъм - промени	69
2.1.4. Възбудни (иритационни) прояви	71

2.1.5. Пароксизмална активност	72
2.2. Епилептични пристъпи	74
2.3. Епилепсия	75
2.4. Промени в съзнанието	75
2.5. Депресия	77
2.6. Когнитивна дисфункция	78
3. Зависимости	79
3.1. Патологична ЕЕГ	79
3.2. Степен на патологична находка в ЕЕГ	87
3.2.1. Патологична ЕЕГ 1. степен – корелации	87
3.2.2. Патологична ЕЕГ 2. степен – корелации	98
3.2.3. Патологична ЕЕГ 3. степен – корелации	109
3.3. Характеристика на електроенцефалографските промени	120
3.3.1. Неспецифични промени	120
3.3.1.1. Фокални неспецифични промени	120
3.3.1.2. Дифузни неспецифични промени	130
3.3.2. Възбудни (иритационни) прояви	140
Глава V: Обсъждане	148
1. Общи изводи	148
2. Клинико-демографска картина	148
3. Електроенцефалографски промени - общи резултати	149
4. Електроенцефалографски промени – степен на патологични промени, клинични и психометрични корелации	151
5. Електроенцефалографски промени – характеристика	154
6. Епилептични пристъпи и епилепсия	156
Глава VI: Изводи	157

Глава VII: Приноси	159
1. Научно-теоретични	159
2. Научно-приложни	159
3. Методични приноси (с потвърдителен характер)	159
Глава VIII: Библиография	160
Глава IX: Приложения	172
Списък с публикации	176

ВЪВЕДЕНИЕ

Множествената склероза (МС) е неврологично заболяване, което засяга предимно хора във втората и третата декада на живота. При неправилно поставена диагноза или неправилно лечение заболяването води до тежка инвалидизация със значими социално-икономически последици. МС спада към автоимунните демиелинизиращи заболявания на централната нервна система (ЦНС) с хронично протичане. Ходът на заболяването е с периодично появяващо се пристъпно или прогресиращо влошаване в неврологичния статус. Патогенетично неврологичният дефицит се дължи на образуването на плаки на демиелинизация предимно в бялото мозъчно вещество, както и в кортекса и субкортикалните ядра. Тези промени са съчетани с атрофия на мозъка и дегенерация. Заболяването има разнообразна клинична изява според областта на засягане на ЦНС. Най-често включва зрителна и очедвигателна дисфункция, парези, координационни, сетивни симптоми и тазо-резервоарни нарушения. Когнитивният дефицит, умората, както и психиатричната симптоматика засягат не малка част от болните с МС. Също така при определен процент от пациентите симптоматиката включва и появата на епилептични пристъпи, с последващо развитие на симптоматична епилепсия. Епилепсията е хронично заболяване, протичащо с пристъпи на преходна поява на огнищна и/или общомозъчна неврологична симптоматика – епилептични пристъпи. Клиничната изява на епилептичните пристъпи е разнообразна, съобразно ангажираната зона на мозъчната кора. При засягането само на определена популация от неврони в дадена зона пристъпите могат да се ограничават в изявата си, а при разпространението над други области води до генерализацията им. В диагностиката на пристъпните състояния основна роля има електроенцефалографията.

Електроенцефалографията (ЕЕГ) е електрофизиологично изследване, при което се осъществява регистрация на постсинаптични потенциали между групи неврони в кората на главния мозък. Тези промени се визуализират под формата на вълни с различна честота, амплитуда, полярност и пространствено разпределение. ЕЕГ позволява да се проследи както динамиката във фоновата активност, така и появата и характера на специфичните епилептиформни графоеlementи.

Поради комплексния характер на МС в диагностичния процес са включени разразнообразни невроизобразителни, неврофизиологични и ликворологични методи. В специализираната литература не се откриват достатъчно данни, проследяващи електроенцефалографските промени при МС и тяхната корелация с клиничната изява, хода и динамиката на заболяването, което дава основание за провеждането на по-задълбочен анализ на тази проблематика.

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

МС – Множествена склероза	мкВ – микро Волт
ППМС – Първично-прогредиентен ход на МС	N1,N2,N3 – стадии на бавноеълнов сън
ВПМС – Вторично-прогредиентен ход на МС	R – стадий на съня с бързи очни движения
ПРМС – Пристъпно-ремитентен ход на МС	ГПА – генерализирана пароксизмална активност
ПрПМС – пристъпно-прогредиентен ход на МС	ГТКП – Генерализиран тонично-клоничен пристъп
КИС – клинично изолиран синдром	ПКП – парциален комплексен пристъп
РИС – радиологично изолиран синдром	ПМП – парциален моторен пристъп
НМО – невромиелитис оптика	ПСП – парциален сензорен пристъп
ЕЕГ – Електроенцефалография	ЕП – евокирани потенциали
N – нормална ЕЕГ	МА – мозъчна атрофия
P1 – патологична ЕЕГ 1. степен	МРТ – магнитно-резонансна томография
P2 – патологична ЕЕГ 2. степен	МИД – мултиинфарктна деменция
P3 – патологична ЕЕГ 3. степен	ЦНС – централна нервна система
ФНП - фокални неспецифични промени	БА – болест на Алцхаймер
ДНП - дифузни неспецифични промени	EDSS – Expanded Disability Status Scale
ПА – пароксизмална активност	PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test
ФПА – фокална пароксизмална активност	BDI-II – Beck Depression Inventory
ПЛЕД/PLED – периодични латерализирани епилептиформени разряди	КД – когнитивен дефицит
	КН – когнитивни нарушения

ГЛАВА I: ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Множествена склероза – дефиниция, общи положения

1.1. Дефиниция

Общоприето е, че множествената склероза (МС) е хронично възпалително аутоимунно заболяване на имунната система, което засяга централната нервна система (ЦНС) (6; 10; 13; 149). МС спада към групата на демиелинизиращите заболявания на ЦНС и засяга повече от един милион души по света (6). Заболяването предизвиква висока степен на двигателна инвалидизация в млада и средна възраст, която е на второ място след травмите на ЦНС (6). Болестността в България е 44,5/100000 население, а заболяемостта 1,03/100000 население (13), като по този начин нашата страна спада към групата с висока болестност (6). От МС заболяват по-често жените, като междуполовото съотношение е 2:1 (6). Въпреки че заболяването е известно повече от едно столетие то все още остава с неизяснена етиология (6). Касае се за прогресивно заболяване с наличие на множество лезии (плаки на демиелинизация) в главния и гръбначния мозък (6; 48), където големината на плаките варира от части от милиметъра до няколко сантиметра (6). От клинична гледна точка МС се характеризира с голямо разнообразие в симптоматиката (6).

1.2. Клинични изяви

Клиничната картина на МС е разнородна и зависи от вида и степента на засягане на отделните структури на ЦНС (6). Клиничната изява на МС най-често започва със зрителни или очедвигателни симптоми (49%), парези на

крайниците или парестезии (42%), координационни (23%) и тазо-резервоарни (10%) нарушения. Към по-редките симптоми (5%) спадат вертигото, тригеминалната невралгия, пароксизмалните състояния, дизартрията (13). Симптомите могат да се изявят самостоятелно или в комбинация (6; 13). В хода на заболяването при пациентите се развиват очедвигателни нарушения, парези, парестезии (88%), координационни (82%), тазо-резервоарни (63%) или когнитивни (40%) нарушения (13). Невритът на нервус оптикус се презентира типично с остра или подостра загуба на зрението на едното или двете очи, често съчетано с болка (27). Увредата на пирамидния тракт се изявява със спастично повишен мускулен тонус, хиперрефлексия на сухожилните надкостни рефлексии, наличието на различни по тежест и локализация парези, както и наличие на патологични рефлексии от групата на Бабински и Росолимо, промени в мускулната сила и тонус (7). Сетивните прояви могат да бъдат възбудни или отпадни. Към възбудните спадат парестезията и болката, а хипестезията и анестезията към отпадните. Парестезиите се срещат най-често, в повечето случаи те се изявяват асиметрично (7; 170). Симптомът на *Lehrmitte* е чувство на преминаване на ток при флексия на врата. Въпреки че не е специфичен за МС, той се среща при 5-10% от пациентите със сетивна изява (16). Болките могат да се проявят като начална симптоматика на МС. Те обхващат различни части на тялото (шия, гръб, крайници) и в някои случаи са с опасващ характер, но могат и да протичат под формата на пристъпни атаки с неволеви мускулни контракции (170). Стволовата симптоматиката се предопределя от локализацията на плаките на демиелинизация. Включва интернуклеарна офталмопареза - при увреда на фасцикулус лонгитудиналис медиалис и инсуфициенция на съдружните очни движения; атаксия – при увреда в малкия мозък или пътищата му; дисфункция на черепномозъчните нерви, включваща лезия на

лицевия нерв, дисфония, дисфагия и дизартрия. При над 50% от пациентите се наблюдава хоризонтален, вертикален или ротаторен нистагъм (7; 198). Тазо-резервоарната симптоматика включва инконтиненция и/или задръжка на тазовите резервоари. По-често се срещат микционните нарушения с полакиурия, инконтиненция, никтурия. Сексуалната дисфункция е също често срещана, макар и по-рядко споменавана от пациентите (7; 41). Висшите корови функции се засягат, като това клинично се проявява с когнитивна дисфункция, паметови нарушения, дистимия, депресия, както и афазия (199). При МС се срещат и пароксизмални състояния като епилептични пристъпи и епилепсия (65, 78).

1.3. Ход на заболяването

По отношение на хода, т.е. динамиката във времето, заболяването е условно разделено на четири форми (6; 13). На първо място е най-често срещаната пристъпно-ремитентната МС (ПРМС). Тя се среща в около 85% от случаите. Характеризира се с ясно обособени пристъпи, т.е. неврологичен дефицит, продължаващ над 24ч., или влошаване на предходен симптом с 0.5 или повече по скалата за оценка на инвалидизация EDSS (Expanded Disability Status Scale). Пристъпът не трябва да е предизвикан от фебрилитет, инфекция или друга ясно дефинирана причина. След пристъп следва пълно възстановяване на неврологичната симптоматика за период най-малко 30 дни - т. нар. ремисия (11; 13). Първично-прогресивна МС (ППМС) се среща при 10% от пациентите. Характеризира се с наличието на прогресивно влошаване по отношение на неврологичния статус, като това настъпва след отключването на първите симптоми на заболяването (7; 13). Вторично-прогресивната МС (ВПМС) форма се констатира при наличие на остатъчна

неврологична симптоматика след пристъп на МС или трайно постепенно влошаване в него, без ясно отграничени пристъпи или ремисии (13). При около 40% от пациентите с ПРМС се наблюдава конверзия във вторично-прогресиентен ход 6-10 години след дебюта на заболяването, като това се счита за недобър прогностичен белег (6), а след 25 години заболяването преминава във прогресия при 90% от пациентите (11). При наличието на пристъпи и прогресия се констатира пристъпно-прогресиентна МС (ПрПМС). Наличието на клинични данни, съответстващи на симптоматиката на МС, без обаче да покрива критериите на заболяването се описва като клинично изолиран синдром (КИС) (6). От друга страна находка на МРТ с характеристика на такава както при МС, без клинична изява, се отбелязва като радиологично изолиран синдром (РИС). Въпреки че КИС и РИС не покриват критериите за МС рискът при тях от трансформация в клинично сигурна такава е повишен (190). В зависимост от времето, за което се кумулира неврологичен дефицит се отграничават две форми на МС – доброкачествена и злокачествена. При пациентите с доброкачествено протичане симптомите на МС са по-леко изразени по отношение на дебюта на заболяването, честотата и тежестта на пристъпите, както и прогресията на неврологичната симптоматика. Бенигнената форма на МС се среща при 30-40% от пациентите. Злокачествените форми, противоположно на доброкачествените такива, се характеризират с чести пристъпи и бърза прогресия на заболяването, водещо до бързо развитие на тежка инвалидизация (11; 13).

1.4. Лабораторни методи за диагностициране на МС

При диагностицирането и проследяването на активността на МС в клиничната практика се прилагат различни методики. Освен подробната анамнеза и обстоятелството изследване на клиничния статус, основно значение в диагностичния процес имат и някои лабораторни методи. Магнитно-резонансната томография (МРТ) се е наложила през последните десетилетия като основен инструмент за диагностициране и проследяване на динамиката на МС (35). МРТ показва детайлно общия товар, локализацията, активността и характера на плаките на демиелинизация. Диагнозата МС чрез МРТ се поставя чрез ревизираните критерии на Barkhof и Tintore (25; 189).

Изследването на церебро-спиналния ликвор дава допълнителна информация, особено в случаите, когато клиничната изява на МС е атипична или МРТ находката не покрива напълно критериите за поставяне на диагнозата (13). Офталмологичното изследване показва типични промени при пациенти след прекаран ретробулбарен неврит (141). Неврофизиологичните изследвания все още имат важно място в диагностичния алгоритъм. Основно място тук имат мултимодалните евокирани потенциали (МЕП), които в миналото преди развитието на образната диагностика са били ключови за поставянето на диагнозата МС, въпреки че тяхното диагностично значение в последно време намалява (142). Въпреки че за разлика от МЕП, електроенцефалографията (ЕЕГ) не е намерила толкова широко приложение в диагностиката и проследяването на МС, тя отразява определени промени, свързани с това заболяване.

2. Електроенцефалография (ЕЕГ)

2.1. Общи данни

Електроенцефалографията представлява регистрация на мозъчна електрична активност като функция на постсинаптичната разлика в електричните потенциали между различни групи неврони (2; 66). Тя измерва пространственото разпределение на волтажните полета върху скалпа, както и тяхната вариация във времето (66; 89). Осъществява се чрез поставяне на електроди върху скалпа, снемане на електричния сигнал и неговото усилване и преобразуване (53; 104). Електродите се поставят съобразно международната система 10-20, разработена от Н.Н. Jasper през 1958г, като по този начин се осигурява симетрично стандартизирано разположение на електродите върху скалпа съобразно анатомичните особености на главата (3; 53). Посредством системата 10-20 се дава възможност за повтаряемост и сравняване на записите (2). Позициите на електродите се означават според зоната, на която са поставени: F – фронтален, T – темпорален, P – париетален, O – окципитален, A - аурикуларен, като има възможност за поставяне на допълнителни електроди (104; 125). Регистрацията на ЕЕГ се извършва посредством електроенцефалографски апарат, който регистрира флукуациите в разликата на електрически потенциали между две точки на скалпа (125). Тази разлика води до отклонение на електроенцефалографската крива от изоелектричната линия според разликите между входните терминали на т. нар. диференциален усилвател за дадена двойка електроди на ЕЕГ апарата (3).

2.2. Генератори на ЕЕГ активност

Активният транспорт на йони между нервните клетки и междуклетъчното пространство създава разлика в електричните потенциални между вътрешната и външната страна на клетъчната мембрана (1; 172). Това дава възможност за възникване на потенциали на действие на невроните, посредством които е възможно предаването на електрични сигнали в ЦНС. По този начин се генерира мозъчната електрична активност, като тя може да бъде регистрирана чрез ЕЕГ. Дендритните генератори са разположени вертикално и имат два полюса, единият от които е относително отрицателен, а другият относително положителен, т.нар. дипол. Тъй като дендритните генератори са разположени радиално спрямо повърхността на скалпа в дадено време посредством повърхностен електрод се регистрира най-често само единият полюс на генератора (1; 66). Отчита се активността на големи групи неврони в различни зони на церебралния кортекс. Потенциалите произхождат първично от апикалните дендрити на пирамидните клетки в повърхностния слой на мозъчната кора, но са модифицирани от различни субкортикални структури, най-вече от таламуса и асцендиращите проекции на възходящата част на ретикуларната система. По този начин възниква синхронизацията и ритмичността на кортикалната електрична активност върху широки зони на мозъчните полукълба (89; 66). Това до някъде е предпоставка за използването на ЕЕГ в изследването на някои аспекти на невроналната дисфункция, свързана с МС.

2.3. Техника на ЕЕГ регистрация

Електроенцефалографският запис се осъществява съобразно стандартизиран алгоритъм. Мозъчната електрична активност се снима чрез електроди, поставени върху скалпа, като след усилване на сигнала и филтриране на ненужните честоти биологичният сигнал се предава като аналогов или при по-съвременните ЕЕГ апарати, след цифрово-аналогово преобразуване, като дигитален (2; 67; 125). За правилната и точна преработка на входящия сигнал е необходимо наличието на диференциален усилвател, чрез който е възможен записът на потенциалната разлика между два скалпови електрода. Всеки усилвател има два входни канала, свързани със скалповите електроди, исторически наречени G1 и G2 (вход 1 и вход 2). По конвенция, когато вход 1 е относително негативен спрямо вход 2 се отчита отклонение от изоелектричната линия по посока нагоре, и обратно, когато вход 1 е относително позитивен спрямо вход 2 се регистрира отклонение надолу. Когато потенциалите на вход 1 и вход 2 са еднакви (еквипотенциални) или инактивни, тогава липсва отклонение от изоелектричната линия (68; 89; 173). Стандартният ЕЕГ запис е с времетраене от 10 до 30 мин, съобразно нуждите (2; 68; 174). След почистване на кожата (с цел намаляване на импеданса) се поставят електроди върху главата. Те се подреждат съобразно международната система 10-20. Електродите се поставят върху скалпа на определени по стандарт места съобразно точно определени анатомични белези (89; 125). Според системата 10-20 се мери разстоянието между назион и инион и обиколката на главата, като електродите се поставят на интервали от 10 или 20% от тези разстояния (3; 68). По време на записа пациентът седи спокойно със затворени очи. Стандартните активационни процедури включват отваряне и затваряне на очи 3 пъти по време на записа,

хипервентилация с продължителност 3 мин. (при необходимост 5 мин.), както и интермитентна фотостимулация при ниски, средни и високи честоти в диапазона 0.5 до 30 Хц. При провеждането на ЕЕГ записа се включва и симултанно видеонаблюдение със синхронизирано записване на ЕЕГ и видео сигналите (68). Техниката на регистрация на ЕЕГ при изследването на пациенти с МС не показва съществени различия.

2.4. ЕЕГ монтаж – основни данни

Електроенцефалографските монтаж – основни данни могат да се разглеждат като софтуерно подобрение на хардуерно модулирания входен сигнал (89). Основният принцип на монтажите е регистрация на потенциалната разлика в електричните полета между две точки посредством електроди, като електродите са подредени по точно определена схема. По този начин се повишава локализационната стойност на електроенцефалографския запис (125). В практиката (включително и при изследването на пациенти с МС) са се наложили два основни вида монтаж – основни данни:

2.4.1. Референтен (монополярен монтаж)

Референтният вид запис се характеризира с измерването на разликата в потенциалите между активните електроди и един общ референтен електрод, който по конвенция се слага на ухото или в някои случаи на *processus mastoideus* (2; 53).

2.4.2. Биполярен монтаж

При този тип монтаж се регистрират разликите в електричните потенциали между два съседни електрода на сравнително кратко разстояние (2; 53).

За цялостна и детайлна оценка на електроенцефалографската картина се препоръчва ЕЕГ записите да се оценяват в минимум три монтажа: два биполярни (лонгитудинален и трансверзален) и референтен. Въпреки това е възможно използването на практически неограничен брой montaje за постигане на оптимален локализационен ефект (89; 127; 173).

2.5. Активационни процедури

Прилагането на активационни процедури по време на ЕЕГ записа дава важна информация за наличието на абнормност (54). Те могат да предизвикат промени в нормалната ЕЕГ, както и да влошат патологичните промени при абнормна ЕЕГ-находка (9). При ЕЕГ запис в нормални условия се изследва наличието на промени при отваряне и затваряне на очи, по време на хипервентилация и интермитентна фотостимулация (2). По-рядко се прилагат други активационни процедури като звукова стимулация, сън, сънна депривация, провокация с алкохол, четене, както и медикаментозна провокация (9). При пациенти с МС могат да се прилагат, както стандартни, така и специфични активационни процедури.

2.6. Нормална ЕЕГ

Нормалната електроенцефалографска находка се определя от някои основни критерии, свързани с честотата, амплитудата, полярността и пространственото разпределение на вълните (4; 175). Мозъчната електрична активност се състои от активности (ритмични и/или неритмични) с различна честота, която се измерва в Херц (Hz) или цикли за секунда (9). Вълните, честотно съставляващи ритмите се делят на: 1) Делта 0,5-3,5 Hz; 2) Тета 4-7,5 Hz; Алфа 8-13 Hz; Бета 13-30 Hz; Гама 30-70 Hz (9; 175). Когато основната активност има предимно ритмична характеристика тя се нарича „ритъм“ (68). Нормалната ЕЕГ активност търпи промяна съобразно възрастта, като в кърмаческа и детска възраст преобладават бавновълновите честоти до 8 Hz, а при възрастните алфа-ритмичната активност (9; 125). При хора над 60-годишна възраст се отчита забавяне и известна дезорганизация на алфа-ритъма, както и увеличаване на количеството на бавните вълни (177).

В покой, будно състояние и затворени очи нормалната ЕЕГ-находка има определени характеристики. Във фронталните, фронто-темпоралните и темпоралните отвеждания доминира ниско до средноамплитудна бета-активност. Средната ѝ честота е в диапазона 16-21 Хц. Примесена е с единични и/или групирани ниско до средноамплитудни тета-вълни с честота 4-6 Хц. Центро-парието-окципитално преобладава алфа-ритъмът, чиято честота обикновено е в границите 9-11 Хц. Амплитудата на алфа-ритъма варира значително, като често се регистрира амплитудна модулация с вретенообразна характеристика – т. нар. алфа-вретена (9; 53; 68). Амплитудно алфа-ритъмът често показва лека интерхемисфериална асиметрия, като над лявата хемисфера е с леко (до 25%) по-ниска амплитуда

при десноръжките (4; 9). Честотно алфа-ритъмът при нормални условия не показва значима асиметрия (175).

2.7. Абнормна ЕЕГ

Абнормната ЕЕГ е свързана с наличието на специфични и неспецифични графоелементи. Находката може да бъде с фокално начало или генерализирана, като фокалната активност може да бъде със или без последваща вторична генерализация (68; 124). При прегледа на записа се преценява вида, формата и честотата на графоелементите, както и тяхната полярност, пространствено разпределение, динамика и повлияване от активационни процедури (5; 175).

2.7.1. Неспецифична находка и графоелементи във фоновата активност

Наличието на неспецифични промени в ЕЕГ е израз на фокална или общомозъчна дисфункция на сивото и бялото мозъчно вещество (68; 123). Регистрира се при епилепсия, мозъчен оток, енцефалит, дегенеративни заболявания, интоксикация и др. (5; 53; 90).

2.7.1.1. Честотно забавяне на основната активност

При възрастни се счита за патологична находка при забавяне на основната активност с 1 Хц. По отношение на алфа-ритъма при възрастните забавяне под 8 Хц се оценява като патологично. Появата на такъв вид забавяне в трасето се наблюдава при дифузна дисфункция на кортикални и субкортикални структури (175). Находката е неспецифична, тъй като се

среща при различни съдови, метаболитни, токсични и травматични ноксии (125).

Наличието на амплитудна разлика във фоновата активност се означава като асиметрия. При най-малко 50% редукция или 100% повишение на амплитудата в засегнатата хемисфера в сравнение с контралатералната хомотопна област се констатира интерхемисфериална асиметрия (89; 175). Счита се, че асиметрията е добър показател на наличие на дисфункция. Нискоамплитудни асиметрии се срещат при субарахноиден кръвоизлив, поренцефали кисти и др. От друга страна високоамплитудните такива може да се наблюдават при наличие на реактивна глиоза (постоперативно или в следствие на неоплазия) (5; 124).

2.7.1.2. Асиметрия на фоновата активност в бета диапазона (бета-асиметрия)

Описва се като неспецифичен феномен, най-често свързан с употребата на бензодиазепини и барбитурати (124). Наличието на фокална бета-асиметрия е свързана понякога с фокална неоплазия на главния мозък (91).

2.7.1.3. Потискане (атенюация) на основната активност

Наличието редукция в основния ритъм под 10 мкВ в монополярен референтен монтаж се обозначава като атенюация на основната активност. Генерализираното потискане на трасето е свързано често с количествено нарушение на съзнанието или тежка дифузна енцефалопатия (90; 124)

2.7.2. Специфични епилептиформени графоеlementи

В тази група се включват вълнови промени с относително тясна връзка с епилептични пристъпи и синдроми, въпреки че могат да се срещат и при други състояния с нарушение на функцията на главния мозък, в това число и при МС. Графоеlementите се делят според формата и честотата си на:

1. Спайк (острие): продължителност 40 до 70 мсек, честота над 13 Хц.
2. Множество острия (мултиплени спайкове, полиспайкове).
3. Остра вълна: продължителност от 70 до 200 мсек, честота от 5 до 12 Хц.
4. Бавна вълна: продължителност над 200 мсек, честота под 5 Хц.
5. Комплекс спайк-бавна вълна.
6. Комплекс полиспайк-бавна вълна.
7. Комплекс остра-бавна вълна.

2.7.3. Локализация на абнормните графоеlementи

Локализирането на патологичните промени в ЕЕГ е от съществено значение за диагностично-терапевтичния процес на редица неврологични заболявания, като това важи най-вече за епилепсията. Находката в ЕЕГ се дели на фокална и генерализирана в зависимост от това дали разрядите се регистрират в някои или във всички отвеждания едновременно.

2.7.3.1. Фокална епилептиформна активност

Характеризира се с появата на специфични графоелементи в едно или няколко съседни отвеждания, като изявата им може да бъде и контралатерално или асинхронно в други региони. Поляритетът на разрядите е по-често негативен и тяхната поява може да е свързана с клинична манифестация на епилептичен пристъп - иктална ЕЕГ (5; 124). По-често обаче фокалната пароксизмална активност остава без клинична изява, т.е. интериктална. Често се отчитат промени във фоновата активност в мястото, където се регистрират фокалните пароксизми. Те са свързани с дезорганизация на трасето и наличието на по-голямо количество бавни вълни от тета и/или делта честотния спектър (5; 175).

2.7.3.2. Генерализирана епилептиформна активност

Среща се значително по-рядко от фокалната активност и се характеризира с внезапната и едновременна поява на епилептиформни графоелементи над двете хемисфери или над по-голямата част от тях. Разрядите са двустранно симетрични и обикновено амплитудно най-изразени във фронталните отвеждания (5; 68). Въпреки това може да се наблюдава известна асиметрия и разлика в продължителността на пароксизмите при вторичногенерализирана активност с фокално начало. За да се констатира вторична генерализация обаче е необходимо наличието на фокална находка под формата на пароксизми и/или честотна дезорганизация на трасето (5; 127).

2.7.4. Степенуване на промените в ЕЕГ според корелацията с клиничната находка

Luders и Noachtar (123) включват в заключенията на ЕЕГ-разчитанията степенуване на патологичните промени. Под внимание са взети:

1. Видът на електроенцефалографските абнормности и степента им на клинична значимост, т.е. тяхната връзка с мозъчната увреда
2. Основното заболяване, на чийто фон са възникнали или са налични дадените ЕЕГ промени
3. Количественото състояние на съзнанието (будност; сомнолентеност; сопор; кома; анестезия; нервно-мускулна блокада)

Съобразно горепосочените критерии проведените ЕЕГ-та се класифицират в следните категории:

1. Нормална ЕЕГ – липсват промени.
2. Патологична ЕЕГ 1-ва степен – налични са неспецифични промени, отнасящи се към честотата, амплитудата, формата, полярността и пространственото разпределение на вълните. Няма наличие на специфични епилептиформни графоеlementи.
3. Патологична ЕЕГ 2-ра степен – наличие на по-изразени неспецифични промени, липса на пароксизмална активност или промяна в съзнанието.
4. Патологична ЕЕГ 3-та степен – отчитане на пароксизмална активност или тясна връзка на находката в ЕЕГ с клиничното състояние на пациента; наличие на каквато и да е количествена промяна в съзнанието.

5. Технически трудна ЕЕГ – записът се осъществява трудно поради недобрата кооперативност на пациента или наличие на обстоятелства, възпрепятстващи правилното провеждане на ЕЕГ-записа.
6. Технически недостатъчна ЕЕГ – наличие на голямо количество артефакти, което възпрепятства разчитането на записа, както и неговата точна интерпретация.

В литературната справка към момента на съставянето на литературния обзор не бяха намерени специфични протоколи за провеждане конвенционала ЕЕГ при пациенти с МС.

2.8. Абнормна ЕЕГ при различни заболявания и състояния, свързани с дисфункция на главния мозък

По-обширното и по-подробно отразяване на тази тема надхвърля рамките на настоящия труд, въпреки това тук ще споменем някои примери за отражението върху ЕЕГ при презентацията на различни нокси. Наличието и характерът на промените в ЕЕГ са били изследвани при много неврологични и други заболявания и състояния. Най-вече това се отнася за епилепсията като най-голямата група заболявания с пристъпен характер. Също така са правени редица изследвания при заболявания с изразена в различна степен дегенеративна компонента.

Характерът и степента на електроенцефалографските промени са изследвани при 45 пациента със среднотежка и тежка форма на болестта на Алцхаймер (БА), като тази група пациенти била сравнена с контролна група от 82 пациента с мултиинфарктна деменция (МИД). Патологични промени са констатирани при 59% от изследваните, като доминиращи са били неспецифичните промени със значително забавяне на основната фонова

активност. Въпреки това ЕЕГ не е успяла да отграничи двете групи пациенти (116). В друго подобно проучване са сравнявани ЕЕГ промени при пациенти с БА и здрави контроли. Измерванията включват изследване на основната честота, както и алфа-, бета, тета- и делта-честотните диапазони, получени от честотен спектрален анализ. При пациентите с БА се отчита значима редукция в бета- и алфа-спектъра, както и в основната честота (49). Прогностичната стойност на ЕЕГ е изследвана и при пациенти след остър аноксичен инцидент. Изследвани са 39 пациента след сърдечен арест и последваща апнея, резултиращи в кома. Според характера на ЕЕГ находката пациентите са били разделени в 5 групи, като пациентите в групи 4 и 5 са имали най-лоша прогноза, и обратно, тези в група 1 са имали най-добри изгледи. Във 2-ра и 3-та група ЕЕГ резултатите не са били с достатъчно ясна стойност. Подобрението в ЕЕГ през първите 10 дни от инцидента са били с добра прогноза, и обратно, постепенно влошаване в ЕЕГ е отговаряло лоша прогноза. Точността на прогнозата е била 83% (93). Значително унилатерално хемисфериално забавяне във фоновата активност в дясната хемисфера като ранен електроенцефалографски белег е било отчетено при пациент с прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (102). ЕЕГ показва и чувствителност към промени в мозъчната активност, свързани с медикаментозни интоксикации - квазипериодични генерализирани епилептиформни разряди са констатирани при интоксикация с баклофен (73).

3. Абномрна ЕЕГ находка при МС

3.1. Общи положения

Както при редица други заболявания, наличието на електроенцефалографски промени при пациенти с МС е било обект на изследване на много проучвания през последните 50 години и в научната литература могат да се намерят редица източници на тази тема (83; 114; 155; 161; 166; 167; 180), включително и за влиянието на кортикостероидната терапия върху ЕЕГ при пристъп на МС (50). Carrubba посочва, че електроенцефалографското изследване с детайлен анализ има потенциал да се развие в диагностичен тест за доказване на МС (42). По данни на различни литературни източници при 40-60% от пациентите с МС са налични промени в ЕЕГ (34; 79; 80; 115; 200), като Danielczyk открива такива промени при 76% от пациентите (60). В същото проучване се констатира корелацията между тежестта на неврологичния дефицит и процента на налични ЕЕГ промени, като пациентите с лек неврологичен дефицит ЕЕГ абнормностите са били отчетени при 26%, а пък при тези с тежък неврологичен дефицит процентът стига до 86% (60). Въпреки това в специализираната литература могат да се открият и противоречиви съобщения. Ghezzi и съват. (80) не откриват статистически значима връзка между абнормностите в ЕЕГ и клиничната изява на МС (продължителност, ход, инвалидизация, клинична форма). От друга страна Colon констатира наличието на корелация между степента на инвалидизация и промени във фоновата активност на ЕЕГ (50). В по-ранно проучване на Szorfi и съват. (59) е открито значително по-голямо количество на епилептиформни графоеlementи при пациенти с прогресивна МС. При изследване на динамиката на МС и електроенцефалографската картина някои автори посочват, че в по-голяма степен тежестта на инвалидизация,

отколкото продължителността на МС, са предпоставка за степента на ЕЕГ промените (60).

3.2. Неспецифична находка и графоеlementи във фоновата активност и МС

Електроенцефалографските промени във фоновата активност при МС са документирани от Нагег и съвт. в детайлно проучване, където е установено статистически значимо увеличение на бавновълновите честоти и бетачестотите за сметка на намаленото количество на алфа-честоти (88). В по-стари проучвания е констатирано наличието на доминираща високоамплитудна 6-10 Хц./алфа-тета-активност, често асоциирана с централно-фронтални разряди при пациенти с бенигна форма на МС (115). Ghezzi и съват. документират наличието на бавновълнова активност в тета-и/или делта-спектъра, като тя е била фокална, генерализирана или смесена (81). Друг колектив от автори описва наличието на корелация между степента на инвалидизация на пациентите с МС и количеството на бетачестотна активност във фронтално-централната област, както и количеството тета-активност в темпоралните области (50). Същите автори констатирали и динамиката в ЕЕГ картината след провеждане на кортикостероиден курс по време на МС пристъп, като в стадия на подобрение се отчита увеличаване на количеството на алфа-честотите парieto-окципитално.

3.3. Специфични епилептиформени графоеlementи и МС

В специализираната литература някои автори отбелязват, че наличието на епилептиформени разряди в ЕЕГ на пациенти с МС е рядкост (77). Според Rudkowska и съват. наличие на пароксизмална активност се наблюдава при 12% от болните с МС (163). Регистрират се фокални и генерализирани, както и смесени фокални и генерализирани епилептиформени разряди (81). Срещат се различни по характер пароксизми: разряди от остри и бавни вълни (200) фокални бавни комплекси спайк-вълна (33); генерализирани комплекси спайк-вълна (32). Голям брой литературни източници коментират и наличието на пароксизми под формата на периодична латерализирана епилептиформена активност с унилатерално и/или билатерално хемисфериално представяне (22; 32; 33; 44; 150). Raicević и съват. правят извод, че пароксизмите като израз на специфични ЕЕГ промени са в корелация с епилептичните пристъпи при пациенти с МС (153). Някои литературни източници коментират наличието на специфични промени при пациенти с МС и преобладаваща дегенеративна компонента на заболяването. По данни от по-ранни проучвания в прогресивната фаза на МС е констатирано значително по-голямо количество двустранни ЕЕГ абнормности, както и билатерални епилептиформени разряди (остри вълни, двустранни разряди) (59). Тази група автори посочва също, че фокалните специфични абнормности са налични в редки случаи. Въпреки това по данни на Korwin-Piotrowska при пациенти с МС и корова атрофия се съобщава за наличие на фокални пароксизми при 25% от тях, като само 5% са имали епилептични пристъпи, с което авторите заключават, че епилептиформените разряди се появяват по-рано отколкото епилептичните пристъпи (103). Обсъждана е възможна корелация между появата на пароксизмална

активност в ЕЕГ и наличието стволова симптоматика в неврологичния статус при пациенти с МС (163).

Към описваните огнищни епилептиформни абнормности спадат фокални периодични бавни комплекси спайк-вълна (в дясната хемисфера, започващи вляво фронтално), описани при епилептичен статус при пациенти с МС (33). Volau и съват. описват случай на пациент с МС, при който са регистрирани разряди от генерализирани комплекси спайк-вълна с честота 3-4 Хц. и продължителност 1-8 сек., като пациентът е имал клинична изява с пристъпи с характер на ГТКП и абсанси (32). Периодичната латерализирана епилептиформна активност (PLED) е графоеlement, който може да бъде проява на много патологични състояния и се среща при различни заболявания включително и при МС (22; 91). Описано е наличие на мултифокални (повече от 3) PLED при различни заболявания: съдови лезии; инфекции на ЦНС; токсични/метаболични разстройства; екзацербация на епилептични пристъпи; исхемични мозъчни инсулти; паранеопластичен енцефалит; мозъчни метастази; множествена склероза, като смъртността, асоциирана с PLED е 57% (91; 108). Primavera и съвт. документират случай на МС пациент с клинична изява на сензо-моторна афазия при парциален епилептичен статус, без промяна на съзнанието и наличие на PLED в ЕЕГ картината (150). Има съобщение за подобен случай на комплексен парциален епилептичен статус при пациент с давност на МС 3 години и пристъпно-ремитентен ход на заболяването, и три пристъпа, при който е регистриран PLED-разряд вляво фронтално при първия пристъп и biPLED при втория. PLED-разрядите са били с преходен характер и са отшумяли за около 2 седмици (44).

4. Епилептични пристъпи и епилепсия

4.1. Епилептични пристъпи

Епилептичните пристъпи са обусловени от дисфункцията на определени невронални групи на главния мозък. Клиничната изява на епилептичните пристъпи зависи от засегнатата зона на главния мозък (121). За точното описание на епилептичните пристъпи са били предлагани много класификационни схеми. Въпреки това към момента все още е в сила международната класификация на епилептичните пристъпи на Международната лига за борба с епилепсията от 1981г. (24; 122). Според класификацията пристъпите се делят на две основни вида – парциални (фокални) и генерализирани.

- 1) Парциални (фокални) пристъпи – огнището на дисфункционални неврони е в дадена област на мозъка (24). Парциалните пристъпи се делят на:
 1. Парциални прости – пристъпите протичат без промяна на съзнанието.
 2. Парциални комплексни - пристъпите са с промяна на съзнанието.
- 2) Първично генерализирани пристъпи – за тях е характерно внезапно и паралелно ангажиране на обширни структури в двете хемисфери (8; 24).

Трябва да се отбележи, че във времето са предлагани много ревизии на настоящата класификация, като някои от тях я отхвърлят напълно (28), въпреки това в настоящото изследване е използвана тази класификация.

4.2. Епилепсия

Епилепсията е хронично пристъпно заболяване на главния мозък, което се характеризира с повтарящи се епилептични пристъпи (8; 126). Те имат различна клинична фенотипна изява (моторна, сетивна, автономна, психична) и динамика. При епилепсията не се открива значима междуполова и междурасова разлика. Честотата на епилепсията е между 4 и 10 на 1000 души население, а заболяемостта от 20 до 70 на 100000 население, като има два пика, а именно в детска- и над 65-годишна възраст. Средната продължителност на епилепсията е 13 г., смъртността е 0.4-4% (8). От етиологична гледна точка се счита, че епилепсията е мултифакторно заболяване, като основни фактори за развитие на заболяването са генетичното предразположение и влиянието на околната среда (55). Към генетичните фактори спадат различни генни, геномни и хромозомни мутации. Придобитите фактори включват пре- и перинатални увреди, малформации, кръвоизлив, исхемия, възпаление, новообразования, травма, интоксикация. Към по-специфичните увреди на ЦНС спадат и дегенеративните такива, както и демиелинизиращите процеси. Различното им съчетание обуславя характера на епилептичния синдром (55; 147).

Според етиологията епилепсиите се разделят на три групи:

- 1) Идиопатични – при тях няма доказана причина, освен възможна генетична такава. Представяват около 20% от общия дял на епилепсиите. Към тази група спадат най-вече епилепсиите в детска възраст (57; 126).
- 2) Криптогенни – дялът им от епилепсиите представлява 60%. При тези случаи има предполагаема причина на базата анамнезата, клиничния

статус и изследванията, но тя не може да бъде доказана. Кriptoгенните епилепсии се срещат във всяка възраст (56; 126).

- 3) Симптоматични – в тази група са епилепсиите с ясно установена причина, водеща до мозъчна лезия. Обхващат 20% от епилепсиите и се срещат във всички възрастови групи, като в по-млада възраст основно се касае за посттравматична епилепсия, а в по-напреднала се среща най-често епилепсия на фона на съдово заболяване или новообразования (126). Към симптоматичните епилепсии спадат и тези, възникнали на фона на множествена склероза.

5. Епилептични пристъпи и епилепсия и МС

5.1. Епилептични пристъпи и МС

Епилептичните пристъпи не са чести при пациенти с дефинитивна МС (36; 87), но въпреки това те се срещат по-често отколкото в общата популация (81; 87), т.е. средно при около 2-2,5% от болните (43; 194). Общо казано, рискът от поява на епилептични пристъпи е завишен при пациенти с МС (137; 169; 181), въпреки че причинната връзка между МС и епилептичните пристъпи все още не е изяснена (29), а и в специализираната литература се откриват известни противоречия по този въпрос. Nakano и съавт. също потвърждават наличието на повишен риск от развитие на епилептични пристъпи, но не само при пациенти с МС, а и при болни с невромиелитис оптика (136). Подобни заключения правят и други автори, като допълнително корелират клиничната картина с МРТ находката (47). От заключенията на Sponsler и съавт. става ясно, че пациентите с МС биха могли да получат епилептичен пристъп по което и да е време на живота, като 1,95% от пациентите с МС са претърпяли такъв в различна възраст от живота си (179).

Въпреки това средната възраст на дебют на епилептични пристъпи при пациенти с МС е 33 години (43). Макар и рядко, епилептичният пристъп би могъл да бъде дебют на МС (43; 179). Nakano констатира, че дебютът на МС при пациенти с епилептични пристъпи в сравнение с болни без такива е значително по-ранен (136). Въпреки това има и научни съобщения, където не се открива връзка между честотата на пристъпите и тежестта или хода на МС (81). Cheng и съавт. посочват, че честотата на епилептичните пристъпи е значително по-голяма при тези пациенти с МС, при които се наблюдава повтаряемост на пристъпите, независимо от клиничния ход на МС, за разлика от тези болни, при които епилептичните пристъпи настъпват само при клинично влошаване на МС (47). В единични случаи епилептичните пристъпи биха могли да бъдат и коморбидитет на МС. Пример за това е описаният от Viveiros и съавт. клиничен случай на пациент с парциални комплексни епилептични пристъпи с начало 15 години преди дебюта на МС, при който на МРТ се открива хипокампадна склероза (194).

По литературни данни най-често се срещат генерализираните тонично-клонични пристъпи (ГТКП), по-редки са парциалните прости и парциалните комплексни пристъпи (29; 136). ГТКП са с честота 68,6% а парциалните прости и парциалните комплексни пристъпи с честота 21,6%. При 35,3% от пациентите е бил установен само един пристъп. Епилепсия парциалис континуа (продължителни фокални моторни пристъпи) се е проявила при 5,9% от пациентите и е била съчетана с когнитивни нарушения. Епилептичните пристъпи като дебют или насочващ симптом към поставяне на диагнозата МС са били налични при 27,4% от пациентите (138). Включително има съобщения за дисфатични епилептични пристъпи като единствен симптом на МС пристъп (171). Описан е случай на сензо-моторна афазия, без количествено нарушение на съзнанието при пациент с 10-

годишна анамнеза за клинично сигурна МС. Някои автори обръщат внимание на факта, че понякога е трудно отдиференцирането на епилептични от неепилептични пристъпи в контекста на това, дали епилептичните пристъпи са дебют на МС или не (132). Buttner потвърждава, че колкото по-дълъг е интервалът от първия МС пристъп до първия епилептичен пристъп, толкова по-голяма е вероятността епилепсията да има друга причина (36).

5.2. Епилепсия и МС

В научната литература има голям брой съобщения за връзката между МС и епилепсия. Тя е известна от повече от 100 години (153). Общата заболяемост от епилепсия при пациенти с МС 3-6 пъти по-висока отколкото в общата популация (65; 78; 148). Изразена в проценти заболяемостта се движи в границите между 2% (43) и 2,5% (194), като по някои литературни данни тя достига 6,55% (129), но има и съобщения за ниска такава - 0,89% (138). В проучване, проведено от Catenoix при 1,3% от пациентите с МС и епилепсия не е била открита никаква друга причина за наличието на епилепсия освен МС (43). Engelsen описва наличието на разлика в средната възраст на дебют на МС и епилепсия. Средната възраст на дебют на МС е 25,2 години, а на епилепсията 32,6 години (65). В това число е и описан случай на епилепсия парциалис континуа като дебютиращ симптом на МС (182). Но по някои литературни данни епилептичните пристъпи могат да се манифестират по-късно от началото на промените в ЕЕГ (103). Въпреки наличните предположения причината за развитие на епилепсия при пациенти с МС все още не е докрай изяснена (40; 133). Накрая е уместно да се спомене, че в литературата като цяло преобладава мнението, че прогнозата на епилепсията при МС е добра (100; 181).

6. Магнитно-резонансна томография (МРТ) и МС

6.1. МРТ - Общи данни

Магнитно-резонансната томография (МРТ) е съвременна методика за изобразяване на структурите на човешкото тяло. Тя намира своето приложение и при нервните болести, като има водеща роля в диагностиката и проследяването на динамиката на МС (30; 134; 135). Базира се на изменението на магнетизацията на ядрата на химичните елементи под едновременното действие на две електромагнитни полета, едното от които е статично, а другото въртящо се електромагнитно поле. Това физично явление се нарича ядреномагнитен резонанс (14; 31). При МРТ се отчита т. нар. време на релаксация, което е отделената енергия при релаксация на водородните протони след внезапно прекратяване на радиочестотния импулс, активиращ въртящото се електромагнитно поле (31). Известни са две времена на релаксация:

- 1) T1 – лонгитудинална релаксация
- 2) T2 – трансверзална релаксация

Времената на релаксация са специфични за отделните тъкани, както и за възможните патологични промени при тях (14; 135). В T1 образите визуализацията е с подобна характеристика на КТ, но значително по-детайлен, като костните структури остават без сигнал. В T2 образите са по-неясни, а тъканните течности са в бял цвят (14). Налични са и други образни режими, чрез които се акцентира върху различните физиологични и патологични структурни зависимости между тъканите. T1W и T2W (T1/T2 weighted sequence) – акцентирание на контраста на образите съответно в T1 и T2; PDW (Proton density-weighted sequence) – акцентирание върху разликата в протонните плътности; FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) – потискане

на сигнала в T2 от течностите в ликворните пространства (14; 190). При провеждането на МРТ е необходимо комбинирането на различни техники и режими.

За увеличаване на диагностичната стойност на МРТ образите се прилагат контрастни материи, като се използват вещества с парамагнитни свойства, проникващи през кръвно-мозъчната бариера в увредените области (14; 191).

6.2. МРТ находка при МС

МРТ е много чувствителен метод за детекция на лезии на демиелинизация, но с малка специфичност по отношение на установяване на МС като причина за тях (14; 78). Чувствителността на МРТ по отношение на лезиите се увеличава допълнително при апликация на контраст (78). Поради това МРТ се е наложила в консенсусите и алгоритмите за диагностиката на МС като основен метод на избор (13; 45). Използват се коронарни, аксиални и сагитални T1 и T2 серийни скенирания, FLAIR, T1W, T2W и PDW изображения, както и натоварено с гадолиний контрастиране (13; 14; 30). Специфичната локализация на лезиите е в corpus callosum, перивентрикуларно, в кратките кортико-субкортикални аркуатни връзки, също така субтенториално в ствола, крачетата на малкия мозък, пода на четвърти вентрикул и шийния отдел на гръбначния мозък. Типичната форма е овоидна, а размерът на лезиите е над 6 мм в диаметър, като те са разположени перпендикулярно на надлъжната ос на вентрикулите. Част от лезиите трябва да показват контрастно усилване под формата на "отворен пръстен". В сивото мозъчно вещество също се установяват лезии. Според локализацията им в церебралния и церебеларния кортекс са описани три групи лезии – субпиални, интракортикални и левкокортикални (146). Лезиите, установени

при МРТ са характерни, но не и специфични за МС. МРТ дава възможност за установяване на дисеминацията на лезиите във времето и пространството (13; 14; 45; 184). В течение на времето МРТ е успяла да намали диагностичната сойност на неврофизиологичните тестове при диагностиката на МС (110).

6.2.1. T1 изобразяване

При T1 изобразяване се установяват хипоинтензни (тъмни), които показват остро настъпил оток или деструкция на тъканите. Корелират с тежестта на клиничните симптоми и отговарят патохистологично на демиелинизираща лезия с аксонална деструкция и реактивна глиоза. Хроничните T1 хипоинтензни лезии (черни дупки) са по-специфични за деструкция на тъканите в сравнение с T2 абнормностите (13; 23).

6.2.2. T2 изобразяване

При този вид изобразяване (както и в PDW и FLAIR) се установяват хиперинтензни лезии (светли), които се наблюдават както в ранните стадии (преобладаване на възпалението), така и в по-късните стадии (преобладаване на дегенеративната тъканата увреда и глиоза). С оглед на броя на лезиите се измерва т.нар. товар на заболяването, с което се обозначава общата площ на T2 лезиите, измерена в мм² (13; 14).

6.2.3. Потискащо течностите инверзионно изобразяване (FLAIR)

Този вид изобразяване усилва контраста между ликвора и лезиите. Осигурява по-добро разграничаване между вентрикулния ликвор (тъмен)

перивентрикулерните T2 лезии (светли), както и повишава контраста на лезиите, особено на коровите и юкстакортикалните в сивото мозъчно вещество (13).

6.2.4. Контрастно усилване с гадолиний

Гадолинийумът е контраст, който се използва за повишаване на чувствителността на T1 изобразяването. Контрастът дава информация за повишения пермеабилитет на кръвно-мозъчната бариера вследствие на възпалението (187). При нормални условия гадолинийумът не преминава кръвно-мозъчната бариера, освен ако нейният пермеабилитет не е повишен. Изследването е полезно за отграничаване на нови от стари лезии. Усилването с гадолинийум корелира с възпалението и се наблюдава при всички нови плаки. Продължава от 2-6 седмици, колкото и обикновено продължава пристъпа (13; 30; 184).

6.2.5. Мозъчна атрофия

Мозъчната атрофия (МА) и нейната роля в патогенезата на МС представлява интерес за редица автори. МА се счита за белег на по-лоша прогноза по отношение на хода и тежестта на МС (185). Тя прогресира по-бързо при пациенти МС и показва сигнификантна корелация с товара на плаки на демиелинизация, когнитивна дисфункция, както и със степента на инвалидизация (151). Chaudhuri поставя МА на водещо място от самото начало на заболяването и смята демиелинизацията по-скоро за компонент в рамките на невродегенеративен процес, отколкото за пряк резултат от автоимунна увреда (46). Способността за образуване на връзки, както между

отделните области на мозъка, така и в тях, е нарушена в следствие атрофията (58). МРТ показва в различна степен картина на вътрешна хидроцефалия, разширени субарахноидни пространства, корава и подкорова атрофия.

6.3. МРТ и поставяне на диагнозата МС

МРТ диагнозата се поставя въз основа на ревизираните критерии на Barkhof и Tintore (25; 189). Необходимо е да се установят данни за дисеминация на лезиите в мозъка. Лезиите трябва да бъдат по-големи от 3 мм напречен диаметър и поне една от тях да бъде над 5 мм. Поне една от лезиите трябва да бъде разположена перивентрикуларно или инфратенториално. Усилването на лезиите с гадолиний и наличието на лезии в corpus callosum са важен симптом, защото те не са типични за съдови увреждания. Формата и ориентацията на лезиите има отношение към corpus callosum, тъй като възпалението при МС е по хода на мозъчните съдове, които са разположени перпендикулярно на corpus callosum (30; 31). Поради тази причина лезиите са удължено овлидни и наподобяват пръсти, излизащи от дланта на ръката, т. нар. "пръсти на Dawson". В тези критерии са включени и гръбначно-мозъчните лезии. Наличието на T2 хиперинтензни гръбначномозъчни лезии е специфично за МС, защото такива лезии не се появяват при възрастови промени. Те трябва да бъдат поне 3 мм, но по дължина да не заемат повече от 2 гръбначномозъчни сегмента, както и да не засягат целия напречник на гръбначния мозък (13).

6.4. МРТ - корелации

6.4.1. Връзка между ЕЕГ и МРТ

В научната литература е описано наличието на предполагаема връзка между промените в МРТ и ЕЕГ при пациенти с МС и епилептични пристъпи, въпреки липсата на убедителни данни за това (87). Описано е наличието на фокална пароксизмална активност на ЕЕГ, кореспондираща с плака в левия темпорален дял при пациент с дисфазия като единствена изява на МС пристъп (171). Наличието на 5 и повече не-перивентрикуларни плаки е свързано със значително повече патологични ЕЕГ находки (34). Въпреки това по данни на някои проучвания не е намерена връзка между товара с плаки на демиелинизация и ЕЕГ (139). Уместно е да се спомене, че в литературата към момента все още не е достатъчно проучена връзката между ЕЕГ и МРТ при пациенти с МС.

6.4.2. Връзка между МС, епилепсия и МРТ

Такава връзка е констатирана при пациенти с плаки на демиелинизация, разположени във фронталните области и асоциирани с фронтална корава и калозална атрофия, както и тежка степен на инвалидизация. МРТ показват също така множество субкортикални плаки (131). В друго научно съобщение се потвърждава наличието на кортикални и субкортикални лезии като причина за епилептични пристъпи с пациенти с МС. Thompson изказва предположението, че наличието на големи лезии би могло да бъде асоциирано с продължителни епилептични пристъпи (188). Popescu и съавт. потвърждават, че кортикалната демиелинизация е субстратът на прогресия при МС, като тя корелира при болните с ирверзибилна прогресия, епилепсия

и когнитивни нарушения (146). При пациенти с пристъпно-ремитентен ход на МС и епилепсия се открива по-тежка и по-бързо развиваща се кортикална патология, отколкото при такива с ПРМС и без епилепсия (40).

7. Когнитивни нарушения и МС

7.1. Общи положения

Когнитивните нарушения (КН) при МС са обект на внимание през последните десетилетия. В литературата има описани различни изяви на когнитивна дисфункция във връзка с разнородния ход на основното заболяване (128). Те са често срещани при пациенти с МС (112) и са налични при 40-60% от пациентите (84; 86; 96; 186). По някои данни те варират между 30,5% (183) и 65% (39; 152). Появяват се още в началото на заболяването, включително и в стадия на клинично изолиран синдром и радиологично изолиран синдром (96; 143; 158), и са налични във всички стадии на заболяването (157). Въпреки това наличието на КН при клинично изолиран синдром не може да предскаже вероятността за конверсия в МС (74). КН представляват сериозно усложнение на МС (118). Те са разнородни по своя характер, но по данни на по-скорошни проучвания се предполага специфичен патерн, свързан с МС (86). Когницията е нарушена в ранните стадии на МС, като предиктивната стойност на въздействието на КН върху степента на инвалидизация все още е неясна (61). Пациентите с ППМС имат по-тежък когнитивен дефицит отколкото тези с ПРМС. При ППМС той обхваща вниманието, скоростта на обработка на информация, работната памет, екзекутивната функция и вербалната епизодична памет. Докато при болни с пристъпно-ремитентен ход на МС се засяга основно скоростта на обработване на информацията и работната памет (164; 192). КН се срещат

често и при пациенти с ВПМС. Отнасят се до алтерацията в скоростта на получаване и преработка на нова информация, както и до абстрактното мислене (19). Нарушена е скоростта на обработка на информация, както и поддържането на внимание (196). Когнитивните функции се поддържат от невронални мрежи и са в голяма зависимост от интегритета на дългите асоциативни пътища на бялото мозъчно вещество, посредством които се предава потокът от информация между отдалечените кортикални области (21). Мозъчната увреда при МС е свързана предимно с нарушаване на дългите асоциативни, кортико-кортикални и кортико-субкортикални връзки (21; 111; 112), както и с корова и мозъчна атрофия (62). В този смисъл някои автори смятат, че все още не е открита стриктна връзка между когнитивните нарушения и субкортикалната патология на бялото мозъчно вещество, а за сметка на това все повече се дискутира първичната роля на кортикалната патология (39). С хода на заболяването и когнитивна дисфункция е асоциирана и степента на кортикална увреда (120), като според някои източници нарушената кортико-кортикалната комуникация е важен фактор за появата на когнитивни нарушения (113). Засягането на сивото мозъчно вещество при МС е налично още в началото на заболяването, като настъпва по-бързо от атрофията на бялото мозъчно вещество (145). Поради това дифузната и фокалната увреда в сивото мозъчно вещество също би могла да служи за маркер на прогресията на МС (94). Има съобщения, че при ПРМС кортикалните лезии са по-добър предиктор за когнитивно нарушение отколкото лезиите в бялото мозъчно вещество. Въпреки това се смята, че лезиите в бялото мозъчно вещество биха могли да допринесат за развитието на когнитивен дефицит – по-специално скоростта на обработка на информация (140).

7.2. Връзка между когнитивни нарушения и МРТ

Използването на МРТ допринася за изясняването на връзката между невроизобразителните промени и степента на когнитивно нарушение (75). Чрез МРТ може да се проследява ходът и прогресията на когнитивните нарушения при МС, както и зависимостта между степента им и МРТ находката (76). Връзката между когнитивните промени и МРТ находката включва промени в различни области като лезии в бялото мозъчно вещество, кортикални и дълбоки лезии в сивото вещество, както и нормално изглеждаща на МРТ нервна тъкан (18). Установено е, че пациентите с по-голям товар на Т2 лезии имат по-изразени когнитивни нарушения след 5-годишно проследяване (158). Отражено е и наличието на връзка между атрофията на сиво мозъчно вещество и степента на когнитивните нарушения както при ремитентната, така и при прогрredientната форма на МС (159). Rossi и съавт. констатират, че въз основа на МРТ изследвания е установено нарушение на комисуралните пътища, което предопределя промяната в когницията. Това подкрепя теорията за мултиплено функционално нарушение на връзките между структури на сивото мозъчно вещество, настъпващи вторично в резултат на специфични лезии в бялото мозъчно вещество (162). При МС често се откриват неокортикални хипоинтензни Т1 лезии, като към момента не е открита ясна връзка между тях и степента на когнитивна дисфункция (23). В редки случаи големи кавитарни лезии могат да се наблюдават и при пациенти с МС. Те корелират с ППМС, относително високия EDSS и тежка когнитивна дисфункция (156). Като цяло МРТ абнормностите при ППМС биха могли да предскажат наличието и степента на когнитивни нарушения, които биха се манифестирали в рамките на пет години от изследването (144). Също така при ППМС е открита връзка между

когнитивния дефицит и товара с T1 и T2 лезии, но не и със степента на атрофия (193). Подобно и при ПРМС товарът с кортикални лезии и загуба на нервна тъкан са основните структурни промени, асоциирани с когнитивни нарушения при ПРМС (38).

8. Невропсихиатрични симптоми при МС

8.1 Общи положения

При пациенти с МС се срещат редица психични симптоми като депресия, тревожност, obsесивно-компулсивно разстройство, параноидни изживявания и др. (165). Описва се също и намалена емоционална чувствителност към отрицателни стимули (63). Наличието на невропсихиатрични симптоми намалява качеството на живот (149), включително и при пациенти с клинично изолиран синдром (20). Като цяло колкото по-тежък е неврологичният дефицит, толкова по-изразени са психичните симптоми, като това важи особено за пациенти с прогресивен ход на МС (165).

8.2 Депресия и МС

Депресивната симптоматика е най-честият психиатричен симптом при МС, той има отрицателен ефект върху работоспособността, социалните контакти и качеството на живот при пациентите (15). Тя се среща доста по-често при МС отколкото в здравата популация (101). Депресията се среща при 56% процента от МС пациентите, като не е открита значима междуполова разлика и е срещана по-често при по-младите и на средна възраст пациенти, докато при тези над 51-годишна възраст е по-рядка (15; 109). Включително при пациенти с бенигна форма на МС (EDSS < 3 след поне 10 години

протичане на МС) е констатирана депресия при 53.3% (52). EDSS може да бъде предиктивен фактор на депресията при МС (130). Социалният статус също има значение – по данни на Alajbegović депресията се среща по-често при пациенти с висше образование, безработни и неженени пациенти (15). Също така при пациенти с прогресиентен ход се наблюдава по-малко позитивна самооценка и промяна в афективната оценка на реалността (117). Депресията не е ясно асоциирана със специфични МС лезии, но е често асоциирана с други симптоми като умора и когнитивни нарушения (109). Въпреки това възможен органичен субстрат за развитие на депресия при пациенти с МС би могъл да бъде редукцията в обема на хипокампитите (82). Депресията повлиява и когнитивните функции по отношение на скоростта на обработка на информация при пациентите с ПРМС (119). Посочва се наличието на силна връзка между умора, депресия и степента на инвалидизация при МС (97).

8.3. Електроенцефалографски промени при депресия

По данни за Hughes и съавт. между 20 и 40% от пациентите с депресия имат патологична находка, регистрирана чрез конвенционална ЕЕГ (95). Някои автори описват само леки неспецифични промени с общо забавяне на трасето и/или отклонения в алфа-ритъма (64). Констатирана е също така известна алфа-асиметрия при депресивни пациенти (62). Промените в електроенцефалографската картина при депресия и МС са коментирани по-скоро в контекста на фармакотерапията и отговора към различни антидепресанти (51).

9. Клинични и психометрични скали

9.1. Общи положения

За правилната и обективна оценка на протичането и динамиката на МС клиничната практика се използват редица скали и тестове. За нуждите на настоящия труд са резлюмирани следните тестове и въпросници:

9.2. EDSS

EDSS е скала за проследяване и оценка на инвалидизацията при пациенти с МС (107). Тя е предложена от Kurtzke през 1955г., като е ревизирана през 1983г. (12). Скалата дава възможност за систематизирана оценка на състоянието на пациентите, като предимно е насочена към двигателния дефицит (17). Наличието на корелации между EDSS и различните прояви на МС е било обект на редица изследвания. Така например се описва по-тежка инвалидизация, оценена с EDSS при пациенти с МС или NMO и епилептични пристъпи (40; 136). Често коментирана е и връзката между EDSS и хода на МС. Cadavid и съавт. смятат, че EDSS при ППМС и ВПМС не рефлектира недостатъчно прогресията на заболяването, както и терапевтичния ефект (37).

9.3. PASAT

Слуховият тест за серийно добавяне (Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT) е широко използван инструмент при диагностика на когнитивни нарушения при различни заболявания, като той играе основна роля в различни проучвания при МС (99; 154). Тестът е въведен от Gronwall през 1977 година първоначално за оценка на възстановяването на пациенти след мозъчно сътресение (85). Посредством PASAT се оценява устойчивостта на

вниманието и работната памет и по-специално скоростта на преработка на слухова информация (197). При този тест пациентът трябва да направи сбор от 60 двойки единични числа, като всяко число е добавено към предходното. Числата се диктуват от запис през равен период от време, който е 2 или 3 секунди, а максималният брой верни отговори е 60. Тестът PASAT е включен като важен тест в оценката на изхода на МС както поради неговата чувствителност по отношение на когнитивната дисфункция (160), така и по отношение на умората (195). В литературата са описани различни корелации между PASAT и различни методики за потвърждаване на МС като например корелация между PASAT и евокирани потенциали, търсена при пациенти с ППМС и ВПМС (98), PASAT и товарът с плаки на демиелинизация на МРТ (168). При оценка на PASAT е необходимо да се обърне внимание на начина на оценяване, тъй като някои автори смятат, че чувствителността на теста се увеличава ако се смятат за верни отговори само последващи правилно отговорени двойки числа (168; 195).

9.4. BDI - II

Скалата за оценка на депресия на Беck (BDI) е широко разпространена. Тя е навлязла в практиката основно при психиатрични пациенти, но също така намира и голямо приложение в неврологията. Използва се за преценка на тежестта на депресия при пациенти с МС (15), както и за установяване на корелацията между когнитивни нарушения, депресия и качество на живот при МС (26). При изследване с BDI при пациенти с МС Kitis и съват. констатират значително увеличена честота на депресивните симптоми (101). По данни на Kale и съвт. около 57% от пациентите с МС имат оценка по скалата на Беck над 11 (97). Пациенти с BDI оценка >13, т.е. с депресия,

показват редукция на субрегиони от хипокампа, както и повишени нива на кортизол в кръвта (82). Описана е добра корелация между оценката по BDI и оценката на степента на инвалидизация по скалата EDSS (101). Въпреки това Anhoque и съвт. не намират връзка между нивото на редукция на качеството на живот и депресия или инвалидност при пациенти с клинично изолиран синдром (20). Към момента липсват данни за наличие на корелационни зависимости между BDI от една страна и EEG от друга.

10. Изводи от литературния обзор

Въз основа на направената подробна литературна справка може да се каже, че множествената склероза е хронично заболяване на ЦНС с автоимунна и дегенеративна компонента, което засяга предимно млади хора във втората и третата декада на живота и по-често жените. Неврологичната симптоматика е разнообразна според локализацията на лезиите в главния и гръбначния мозък. Най-често срещани са невритът на зрителния нерв, пирамидната, стволовата, церебеларната, сетивната и тазорезервоарната симптоматика. Към церебралната изява спадат умората, невропсихиатричните нарушения, както и пристъпните състояния, често под формата на епилептични пристъпи, нозологично обособени в симптоматична епилепсия.

От прегледаните литературни данни може да се направи заключение, че при пациентите с МС съществува по-голям риск от епилептични пристъпи, както и от развитието на симптоматична епилепсия. Епилептичните пристъпи са фокални и/или генерализирани, а някои автори описват и такива с по-особена изява като напр. дисфатичните.

Електроенцефалографските промени при пациенти с МС са били обект на неголям брой клинични изследвания. Основно са разглеждани в контекста на

епилептичните пристъпи и епилепсията като симптом на МС. Малък брой източници коментират ЕЕГ промените във фоновата активност. Също така в литературата не се открива единен специфичен протокол за провеждане и оценяване на промените в ЕЕГ при МС. Откриват се и съобщения, характеризиращи отделните епилептиформни графоеlementи, наблюдавани при пациенти с МС. Коментирана е и връзката между промените в ЕЕГ и клиничната изява на МС най-вече по отношение на давността на заболяването, хода и степента на инвалидизация. Наличието на промени в електроенцефалографската картина и корелацията им с находката на МРТ са били също обект на малък брой изследвания.

Справката от литературните източници по отношение на невропсихиатричните изяви на МС ни показва, че най-често срещаното афективно нарушение при пациенти с МС е депресията. Въпреки това липсват изследвания, които ясно дефинират електроенцефалографските промени при пациенти с МС и невропсихиатрични симптоми.

За обективизиране на симптомите на МС е наличен богат избор от стандартизирани скали и въпросници. Те са добре систематизирани с фокус върху определени характеристики на симптоматиката, свързана с МС. За целите на настоящото изследване са разгледани скалата за оценка на инвалидизация при МС (EDSS), слуховият тест за серийно добавяне (PASAT), както и скалата за оценка на тревожност и депресия BDI-II. Към момента на изготвянето на литературния обзор не се откриват подробни изследвания, описващи връзката между ЕЕГ тези скали и промените в ЕЕГ при пациенти с МС.

ГЛАВА II: ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

1. Цел

Да се определи влиянието на клиничната изява, степента на инвалидизация, формата и хода на протичане на заболяването върху електроенцефалографската картина при пациенти с МС. Да се потърсят корелации между някои клинични характеристики, свързани с МС и патологични промени, регистрирани при конвенционална ЕЕГ. За постигането на тази цел е необходимо да се изпълнят следните задачи:

1. Да се опишат основните демографски характеристики на изследваната група пациенти (възраст, пол), както и клиничната изява, форма, давността и ходът на МС.
2. Да се създаде и адаптира общ протокол за провеждане на конвенционална ЕЕГ при пациенти с МС, включващ категоризиране на степента на патология в ЕЕГ въз основа на електроенцефалографската находка и клиничната картина при пациентите.
3. Да се опишат промените в основните характеристики на конвенционалната ЕЕГ (вълнови, честотни, амплитудни) при пациенти с МС.
4. Да се потърсят зависимости между патологично променената ЕЕГ, степените на патология в ЕЕГ и отделни клинични и психометрични характеристики при болни с МС.
5. Да се опишат специфичните епилептиформни промени (генерализирана/фокална пароксизмална активност) в ЕЕГ, както и да се потърсят зависимости между определени специфични и

неспецифични промени в ЕЕГ и отделни клинични и психометрични характеристики при болни с МС.

6. Да се опише семиологията на епилептичните пристъпи (парциални (прости/комплексни и/или генерализирани тонично-клонични) със съпътстващата иктална ЕЕГ находка при пациенти с МС, както и да се определи честотата на епилептичните пристъпи и епилепсията, свързана с МС.

ГЛАВА III: КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ, ДОКУМЕНТАЛНИ И КЛИНИЧНИ МЕТОДИ

1. Клиничен контингент

Осъществи се проспективно изследване върху последователни стационарни пациенти, приети в Клиника за интензивно лечение на нервни болести (КИЛНБ) на МБАЛНП „Св. Наум“, както и амбулаторно проследявани пациенти през периода 2010-2013 година. Всички включени в изследването пациенти дадоха информирано съгласие за провеждане на процедурите съобразно зададения протокол, като преди това получиха детайлна информация за всички процедури, които ще бъдат проведени. При невъзможност на пациентите да вземат решение за участие в изследването (поради тежестта на заболяването) съгласие за участие дадоха близките на пациентите. Проведените ЕЕГ записи се извършиха в кабинет за ЕЕГ проследяване към КИЛНБ на МБАЛНП „Св. Наум“. Включени бяха общо 67 пациента с церебро-спинална форма на множествена склероза, разделени в групи в зависимост от клиничния ход и доминиращата клинична изява на МС, както и давността на заболяването.

2. Документални методи

За целите на настоящия дисертационен труд беше прегледана подробно медицинската документация на всеки един от изследваните пациенти, която включваше епикризи от предходни хоспитализации, резултати от невроизобразителни, неврофизиологични и лабораторни изследвания.

3. Демографски методи

Изследвани бяха две основни демографски характеристики – пол и възраст на пациентите.

4. Клинични методи

Снета беше подробна анамнеза на настоящото заболяване, неврологичен статус, отчитане на давността и клиничния ход на МС.

Според клиничния ход пациентите бяха разделени в четири групи: такива с първично-прогредиентен ход (ППМС), вторично-прогредиентен ход (ВПМС), пристъпно-ремитентен ход (ПРМС), и с пристъпно-прогредиентен ход (ПрПМС) на основното заболяване.

При оценката на неврологичния статус на пациентите беше обърнато внимание на степента на инвалидизация, която беше обективизирана, чрез скалата EDSS (Виж глава 5. Инструментални методи).

Беше взето под внимание това, дали пациентите са в пристъп на МС по време на изследването..

Обърнато беше внимание на наличието на депресивна симптоматика при пациентите с МС, чрез прилагане на въпросника BDI-II. Също така беше извършена оценка за наличие на когнитивна дисфункция с акцент върху устойчивостта на вниманието и скоростта на преработка на информация, посредством прилагане на теста PASAT (Виж глава 5. Инструментални методи).

Разгледани бяха резултатите от проведени МРТ изследвания на глава, където се взе под внимание определени патологични промени (Виж глава 5. Инструментални методи).

При снемането на анмнезата беше обърнато специално внимание на наличието на епилептични пристъпи, тяхната изява, честота и продължителност, както и на наличието на епилепсия.

Под внимание беше взето също и наличието на количествени или качествени нарушения на съзнанието като допълнителен маркер за тежестта на основното заболяване. Количествените промени в съзнанието бяха категоризирани като: 1. Будност (без промени); 2. Сомнолентност (налична реакция при повикване); 3. Сопор (налична реакция при болкови раздрази). Болните с качествени промени в съзнанието бяха разделени както следва: 1. Ориентиран (без промени); 2. Общо дезориентиран; 3. Психомоторно възбуден.

Епилептичните пристъпи, епилепсията, както и промените в съзнанието бяха включени в протокола за анализ и категоризиране промените в ЕЕГ (виж глава 6. Апаратни методи).

5. Инструментални методи

Описани бяха осъществени в миналото инструментални изследвания, както и бяха проведени текущи такива. Инструменталните изследвания включваха:

- Електроенцефалография
- МРТ на глава: проследени бяха наличието на плаки юстакортикално, субкортикално, както и в корпус калозум. Също така беше оценено наличието на мозъчна атрофия.
- Тест за оценка на степента на инвалидизация EDSS: Съобразно тежестта на инвалидизация по EDSS пациентите бяха разделени на три групи: 1. група – EDSS \leq 3,5 точки; 2. група – EDSS 4-5.5 точки; 3. група EDSS \geq 6 точки.

- Тест за когнитивна дисфункция PASAT: оценен беше броят на коректните отговори (cong), както и броят на сдвоените последователни отговори (dyad).
- Въпросник за оценка на тревожност и депресия BDI-II: пациентите бяха разделени в четири групи според тежестта на депресията: 1. група липсваща до лека депресия (BDI-II 0-13т.); 1. група - липсваща до лека депресия (BDI-II 0-13т.); 2. група - лека към среднотежка депресия (BDI-II 14-19т.); 3. група – среднотежка към тежка депресия (BDI-II 20-28т.); 4. група –тежка депресия (BDI-II 29-63т.).

Резултатите от проведените инструментални изследвания бяха анализирани в контекста на клиничната изява на основното заболяване при пациентите, с цел по-точното описание на наличните корелации. В корелационните анализи бяха проследени определени електроенцефлографски промени, както и някои клинични и психометрични параметри:

1. ЕЕГ промени, включени в корелационния анализ:

Патологична ЕЕГ

Патологична ЕЕГ 1. степен (P1)

Патологична ЕЕГ 2. степен (P2)

Патологична ЕЕГ 3. степен (P3)

Фокални неспецифични промени (ФНП)

Дифузни неспецифични промени (ДНП)

Иритационни прояви

2. Клинични и психометрични параметри, включени в корелационния анализ:

Възраст

МС давност

Пол

МС ход

МС пристъп

EDSS
PASAT
BDI-II
MPT

Използваните въпросници и тестови скали бяха приспособени за изследването от оригиналните им варианти.

6. Апаратни методи

Проведени бяха стандартни електроенцефалографски записи с продължителност 15 мин. Използван беше 21-канален електроенцефалограф Neurowerk NEWEEG-2711.

Съобразно клинично състояние на пациентите бяха използвани два електроенцефалографски протокола:

- **Протокол 1** – пациенти в съзнание, при които е възможно осъществяването на стандартните активационни процедури. Протоколът включва трикратно отваряне и затваряне на очи. Активационните процедури включват: Хипервентилация с продължителност 3 мин.; Интермитентна фотостимулация със следните честоти на стимулиране: 0.5; 1; 3; 6; 8; 12; 16; 18; 20; 24; 27 и 30 Хц. Времетраенето на стимулиране, както и паузите между стимулациите е 10 сек.
- **Протокол 2** – при пациенти с количествена и/или качествена промяна на съзнанието и невъзможност за провеждане на активационни процедури. Провеждането на ЕЕГ записа е съобразено с клиничното състояние на пациента.

Записите бяха прегледани детайлно, като всяка ЕЕГ епоха беше с продължителност 20 сек. При анализа бяха използвани нискочестотен и високочестотен филтър на входния сигнал и корекция на чувствителността (амплитудата) на записа. Епохите с биологични и/или технически артефакти, както и такива с недостатъчно качествен сигнал не бяха анализирани. Използвани бяха минимум 2 биполярни монтажа (лонгитудинален и трансверзален) и 2 монополярни (стандартен и осреднен). При необходимост записите бяха преглеждани в допълнителни модифицирани монтажа.

В електроенцефалографските записи се оценяваха честотата, амплитудата, формата, фазата и пространственото разпределение на вълните (виж прилижения 1 и 2).

За категоризирането на ЕЕГ записите беше създаден оценъчен алгоритъм. В него бяха взимствани елементи от ЕЕГ алгоритъма на Luders и Noachtar. Степента на промени в ЕЕГ беше разделена на четири категории:

1. Нормална ЕЕГ

Без наличие на патологични отклонения.

2. Патологична ЕЕГ 1. степен (P1)

Неспецифични промени: интермитентно фокално/дифузно забавяне в тета-спектъра; честотна/амплитудна дезорганизация на алфа-ритъма

Пароксизмална активност: не

Епилептични пристъпи: не

Качествено/количествено нарушение на съзнанието: не

3. Патологична ЕЕГ 2. степен (P2)

Неспецифични промени: интермитентно фокално/дифузно забавяне в тета-/делта-спектъра; интерхемисфериална асиметрия; честотна/амплитудна дезорганизация на алфа-ритъма

Пароксизмална активност: не

Епилептични пристъпи: не

Качествено/количествено нарушение на съзнанието: не

4. Патологична ЕЕГ 3. степен (P3)

Неспецифични промени: интермитентно фокално/дифузно забавяне в тета-/делта-спектъра; честотна/амплитудна дезорганизация на алфа-ритъма

Пароксизмална активност: да/не

Епилептични пристъпи: да/не

Качествено/количествено нарушение на съзнанието: да/не

7. Статистически методи

7.1. Дескриптивна статистика

- Вариационен анализ (количествени променливи) – средни стойности (средна аритметична, медиана), стандартно отклонение, минимална и максимална стойност;
- Честотен анализ (номинални и рангови променливи), абсолютни и относителни честоти;
- Графични изображения.

7.2. Методи за проверка на хипотези

7.2.1. Параметрични методи

- Т-тест при две независими извадки (Independent Samples T-test) – проверка за равенство на две средни при нормално разпределение.
- Дисперсионен анализ (ANOVA) – сравняване на повече от две независими групи.

7.2.2. Непараметрични методи

- Тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и тест на Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива.
- Тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney) – сравняване на две независими групи, когато разпределението не е нормално.
- Тест на Кръскал-Уолис (Kruskal-Wallis) – сравняване на повече от две независими групи, когато разпределението не е нормално.
- Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи.

Използваното критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от α . За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0.

ГЛАВА IV: РЕЗУЛТАТИ

1. Клинико-демографски характеристики

През периода 2010-2013 година са прегледани и изследвани клинично 67 пациента с множествена склероза. Изследваните 67 болни са на възраст между 21 и 57 години със средна възраст 38,1 (SD=9,5) години. От тях 42 (62,7%) са жени, на средна възраст 38,6 (SD=10,0) години, а 25 болни (37,3%) са мъже, на средна възраст 37,2 (SD=18,7) години. Възрастовият диапазон при жените е между 21 и 57 години, а при мъжете между 25 и 55 години (табл. 1).

Табл. 1. Разпределение на пациентите по пол.

Възраст	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Общо	67	38.1	9.5	37.0	21	57
Жени	42	38.6	10.0	37.5	21	57
Мъже	25	37.2	8.7	36.0	25	55

Давността на заболяването е в рамките на 1 и 32 год. Средната давност при жените е 6,5 (SD=6,5) години, а при мъжете 6,9 (SD=6,8) години (табл. 2).

Табл. 2. Давност на МС при при жените и мъжете

Давностна МС	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Общо	67	6.6	6.6	5.0	1	32
Жени	42	6.5	6.5	4.5	1	32
Мъже	25	6.9	6.8	5.0	1	27

В табл. 3 е показано съотношението на давност на МС (години) спрямо броя на пациентите.

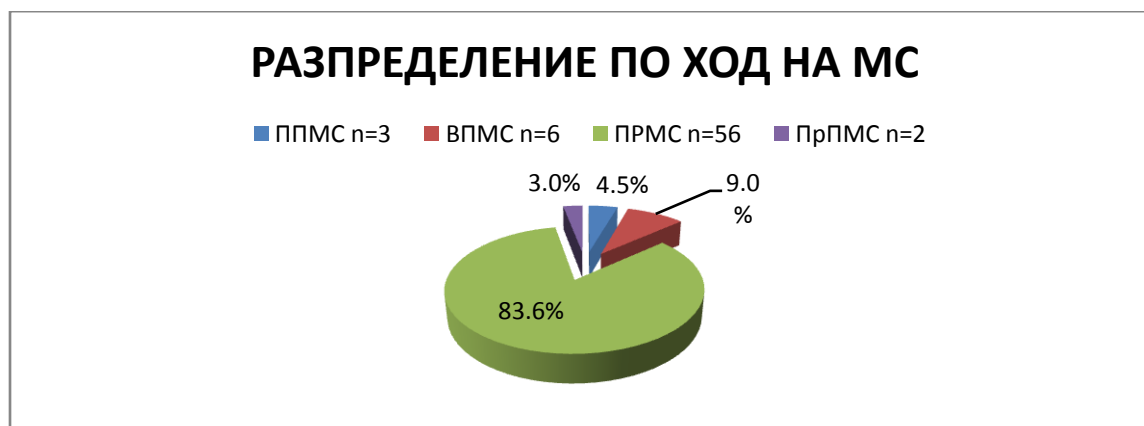
Табл. 3. Разпределение на пациентите според давността на МС.

МС г.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N	17	7	2	6	3	6	3	4	3	2
%	25,4	10,4	3,0	9,0	4,5	9,0	4,5	6,0	4,5	3,0

МС г.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
N	2	2	2	0	1	0	0	1	1	1
%	3,0	3,0	3,0	0	1,5	0	0	1,5	1,5	1,5

МС г.	21	22	23	24	25	26	27	28	29	32
N	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1
%	0	1,5	0	1,5	0	0	1,5	0	0	1,5

Всичките 67 пациента са с поставена диагноза МС – церебро-спинална форма. Съобразно хода на заболяването пациентите са разпределени в 4 групи, съответно с първично-прогресивна МС (ППМС), вторично-прогресивна МС (ВПМС), пристъпно-ремитентна МС (ПРМС) и пристъпно-прогресивна МС (ПрПМС) (фиг. 1).



Фиг. 1. Разпределение на пациентите според хода на МС.

При мъжете и жените се отчитат някои разлики по отношение на хода на основното заболяване. От 42-те жени 3 (7,1%) са с ППМС, също 3 (7,1%) с ВПМС, 34 (81,0%) – ПРМС, и 2 (4,8%) с ПрПМС. При пациентите от мъжки пол от 25 пациента 3 (12,0%) са с ВПМС, а 22 (88,0%) са с ПРМС. И при двата пола пристъпно-ремитентния ход на заболяването преобладава значително (табл 4).

Табл. 4. Процентно разпределение на хода на МС при двата пола.

Пол	Ходна МС	N	%
Жени	ППМС	3	7.1
	ВПМС	3	7.1
	ПРМС	34	81.0
	ПрПМС	2	4.8
	Общо	42	100.0
Мъже	ВПМС	3	12.0
	ПРМС	22	88.0
	Общо	25	100.0

Данните от фиг.1 и табл. 4 показват разнообразието в клиничната изява на основното заболяване при пациентите, които са включени в настоящото изследване.

В момента на включване в проучването при четиридесет и двама пациента (62,7%) е регистриран пристъп на МС, 16 пациента (23,9%) са извън пристъп, а при 9 души (13,4%) наличието на пристъп не може да се оцени поради прогресивния ход (табл. 5).

Табл. 5. Разпределение на пациентите според това дали са в пристъп на МС или не.

Пристъп	N	%
Не	16	23.9
Да	42	62.7
N/A	9	13.4
Общо	67	100.0

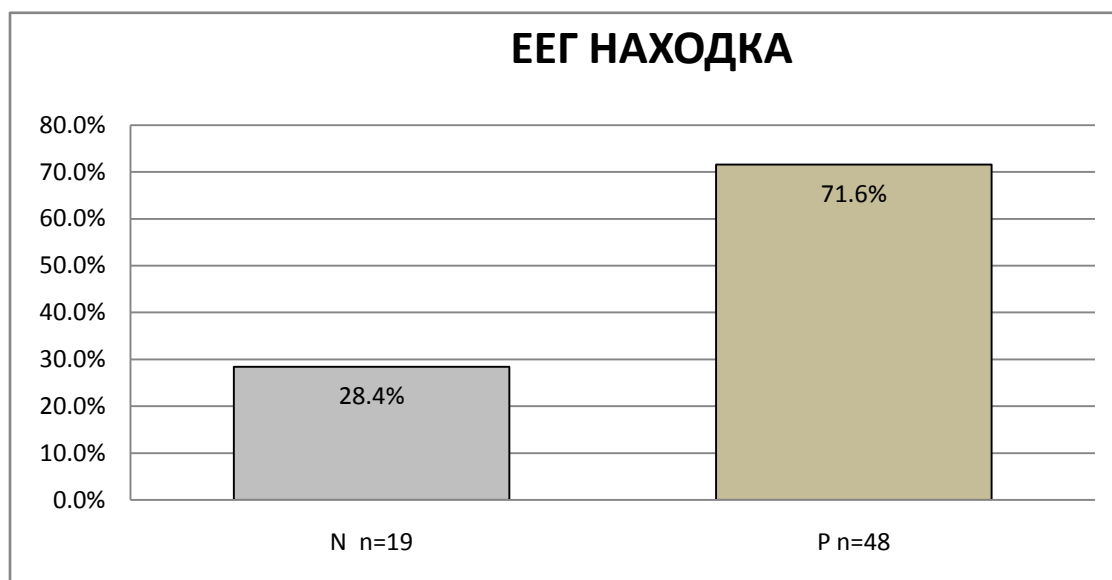
Отразената в табл. 5 информация показва, дали пациентите са в пристъп на МС е от значение, тъй като това би могло да се отрази на електроенцефалографската находка.

2. Клинични и клинико-инструментални характеристики

2.1. Електроенцефалографски промени

2.1.1. Общи данни

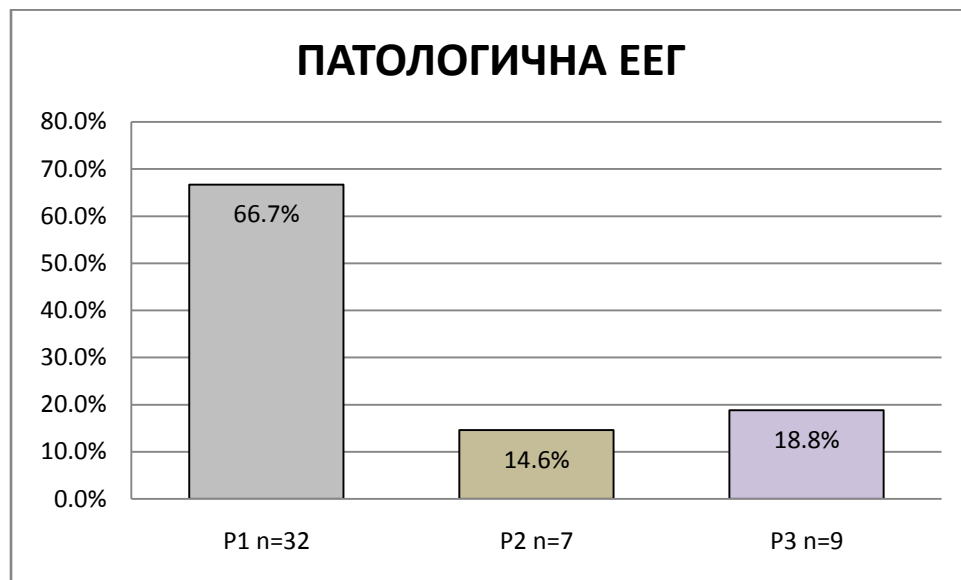
От изследваните 67 пациенти промени в електроенцефалогравската картина бяха регистрирани при 48 души (71.6%) (фиг. 2).



Фиг. 2. Разпределение на пациентите в зависимост от наличието на промени в ЕЕГ. Легенда: N – нормална ЕЕГ; P – патологична ЕЕГ.

Данните от фиг. 2 показват, че при повече от 2/3 от изследваните пациенти с МС се регистрират патологични промени в ЕЕГ. Това от своя страна дава основание за провеждане по-задълбочен анализ на отделните елементи на ЕЕГ.

От 48 пациента с промени в ЕЕГ (фиг. 3) в зависимост от степента на промените 32 пациента (66,7%) имаха 1. степен промени (P1), 7 пациента (14,6%) – 2. степен промени (P2) и 9 пациента (18,8%) с 3. степен патологични промени (P3).

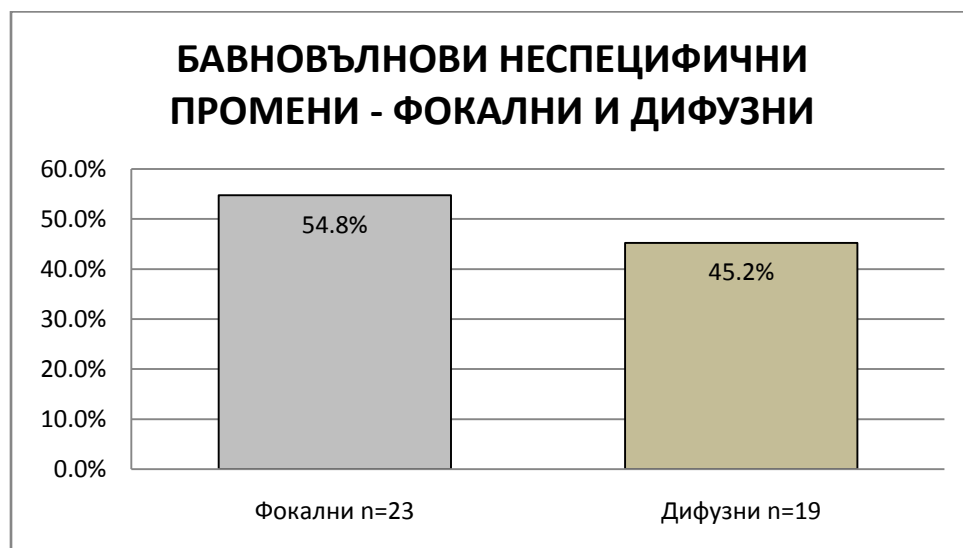


Фиг. 3. Разпределение на пациентите в зависимост от степента на патологични промени. Легенда: P1 – патологична ЕЕГ 1. степен; P2 – патологична ЕЕГ 2. степен; P3 – патологична ЕЕГ 3. степен.

Данните от фиг. 3 показват, че е основателно категоризирането на патологичната находка в ЕЕГ, тъй като по този начин е възможно по-точното съпоставяне на промените в ЕЕГ с клиничната изява на МС. Също така регистрираните в ЕЕГ промени са предимно лекостепенни, но прави впечатление, че високата степен на ЕЕГ патология превалира леко над промените от 2. степен вероятно поради включването на клинични елементи (нарушение в съзнанието, епилептични пристъпи и епилепсия) в тази категоризация.

2.1.2. Неспецифични промени – бавновълнова активност

Електроенцефалографски промени от неспецифичен тип наличие на бавни вълни под 8 Хц бяха регистрирани при 42 пациента (62,7%). От тях фокални неспецифични промени се регистрира при 23 (54,8%) пациента, дифузни неспецифични промени при 19 (45,2%) пациента (фиг. 4).



Фиг. 4. Бавновълнови неспецифични промени в ЕЕГ.

Фиг. 4 показва сравнително еднакво процентно разпределение на неспецифичните промени с фокален и дифузен характер, въпреки наличната тенденция за „фокализация“ на неспецифичните промени вероятно поради по-изразения огнищен характер на лезиите, свързани с МС.

От общия брой пациенти с бавновълнови неспецифични промени 18 (42.9%) пациента са с фокални неспецифични промени (ФНП) с количествено увеличение на вълните в тета-спектъра; при 5 (11,9%) пациента са налични ФНП с увеличение на делта- и тета-вълните; при 15 (35,7%) пациента се откриват дифузни неспецифични промени (ДНП) с увеличено количество

тета-вълни; при 4 (9,5%) пациента се регистрират ДНП с делта- и тета-вълни (фиг. 5).

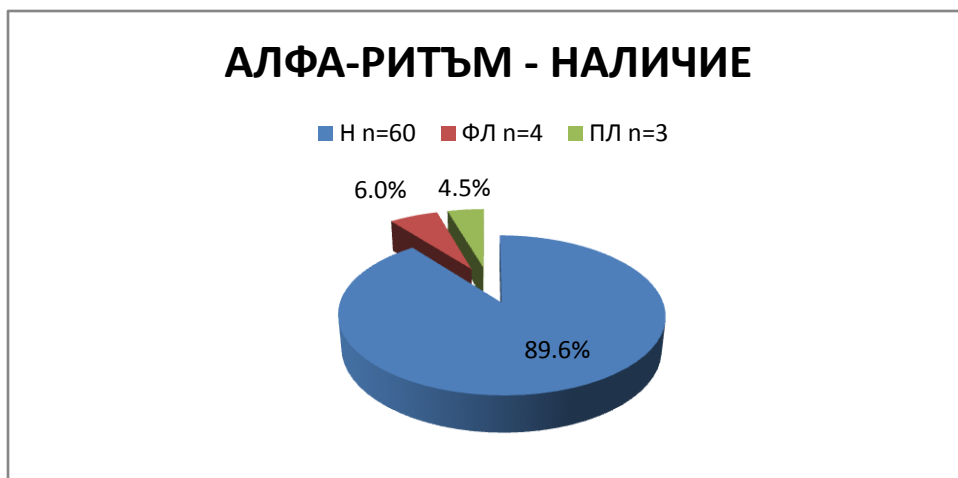


Фиг. 5. Бавновълнови неспецифични промени. ФНП – фокални неспецифични промени; ДНП – дифузни неспецифични промени.

Данните от фиг. 5 показват, че както при дифузните, така и при фокалните промени тета-честотният диапазон превалява над делта-честотния диапазон, което би могло да се интерпретира като по-лека степен на неспецифична патология.

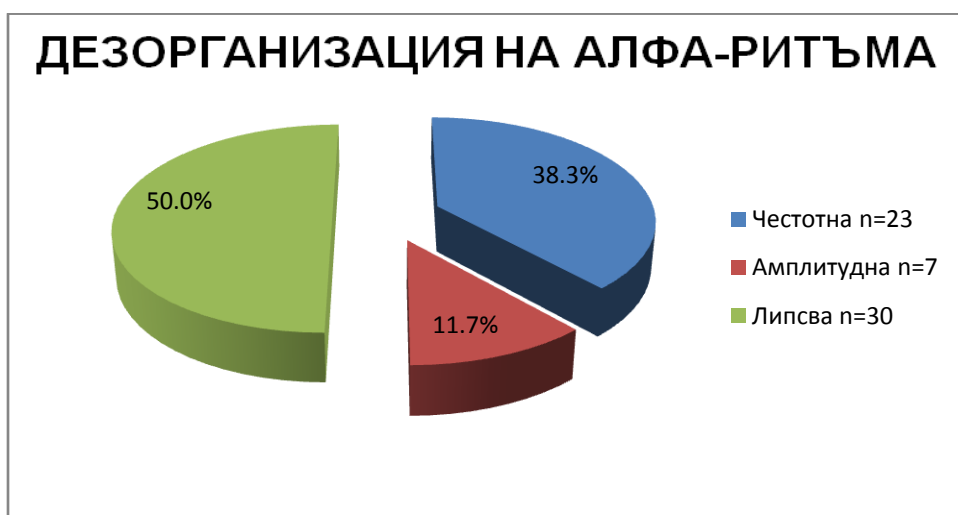
2.1.3. Алфа-ритъм - промени

Алфа-ритъмът със своите основни характеристики е наличен при 60 пациента (89,6%). При 7 (10,4%) пациента липсва алфа-ритъм, като при 4 пациента (6,0%) се предполага фенотипна липса на такъв (физиологична липса), а при 3 пациента (4,5%) е преценена липсата на алфа-ритъм във връзка с други патологични промени във фоновата активност (патологична липса) (фиг. 6).



Фиг. 6. Разпределение на пациентите според наличието на алфа-ритъм. Легенда: Н – наличен; ФЛ – физиологично липсващ; ПЛ – патологично липсващ.

По отношение на формата на алфа-ритъма при 18,3 % (n=11) от пациентите с наличен такъв се установява модулиран вретенообразен алфа-ритъм, докато при 23,3 % (n=14) се регистрира мономорфен алфа-ритъм, без модулация. Дезорганизация в алфа-ритъма се отчита общо при 30 (50,0%) от болните с наличен такъв. От тях честотна дезорганизация се установява при 23 (38,3%) пациента, а амплитудна дезорганизация – при 7 (11,7%) пациента (фиг. 7).

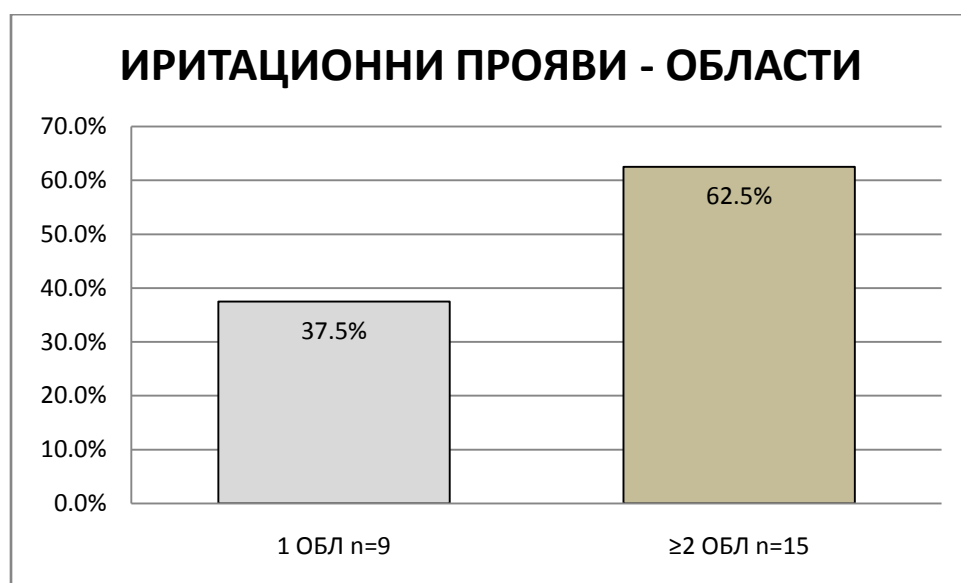


Фиг. 7. Дезорганизация (честотна/амплитудна) на алфа-ритъма.

Получените резултати дават основание да се предположи, че основното заболяване влияе върху някои характеристики на алфа-ритъма – наличие, модулация, честотна и амплитудна дезорганизация.

2.1.4. Възбудни (иритационни) прояви

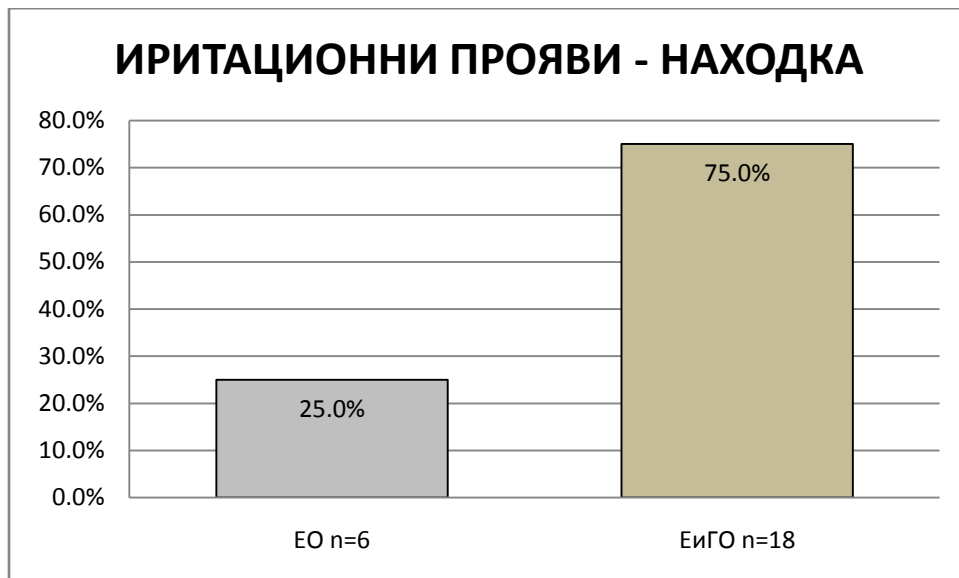
Възбудни (иритационни) прояви бяха регистрирани при 24 пациента (34,3%). От тях при 9 пациента (37,5%) иритациите се регистрираха в 1 област, а при 15 пациента (62,5%) - в 2 и повече области (фиг. 8).



Фиг. 8. Разпределение на пациентите в зависимост от пространственото наличие на възбудни промени. Легенда: ОБЛ – област.

От фиг. 8 става ясно, че по-големият брой пациенти имат възбудни прояви в две или повече области, което е белег за наличие на недостатъчна локализационна чувствителност на този вид патологични промени в ЕЕГ при болни с МС.

Според характера на иритационните прояви при 6 пациента (25,0%) бяха регистрирани единични остри вълни; при 18 пациента (75,0%) – единични и групирани остри вълни (фиг. 9).



Фиг. 9. Разпределение на пациентите в зависимост от характера на иритационните прояви. Легенда: ЕО – единични остри вълни; ЕиГО – единични и групирани остри вълни.

Получените резултати показват, че превалират групираните остри вълни, като израз на повишена възбудимост на невронални групи в кортекса.

2.1.5. Пароксизмална активност

При 6 пациента (9,0%) от общата бройка се регистрира пароксизмална епилептиформена активност. Всичките 6 болни (100%) са с фокални-, а 4 болни (66,7%) с фокални- и генерализирани разряди. При нито един пациент не се регистрира само генерализирана пароксизмална активност (табл. 6).

Табл. 6. Разпределение според вида на пароксизмалната активност.

Парокс. активност	Общо	Фокална	Фокална и Генерализирана	Генерализирана
Бр. пациенти	6	6	4	0
Процент	9,0%	100%	66,7%	0%

От пациентите с фокална пароксизмална активност при 1 пациент тя е локализирана в една област. При останалите 5 пациента тя се регистрира в две и повече области (табл. 7).

Табл. 7. Фокална пароксизмална активност - локализация

Фок. парокс. активност	Една област	Две и повече области
Бр. пациенти	1	5

Показаните резултати във табл. 6 и 7 потвърждават доминиране на фокална ЕЕГ находка по отношение на специфичните епилептиформени графоеlementи, подобно на тенденцията за „фокализация”, налична при неспецифичните промени в ЕЕГ.

От пациентите с фокална пароксизмална активност при 5 се регистрират пароксизми от единични и групирани остри вълни, а при 1 пациент се регистрират само групирани остри вълни. От пациентите, при които се отчита и генерализирана пароксизмална активност при 1 се регистрират пароксизми от единични и групирани остри вълни, при 1 – единични и групирани остри вълни, както и единични спайкове при 1 – групирани остри вълни и мултиплени спайкове, и при 1 – комплекси остра-бавна вълна (табл. 8).

Табл. 8. Вид на пароксизмална активност.

ФОКАЛНА ПАРОКСИЗМАЛНА АКТИВНОСТ	
Вид разряд	N
Единични и групирани остри вълни	5
Групирани остри вълни	1
ГЕНЕРАЛИЗИРАНА ПАРОКСИЗМАЛНА АКТИВНОСТ	
Вид разряд	N
Единични и групирани остри	1
Единични и групирани остри, единични спайкове	1
Групирани остри и мултиплени спайкове	1
Комплекси остра-бавна вълна	1

При нито един от пациентите не се регистрираха единични спайкове, комплекси спайк-бавна вълна или комплекси полиспайк-вълна. Също така в ЕЕГ записите не се регистрираха периодични епилептиформени разряди (PLED).

2.2. Епилептични пристъпи

Епилептични пристъпи се регистрираха при 4 (6,0%) пациента. От тях 1 пациент има парциални прости моторни пристъпи, 1 пациент има парциални сензорни пристъпи, 1 пациент - генерализирани тонично-клонични пристъпи. При 1 пациент има парциални прости моторни пристъпи и генерализирани тонично-клонични пристъпи (табл. 9).

Табл. 9. Разпределение на пациентите според вида епилептични пристъпи. Легенда: ПП – парциални пристъпи; ПМП – парциални моторни пристъпи; ПСП парциални сензорни пристъпи; ГТКП – генерализирани тонично-клонични пристъпи.

Пристъпи	ПМП	ПСП	ГТКП	ПМП + ГТКП
Бр. пациенти	1	1	1	1

Клиничната изява на епилептичните пристъпи не показва особености, които биха могли да се свържат с наличието на МС. При нито един пациент не се отчете епилептичният пристъп да е единствена проява на МС пристъп. При 2 пациента степента на инвалидизация, отчетена чрез EDSS, е по-висока от 6, като при същите пациенти в по-късен етап се разви епилептичен статус с летален изход.

2.3. Епилепсия

Симптоматична епилепсия вероятно на фона на МС беше констатирана при 4 пациента (6,0%), като при всичките пациенти появата на епилепсия е в хода на МС. Клиничното протичане на епилепсията при пациентите не показва значими особености.

2.4. Промени в съзнанието

Промени в съзнанието (количествени или качествени) бяха наблюдавани при 7 пациента (10,4%). От тях 2 пациента бяха категоризирани като такива с количествени, а 5 – с качествени промени в съзнанието (табл. 10).

Табл. 10. Разпределение според промени в съзнанието.

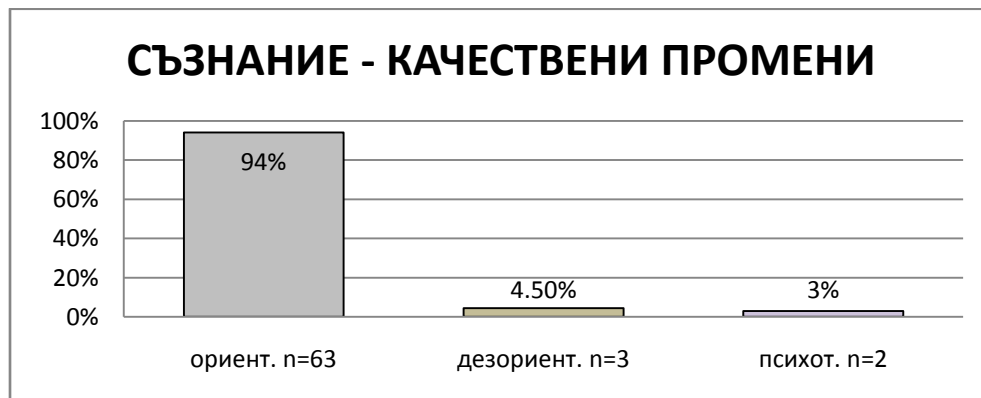
Промени в съзнанието	Количествени	Качествени
Бр. пациенти	2	5

От пациентите се количествено променено съзнание при 1 пациент се наблюдава сомнолентност (налична реакция на повикване) и при 1 пациент сопор (налична реакция на болкови раздрази) (фиг. 10).



Фиг. 10 . Разпределение на пациентите наличието на количествени промени в съзнанието. Легенда: W – будност; SMN – сомнолентност; SOP – сопор.

От пациентите с качествено променено съзнание при трима се отчете обща дезориентираност, а при двама – психотична продукция (фиг. 11).



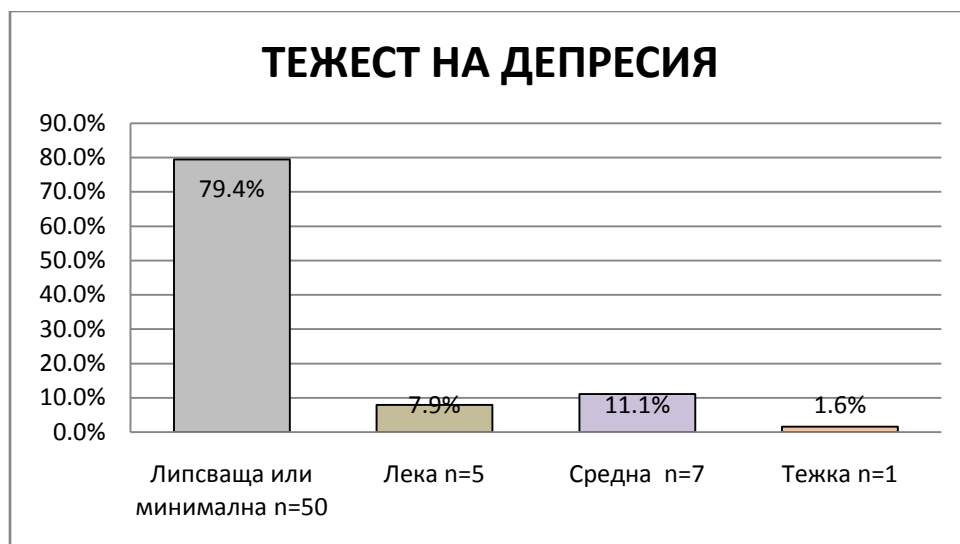
Фиг. 11. Разпределение на пациентите според наличието на количествени промени в съзнанието.

В контекста на изследването промените в съзнанието са допълнителен маркер към общото клинично състояние на пациентите при определянето на степените на ЕЕГ патология. Показаните данни в табл. 10, фиг. 10 и фиг. 11 сочат, че особено при по-напреднала фаза на МС е възможно да бъде засегнато съзнанието по отношение на обема и неговото съдържание.

2.5. Депресия

От изследваните пациенти при 63 (94,0%) беше възможно да се направи оценка на депресия, а при 4 (6,0%) пациента такава не се направи поради отказ на пациента или поради невъзможност.

Въз основа на въпросника за оценка на депресия BDI-II от 63-те пациента, при които беше възможно провеждането на такава оценка при 50 пациента (79,4%) се отчете липсваща или минимална депресия. Лека депресивна симптоматика се наблюдава при 5 пациента (7,9%). Среднотежка депресия беше регистрирана при 7 пациента (11,1%), а тежка – при 1 пациент (1,6%) (фиг. 12).



Фиг. 12. Разпределение на пациентите тежестта на депресивната симптоматика.

2.6. Когнитивна дисфункция

Провеждането на теста PASAT беше възможно при 60 (89,6%) пациента. Трима (4,5%) пациенти отказаха да проведат теста, а при 4 (6,5%) болни изследването не беше проведено поради тежестта на състоянието им. Средните стойности на коректните отговори (corr) в теста PASAT беше 35,7 точки, а на сдвоените последователни отговори (dyad) – 25.9 точки (табл. 11).

Табл. 11. Брой на коректни отговори в PASAT

PASAT	corr	dyad
Бр. точки	35,7	25,9

Както нарушенията в съзнанието, така и депресията заедно с когнитивната дисфункция са разглеждани в настоящото изследване като допълнителен клиничен маркер към основната изява на заболяването, особено по отношение на активността на заболяването.

3. Зависимости

При изследваните пациенти бяха потърсени зависимости между отделните характеристики на електроенцефалографската находка и клиничната картина на МС.

3.1. Патологична ЕЕГ

Сопоставени са възрастта и пола на пациентите, давността на МС с наличие на патологично променена ЕЕГ (табл. 12 и 13).

Табл. 12. Статистическа съпоставка между възраст и давност на МС с патологична ЕЕГ.

Показател	Патологична ЕЕГ	N	Mean	SD	P
Възраст	Не	19	38.47	7.46	0.697
	Да	48	37.94	10.27	
МС Давност	Не	19	4.58	3.58	0.246
	Да	48	7.44	7.35	

Табл. 13. Статистическа съпоставка между пол и патологична ЕЕГ.

Пол		Патологична ЕЕГ		Общо	P
		Не	Да		
Жени	n	9	33	42	0.103
	%	47.4	68.8	62.7	
Мъже	n	10	15	25	
	%	52.6	31.3	37.3	
4Общо	n	19	48	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Резултатите показват, че при корелиране на възраст, пол и давност на МС с патологични ЕЕГ промени не се достига статистическа значимост ($p > 0,05$, NS). Така корелираните данни, показани в табл. 12 и 13 показват, че възрастта, полът и давността на МС не оказват влияние върху патологичната ЕЕГ.

В следващата таблица са показани данните от съпоставката между хода на МС с наличието на промени в ЕЕГ (табл. 14).

Табл. 14. Съпоставна на МС ход и патологична ЕЕГ.

Ходна МС		Патологична ЕЕГ		Общо	P
		Не	Да		
Първично-прогредиентен	n	0	3	3	0.539
	%	0.0	6.3	4.5	
Вторично-прогредиентен	N	2	4	6	
	%	10.5	8.3	9.0	
Пристъпно-ремитентен	N	17	39	56	
	%	89.5	81.3	83.6	
Пристъпно-прогредиентен	N	0	2	2	
	%	0.0	4.2	3.0	
Общо	N	19	48	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Корелацията между ход на основното заболяване и наличието на патологични промени в ЕЕГ не показва статистическа значимост в резултатите ($p > 0,05$, NS). Въз основа на този резултат може да се твърди, че клиничният ход на МС не влияе върху наличието или не на патология в ЕЕГ.

Зависимостта от това, дали пациентите са в МС пристъп или не се корелира с наличието на патологични промени в ЕЕГ (табл. 15), като така зададената съпоставка не достигна статистическа значимост между показателите ($p > 0,05$, NS).

Табл. 15. Съпоставка на МС пристъп и патологична ЕЕГ.

Пристъп		Патологична ЕЕГ		Общо	P
		Не	Да		
Не	N	6	10	16	0.386
	%	31.6	20.8	23.9	
Да	N	12	30	42	
	%	63.2	62.5	62.7	
Общо	n	19	48	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

От данните в тази съпоставка става ясно, че клиничната изява на МС пристъп не дава отражение върху наличието на патологични промени в ЕЕГ.

В Таблицы 16, 17 и 18 са показани данните от корелирането на степента на инактивизация, обективизирана чрез EDSS скалата, и патологична ЕЕГ.

Табл. 16. Съпоставка на $EDSS \leq 3.5$ с патологична ЕЕГ.

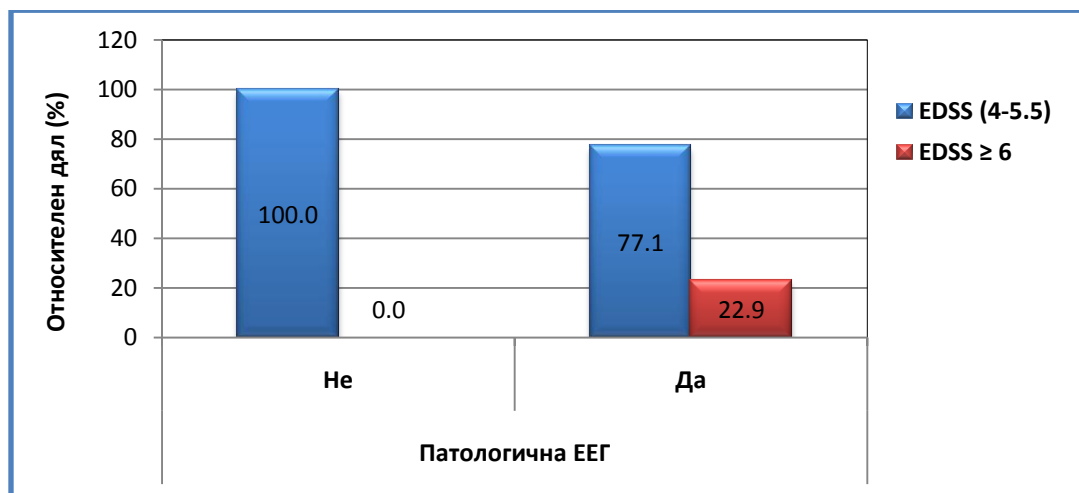
EDSS ≤ 3.5		Патологична ЕЕГ		Общо	P
		Не	Да		
Не	N	3	16	19	0.151
	%	15.8	33.3	28.4	
Да	N	16	32	48	
	%	84.2	66.7	71.6	
Общо	Count	19	48	67	
	% within P EEG	100.0	100.0	100.0	

Табл. 17. Съпоставка на EDSS 4-5.5 с патологична ЕЕГ.

EDSS 4-5.5		Патологична ЕЕГ		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	16	44	60	0.395
	%	84.2	91.7	89.6	
Да	n	3	4	7	
	%	15.8	8.3	10.4	
Общо	n	19	48	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 18. Съпоставка на EDSS ≥ 6 с патологична ЕЕГ.

EDSS ≥ 6		Патологична ЕЕГ		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	19	37	56	0.026
	%	100.0	77.1	83.6	
Да	n	0	11	11	
	%	0.0	22.9	16.4	
Общо	n	19	48	67	
	%	100.0	100.0	100.0	



Фиг. 13. Съпоставка на EDSS ≥ 6 с патологична ЕЕГ.

Резултатите показват наличието на патологична ЕЕГ при всичките пациенти (22,9%) с EDSS \geq 6 (табл. 18 и фиг. 13), т.е. с висока степен на инвалидизация ($p=0,026$). При по-ниските степени на инвалидизация (EDSS 0-5,5) данните не достигат статистическа значимост ($p>0,05$, NS).

Графично представените данни във табл. 16, 17 и 18, както и във фиг. 14 показват, че високата степен на инвалидизация (като израз на по-тежък ход на МС) корелира с наличието на патологична ЕЕГ.

Направена е съпоставка между патологична ЕЕГ и наличието на различни промени в МРТ. Корелират се патологичните промени в ЕЕГ и наличието на юкстакортикални, субкортикални калозални плаки в МРТ образите (табл. 19, 20 и 21).

Табл. 19. Съпоставка на юкстакортикални плаки с патологична ЕЕГ.

Юкстакортикални плаки на МС		Патологична ЕЕГ		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	17	37	54	0.630
	%	89.5	77.1	80.6	
Да	n	2	10	12	
	%	10.5	20.8	17.9	
N/A	n	0	1	1	
	%	0.0	2.1	1.5	
Общо	n	19	48	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 20. Съпоставка на субкортикални плаки с патологична ЕЕГ.

Субкортикални плаки на МС		Патологична ЕЕГ		Общо	Р
		Не	Да		
Не	n	2	1	3	0.192
	%	10.5	2.1	4.5	
Да	n	17	47	64	
	%	89.5	97.9	95.5	
Общо	n	19	48	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Така направената корелация между гореспоменатите параметри не дава сигнификантна корелационна значимост ($p > 0,05$, NS).

Табл. 21. Съпоставка на плаки в корпус калозум с патологична ЕЕГ.

Плаки на МС в корпус калозум		Патологична ЕЕГ		Общо	Р
		Не	Да		
Не	n	6	6	12	0.084
	%	31.6	12.5	17.9	
Да	n	13	42	55	
	%	68.4	87.5	82.1	
Общо	n	19	48	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Проведената корелация дава по-голяма, макар и недостатъчна статистическа значимост на данните, въпреки че се открива тенденция за повлияване на ЕЕГ картината при наличие на лезии в корпус калозум.

Статистическа сигнификантност не се постига и при корелиране на мозъчна атрофия, костатирана на МРТ и патологично променената ЕЕГ при пациентите с МС ($p > 0,05$, NS) (табл. 22).

Табл. 22. Съпоставка на мозъчна атрофия с патологична ЕЕГ.

Мозъчна атрофия		Патологична ЕЕГ		Общо	Р
		Не	Да		
Не	n	10	31	41	0.336
	%	52.6	64.6	61.2	
Да	n	9	17	26	
	%	47.4	35.4	38.8	
Общо	n	19	48	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Съпоставката, показана в табл. 22 води до заключението, че мозъчната атрофия като цяло не оказва влияние върху ЕЕГ при пациенти с МС.

Корелира се наличието и тежестта на депресия, обективизирана чрез BDI-II въпросник, с патологични промени в ЕЕГ (табл. 23, 24, 25 и 26).

Табл. 23. Съпоставка на BDI-II (0-13т.) с патологична ЕЕГ.

BDI-II 0-13		Патологична ЕЕГ		Общо	Р
		Не	Да		
Не	n	3	14	17	0.356
	%	15.8	29.2	25.4	
Да	n	16	34	50	
	%	84.2	70.8	74.6	
Общо	n	19	48	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 24. Съпоставка на VDI-II (14-19т.) с патологична ЕЕГ.

VDI-II 14-19		Патологична ЕЕГ		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	17	45	62	0.617
	%	89.5	93.8	92.5	
Да	n	2	3	5	
	%	10.5	6.3	7.5	
Общо	n	19	48	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 25. Съпоставка на VDI-II (20-28т.) с патологична ЕЕГ.

VDI-II 20-28		Патологична ЕЕГ		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	18	42	60	0.663
	%	94.7	87.5	89.6	
Да	n	1	6	7	
	%	5.3	12.5	10.4	
Общо	n	19	48	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 26. Съпоставка на VDI-II (29-63т.) с патологична ЕЕГ.

VDI-II 29-63		Патологична ЕЕГ		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	19	47	66	0.998
	%	100.0	97.9	98.5	
Да	n	0	1	1	
	%	0.0	2.1	1.5	
Общо	n	19	48	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

При така проведеното корелиране резултатите не показват статистическа значимост ($p > 0,05$, NS), както при леките, така и при по-тежките депресивни състояния.

Изложеното в табл. 23,24,25 и 26 ни дава основание да приемем, че наличието или липсата на депресивна симптоматика не корелира с патологично изменената електроенцефалографската картина.

3.2. Степен на патологична находка в ЕЕГ

Патологичните електроенцефалографски промени и съответните корелации с основното заболяване са разделени на три групи (P1, P2, P3) според степента на ЕЕГ промените. За всяка една група са изложени резултатите от отделните съпоставки.

3.2.1. Патологична ЕЕГ 1. степен (P1) – корелации

Първата проведена корелация е между възраст, давност на МС и 1. степен патологични промени в ЕЕГ (табл. 27).

Табл. 27. Съпоставка на възраст, давност на МС и патологична ЕЕГ 1. степен.

Показател	Патологична ЕЕГ 1. степен	N	Mean	SD	t	df	P
Age	Не	35	40.77	9.02	2.51	65	0.015
	Да	32	35.16	9.28			
MS_years	Не	35	6.17	5.52	-0.59	65	0.559
	Да	32	7.13	7.68			

Констатира се, че с нарастване на възрастта се открива по-голяма честота на патологична ЕЕГ 1. степен ($p=0,015$). По отношение на съпоставката на давността на МС с патологична ЕЕГ 1. степен не се достига статистическа значимост в резултатите ($p>0,05$, NS).

От гореизложеното може да се посочи, че възрастовите особености дават отражение върху ЕЕГ, като по своя характер ЕЕГ промените могат да бъдат категоризирани като 1. степен на патология.

В табл. 28 са съпоставени полът и патологична ЕЕГ 1. степен. При проведената съпоставка не се достига статистическа значимост в резултатите ($p>0,05$, NS) по отношение на междуполовата разлика при пациенти с патологична ЕЕГ 1. степен и МС.

Табл. 28. Съпоставка на пол и патологична ЕЕГ 1. степен.

Пол		Патологична ЕЕГ 1. степен		Общо	P
		Не	Да		
Жени	n	20	22	42	0.326
	%	57.1	68.8	62.7	
Мъже	n	15	10	25	
	%	42.9	31.3	37.3	
Общо	n	35	32	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

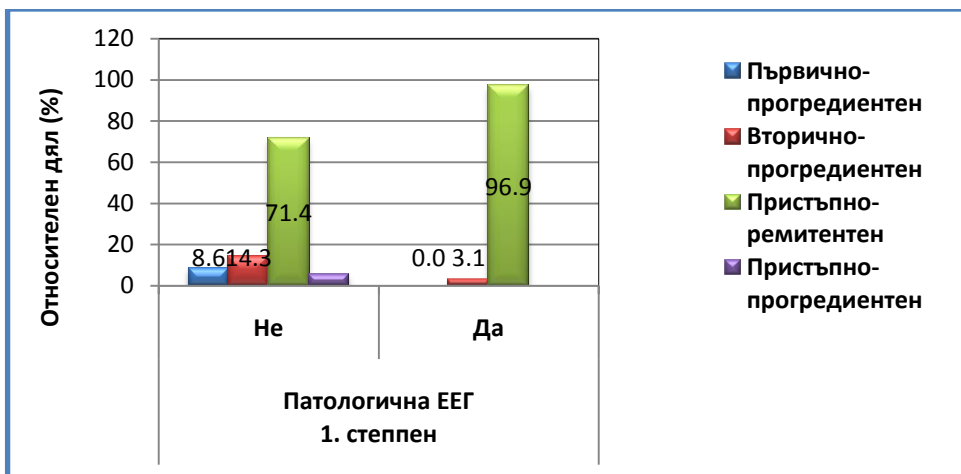
Резултатите показват, че междуполовите разлики не оказват влияние върху лекостепенно променената ЕЕГ.

Ходът на МС като една от основните клинични характеристики на поведението на това заболяване беше корелирана с патологична ЕЕГ 1. степен (табл. 29).

Табл. 29. Съпоставка на МС ход и патологична ЕЕГ 1. степен.

Ход на МС		Патологична ЕЕГ 1. степен		Общо	Р
		Не	Да		
ППМС	n	3	0	3	0.027
	%	8.6	0.0	4.5	
ВПМС	n	5	1	6	
	%	14.3	3.1	9.0	
ПРМС	n	25	31	56	
	%	71.4	96.9	83.6	
ПрПМС	n	2	0	2	
	%	5.7	0.0	3.0	
Общо	n	35	32	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Лекостепенни промени в ЕЕГ (патологична ЕЕГ 1. степен) се откриват в най-голямата част (96,9%) при пациенти с ПРМС, докато при пациентите с прогресиентен ход, включително и при тези с ПрПМС, патологичните промени са от по-висока степен ($p=0,027$) (фиг. 14).



Фиг. 14. Съпоставка на МС ход и патологична ЕЕГ 1. степен.

От показаните корелации в табл. 29 и фиг. 14 става ясно, че определен вид клинично протичане оказва влияние върху най-леката степен на патологични промени в ЕЕГ.

При корелиране на наличие на МС пристъп при пациентите с пристъпни форми на заболяването и патологична ЕЕГ 1. степен се открива тенденция ($p=0,063$) за наличие на статистическа връзка между корелатите (табл.30).

Табл. 30. Съпоставка на МС пристъп и патологична ЕЕГ 1. степен.

Пристъп		Патологична ЕЕГ 1. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	7	9	16	0.063
	%	20.0	28.1	23.9	
Да	n	20	22	42	
	%	57.1	68.8	62.7	
N/A	n	8	1	9	
	%	22.9	3.1	13.4	
Общо	n	35	32	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

В табл. 31-33 са отразени съпоставките между степента на инвалидизация, обективизирана чрез EDSS и патологична ЕЕГ 1. степен.

Табл. 31. Съпоставка на пациенти с EDSS ≤ 3.5 и патологична ЕЕГ 1. степен.

EDSS ≤ 3.5		Патологична ЕЕГ 1. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	11	8	19	0.560
	%	31.4	25.0	28.4	
Да	n	24	24	48	
	%	68.6	75.0	71.6	
Общо	n	35	32	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 32. Съпоставка на пациенти с EDSS 4-5.5 и патологична ЕЕГ 1. степен.

EDSS 4-5.5		Патологична ЕЕГ 1. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	32	28	60	0.701
	%	91.4	87.5	89.6	
Да	n	3	4	7	
	%	8.6	12.5	10.4	
Общо	n	35	32	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 33. Съпоставка на пациенти с EDSS ≥ 6 и патологична ЕЕГ 1. степен.

EDSS ≥ 6		Патологична ЕЕГ 1. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	27	29	56	0.137
	%	77.1	90.6	83.6	
Да	n	8	3	11	
	%	22.9	9.4	16.4	
Общо	n	35	32	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

В проведената съпоставка между инвалидизация и патологична ЕЕГ 1. степен не се отчитат статистически значими взаимовръзки ($p > 0,05$, NS). Това ни дава основание да предположим, че инвалидизацията, свързана с МС не оказва влияние върху най-ниската степен на патологични промени.

Съпоставят се резултатите от теста PASAT с патологична ЕЕГ 1. степен. От направената съпоставка се отчита статистическа значимост между резултатите от PASAT патологичните промени в ЕЕГ, както при оценка на коректните отговори ($p = 0,048$), така и по отношение на сдвоените отговори ($p = 0,027$) (табл. 34).

Табл. 34. Съпоставка на PASAT и патологична ЕЕГ 1. степен.

Показател	Патологична ЕЕГ 1. степен		N	Mean	SD	t	Df	P
	Не	Да						
PASAT corr	Не		35	31.43	19.27	-2.01	65	0.048
	Да		32	40.44	17.19			
PASAT dyad	Не		35	20.77	19.73	-2.26	65	0.027
	Да		32	31.59	19.38			

Данните от табл. 34 показват, че когнитивната дисфункция, свързана с МС оказва влияние върху 1. степен на патологични промени в ЕЕГ, като това е видно в по-голяма степен при сдвоените отговори.

Изследва се корелацията между депресия, обективизирана чрез въпросника BDI-II, и 1. степен на промяна в ЕЕГ (табл. 35,36,37 и 38).

Табл. 35. Съпоставка на BDI-II (0-13 т.) и патологична ЕЕГ 1. степен.

BDI-II 0-13т.		Патологична ЕЕГ 1. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	N	10	7	17	0.529
	%	28.6	21.9	25.4	
Да	N	25	25	50	
	%	71.4	78.1	74.6	
Общо	N	35	32	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 36. Съпоставка на BDI-II (14-19т.) и патологична ЕЕГ 1. степен.

BDI-II 14-19т.		Патологична ЕЕГ		Общо	Р
		1. степен			
		Не	Да		
Не	N	33	29	62	0.664
	%	94.3	90.6	92.5	
Да	N	2	3	5	
	%	5.7	9.4	7.5	
Общо	N	35	32	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 37. Съпоставка на BDI-II (20-28т.) и патологична ЕЕГ 1. степен.

BDI-II 20-28т.		Патологична ЕЕГ		Общо	Р
		1. степен			
		Не	Да		
Не	N	31	29	60	0.984
	%	88.6	90.6	89.6	
Да	N	4	3	7	
	%	11.4	9.4	10.4	
Общо	N	35	32	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 38. Съпоставка на BDI-II (29-63 т.) и патологична ЕЕГ 1. степен.

BDI-II 29-63т.		Патологична ЕЕГ		Общо	Р
		1. степен			
		Не	Да		
Не	N	34	32	66	0.985
	%	97.1	100.0	98.5	
Да	N	1	0	1	
	%	2.9	0.0	1.5	
Общо	N	35	32	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

В съпоставката не се установява статистически значима връзка между степента на депресия и наличие на патологична ЕЕГ 1. степен ($p > 0,05$, NS), като показаните резултати в табл. 35-38 се вижда, че наличието или липсата на депресивни симптоми не корелира с 1. степен промени в ЕЕГ.

Корелираха се промените в МРТ и патологична ЕЕГ 1. степен (табл. 39, 40, 41, 42). От проведената съпоставка се достига статистическа значимост между патологичните промени в ЕЕГ и наличието на мозъчна атрофия в МРТ образите. Тя се открива при 26 (38,8%) пациента ($p = 0,027$).

Табл. 39. Съпоставка на МРТ (юкстакортикални плаки) и патологична ЕЕГ 1. степен.

Юкстакортикални плаки на МС		Патологична ЕЕГ 1. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	27	27	54	0.755
	%	77.1	84.4	80.6	
Да	n	7	5	12	
	%	20.0	15.6	17.9	
N/A	n	1	0	1	
	%	2.9	0.0	1.5	
Общо	n	35	32	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 40. Съпоставка на МРТ (субкортикални плаки) и патологична ЕЕГ 1. степен.

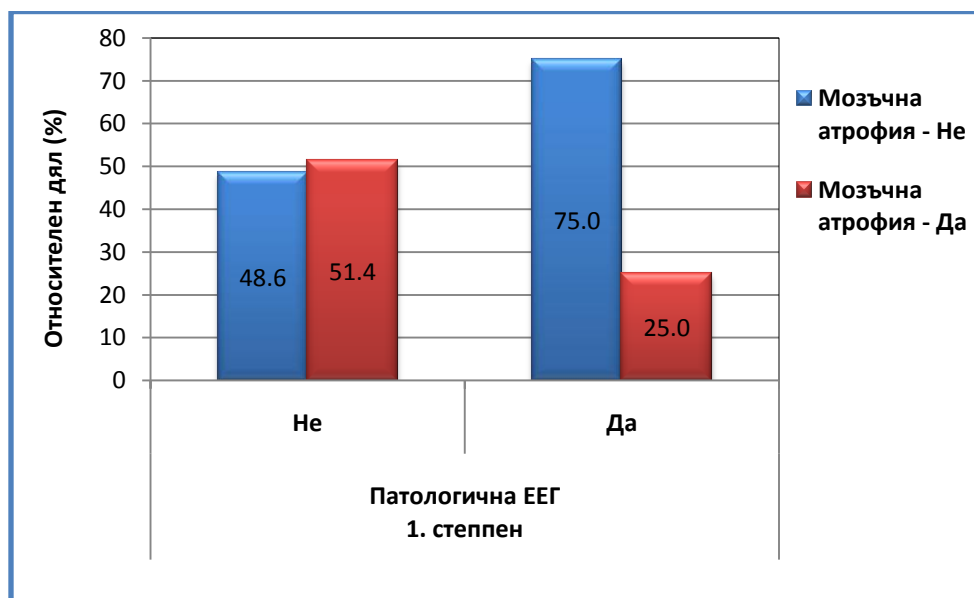
Субкортикални плаки на МС		Патологична ЕЕГ 1. степен		Общо	Р
		Не	Да		
Не	n	3	0	3	0.240
	%	8.6	0.0	4.5	
Да	n	32	32	64	
	%	91.4	100.0	95.5	
Общо	n	35	32	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 41. Съпоставка на МРТ (плаки в корпус калозум) и патологична ЕЕГ 1. степен.

Плаки на МС в корпус калозум		Патологична ЕЕГ 1. степен		Общо	Р
		Не	Да		
Не	n	7	5	12	0.641
	%	20.0	15.6	17.9	
Да	n	28	27	55	
	%	80.0	84.4	82.1	
Общо	n	35	32	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 42. Съпоставка на МРТ (мозъчна атрофия) и патологична ЕЕГ 1. степен.

Мозъчна атрофия		Патологична ЕЕГ 1. степен		Общо	Р
		Не	Да		
Не	n	17	24	41	0.027
	%	48.6	75.0	61.2	
Да	n	18	8	26	
	%	51.4	25.0	38.8	
Общо	n	35	32	67	
	%	100.0	100.0	100.0	



Фиг. 15. Съпоставка на МРТ (мозъчна атрофия) и патологична ЕЕГ 1. степен.

От направения анализ (табл. 39, 40, 41, 42, фиг. 15) става ясно, че единственият параметър от изследваните МРТ такива, които повлиява ЕЕГ промените 1. степен е наличието на мозъчна атрофия.

3.2.2. Патологична ЕЕГ 2. степен (P2) – корелации

В табл. 43 са показани резултатите от съпоставката между възраст, давност на МС и 2. степен патологични промени в ЕЕГ.

Табл. 43. Съпоставка на възраст, давност на МС и патологична ЕЕГ 2. степен.

Показател	Патологична ЕЕГ 2. степен	N	Mean	SD	p
Age	Не	60	37.15	9.37	0.026
	Да	6	45.67	7.26	
MS_years	Не	60	6.33	6.65	0.297
	Да	6	7.67	5.09	

Резултатите показват, че с нарастване на възрастта се открива по-голяма честота на патологична ЕЕГ 2. степен ($p=0,026$). По отношение на съпоставката на давността на МС с патологична ЕЕГ 2. степен не се достига статистическа значимост в резултатите ($p>0,05$, NS).

Тези данни сочат, че възрастта на пациентите се явява фактор, рефлектиращ върху електроенцефалографската картина, категоризирана като P2.

Съпоставени са пол и патологична ЕЕГ 2. степен (табл. 44). При проведената корелация не се достига статистическа значимост в резултатите по отношение на междуполовата разлика при пациенти с патологична ЕЕГ 2. степен ($p>0,05$, NS).

Тази статистическа съпоставка сочи, че полът не влияе върху по-високата (P2) степен на патология на ЕЕГ при МС.

Табл. 44. Съпоставка на пол и патологична ЕЕГ 2. степен.

Пол		Патологична ЕЕГ 2. степен		Общо	p
		Не	Да		
Жени	n	36	5	41	0.396
	%	60.0	83.3	62.1	
Мъже	n	24	1	25	
	%	40.0	16.7	37.9	
Общо	n	60	7	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

В следващата табл. 45 са изложени данните от корелацията между патологична ЕЕГ 2. степен и хода на основното заболяване.

Табл. 45. Съпоставка на МС ход и патологична ЕЕГ 2. степен.

Ход на МС		Патологична ЕЕГ 2. степен		Общо	p
		Не	Да		
ППМС	n	2	1	3	0.091
	%	3.3	16.7	4.5	
ВПМС	n	6	0	6	
	%	10.0	0.0	9.1	
ПРМС	n	51	4	55	
	%	85.0	66.7	83.3	
ПрПМС	n	1	1	2	
	%	1.7	16.7	3.0	
Общо	n	60	7	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

При проведената корелация не се достига статистическа значимост в резултатите по отношение на хода на основното заболяване и патологична ЕЕГ 2. степен ($p>0,05$, NS). Въз основа на това може да се каже, че клиничният ход на МС не корелира с втора степен на ЕЕГ патология, както е видно от резултатите в табл 45.

При съпоставка на наличие на МС пристъп при пациентите с пристъпни форми на заболяването и патологична ЕЕГ 2. степен (табл. 46) не се достига статистическа значимост в резултатите ($p>0,05$, NS).

Табл. 46. Съпоставка на МС пристъп и патологична ЕЕГ 2. степен.

Пристъп		Патологична ЕЕГ 2. степен		Общо	Р
		Не	Да		
Не	n	16	0	16	0.447
	%	26.7	0.0	24.2	
Да	n	36	5	41	
	%	60.0	83.3	62.1	
N/A	n	8	1	9	
	%	13.3	16.7	13.6	
Общо	n	60	7	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Резултатите в табл. 46 водят до извода, че МС пристъпът не корелира с 2. степен на патологични промени в ЕЕГ.

Проведена е корелация между степента на инвалидизация, обективизирана чрез EDSS и патологична EEG 2. степен (табл. 47, 48 , 49 и фиг. 16).

Табл. 47. Съпоставка на пациенти с EDSS ≤ 3.5 и патологична EEG 2. степен.

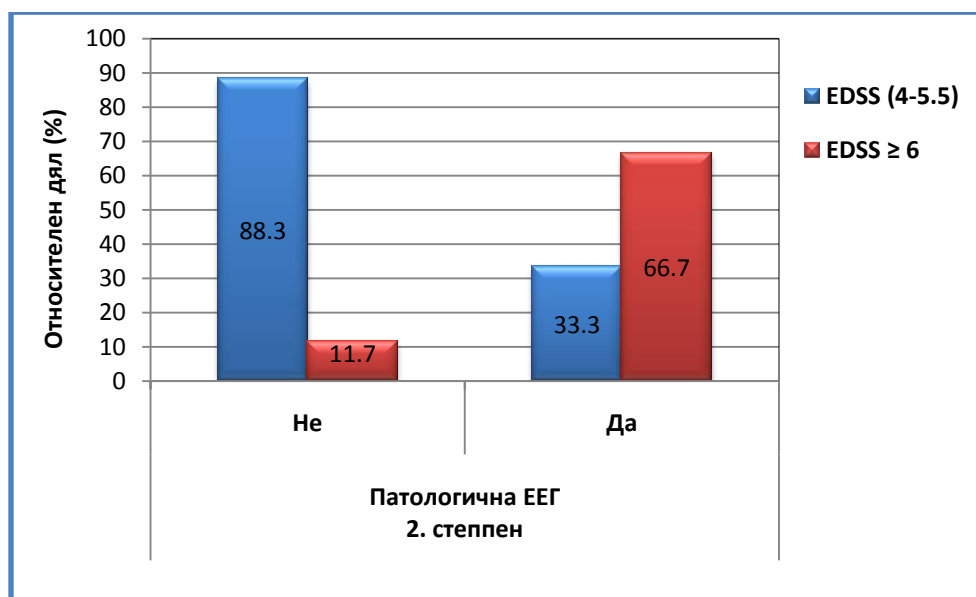
EDSS ≤ 3.5		Патологична EEG 2. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	15	4	19	0.052
	%	25.0	66.7	28.8	
Да	n	45	2	47	
	%	75.0	33.3	71.2	
Общо	Count	60	7	67	
	% within P EEG	100.0	100.0	100.0	

Табл. 48. Съпоставка на пациенти с EDSS 4-5.5 и патологична EEG 1. степен.

EDSS 4-5.5		Патологична EEG 2. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	53	6	59	0.985
	%	88.3	100.0	89.4	
Да	n	7	0	7	
	%	11.7	0.0	10.6	
Общо	n	60	7	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 49. Съпоставка на пациенти с EDSS ≥ 6 и патологична EEG 1. степен.

EDSS ≥ 6		Патологична EEG 2. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	53	2	55	0.006
	%	88.3	33.3	83.3	
Да	n	7	4	11	
	%	11.7	66.7	16.7	
Общо	n	60	7	67	
	%	100.0	100.0	100.0	



Фиг. 16. Съпоставка на пациенти с EDSS ≥ 6 и патологична EEG 2. степен.

Проведената съпоставка показва наличие на корелационна връзка ($p=0,006$) между пациенти с висока степен на инвалидизация (EDSS ≥ 6) и наличието на втора степен патологични промени в EEG. При 66.7% от пациентите се открива такава степен на EEG патология. Въпреки недостатъчната

статистическа връзка ($p=0,052$) може да се констатира, че при 33,3% от пациентите с $EDSS \leq 3.5$ се откриват 2. степен патологична ЕЕГ.

Така представените данни са интересни, тъй като отрязват недвусмислено влиянието на високата степен на инвалидизация върху 2. степен на ЕЕГ патология (табл. 49 и фиг. 16). Подобна тенденция се открива и при ниска инвалидизация, макар и статистически не толкова добре подкрепена.

Съпоставя се резултатът от теста PASAT и патологична ЕЕГ 2. степен. Направената корелация показва статистически значима взаимовръзка ($p=0.024$ двойки коректни отговори; $p=0.031$ за сдвоени отговори) между резултатите от PASAT и патологична ЕЕГ 2. степен. Процентът на коректни отговори, в това число и процентът на сдвоени числа е по-малък при пациенти с втора степен на ЕЕГ патология (табл. 50).

Табл. 50. Съпоставка на PASAT и патологична ЕЕГ 2. степен.

Показател	Патологична ЕЕГ 2. степен	N	Mean	SD	p
PASAT corr	Не	60	37.62	17.80	0.024
	Да	6	16.50	20.06	
PASAT dyad	Не	60	27.60	19.88	0.031
	Да	6	9.83	18.89	

Резултатите от табл. 50 показват, че алтерацията в когнитивната функция като израз на тежестта на МС корелира с 2. степен на патологични промени в ЕЕГ.

Изследва се корелацията между депресия, обективизирана чрез въпросника BDI-II, и втора степен на промяна в ЕЕГ (табл. 51, 52, 53 и 54).

Табл. 51. Съпоставка на BDI-II (0-13 т.) и патологична ЕЕГ 2. степен.

BDI-II 0-13т.		Патологична ЕЕГ 2. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	13	4	17	0.034
	%	21.7	66.7	25.8	
Да	n	47	2	49	
	%	78.3	33.3	74.2	
Общо	n	60	7	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 52. Съпоставка на BDI-II (14-19т.) и патологична ЕЕГ 2. степен.

BDI-II 14-19т.		Патологична ЕЕГ 2. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	55	6	61	0.982
	%	91.7	100.0	92.4	
Да	n	5	0	5	
	%	8.3	0.0	7.6	
Общо	n	60	6	66	
	%	100.0	100.0	100.0	

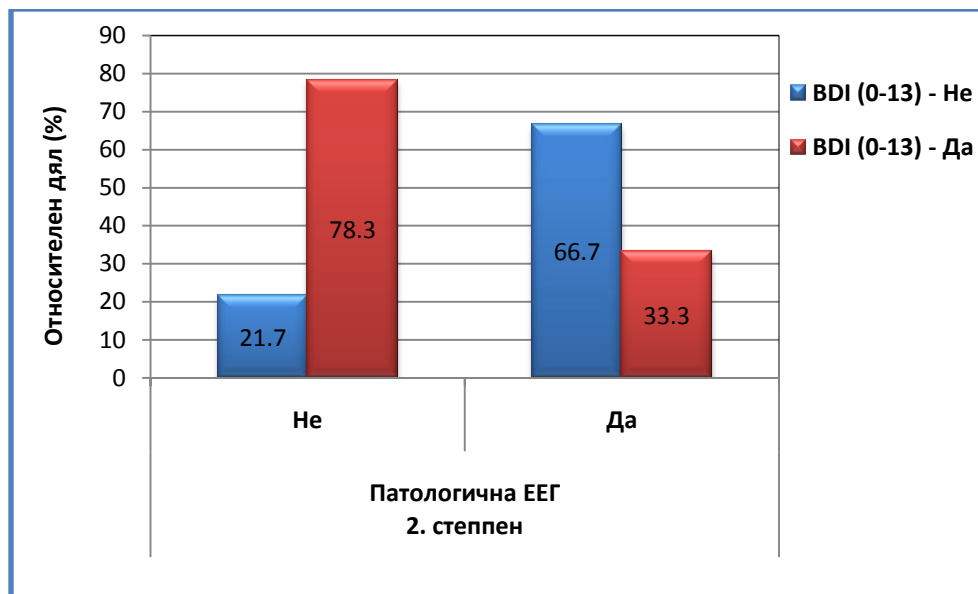
Табл. 53. Съпоставка на BDI-II (20-28т.) и патологична ЕЕГ 2. степен.

BDI-II 20-28т.		Патологична ЕЕГ 2. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	56	3	59	0.013
	%	93.3	50.0	89.4	
Да	n	4	3	7	
	%	6.7	50.0	10.6	
Общо	n	60	6	66	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 54. Съпоставка на BDI-II (29-63 т.) и патологична ЕЕГ 2. степен.

BDI-II 29-63т.		Патологична ЕЕГ 2. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	60	5	65	0.091
	%	100.0	83.3	98.5	
Да	n	0	1	1	
	%	0.0	16.7	1.5	
Общо	n	60	7	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

В тази съпоставка се открива статистическа значимост между леките и средотежките форми на депресия и ЕЕГ промени 2. степен. При 33,3% от пациентите с 2. степен патологична ЕЕГ депресивните симптоми са от липсващи до леки ($p=0,034$), а при 50,0% се отчита среднотежка- към тежка депресия ($p=0,013$).



Фиг. 17. Съпоставка на BDI-II (0-13 т.) и патологична EEG 2. степен.

Графично представените по-горе данни (фиг. 17) сочат, че наличието на афективна симптоматика при пациенти с МС корелира с патологично променена EEG 2. степен (P2).

Корелираха се наличието на промени в МРТ и патологична EEG 2. степен (табл. 55, 56, 57 и 58). В проведените корелации не се достига до статистическа значимост между изследваните данни ($p > 0,05$, NS), което показва, че 3. степен на EEG патология не корелира с дефинираните в табл. 55-58 промени в МРТ.

Табл. 55. Съпоставка на МРТ (юкстакортикални плаки) и патологична ЕЕГ 2. степен.

Юкстакортикални плаки на МС		Патологична ЕЕГ 2. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	49	4	53	0.099
	%	81.7	66.7	80.3	
Да	n	11	1	12	
	%	18.3	16.7	18.2	
N/A	n	0	1	1	
	%	0.0	16.7	1.5	
Общо	n	60	7	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 56. Съпоставка на МРТ (субкортикални плаки) и патологична ЕЕГ 2. степен.

Субкортикални плаки на МС		Патологична ЕЕГ 2. степен		Общо	p
		Не	Да		
Не	N	3	0	3	0.978
	%	5.0	0.0	4.5	
Да	N	57	6	63	
	%	95.0	100.0	95.5	
Общо	N	60	7	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 57. Съпоставка на МРТ (плаки в корпус калозум) и патологична ЕЕГ 2. степен.

Плаки на МС в корпус калозум		Патологична ЕЕГ 2. степен		Общо	p
		Не	Да		
Не	N	11	1	12	0.965
	%	18.3	16.7	18.2	
Да	N	49	5	54	
	%	81.7	83.3	81.8	
Общо	N	60	7	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 58. Съпоставка на МРТ (мозъчна атрофия) и патологична ЕЕГ 2. степен.

Мозъчна атрофия		Патологична ЕЕГ 2. степен		Общо	p
		Не	Да		
Не	N	39	2	41	0.190
	%	65.0	33.3	62.1	
Да	N	21	4	25	
	%	35.0	66.7	37.9	
Общо	N	60	7	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

2.3. Патологична ЕЕГ 3. степен (P3) - корелации

В табл. 59 са показани резултатите от проведената корелация между възраст, давност на МС и 3. степен патологични промени в ЕЕГ. В проведената съпоставка не се отчитат статистически значими взаимовръзки ($p > 0,05$, NS). Това от своя страна показва, че възрастта и давността на МС не оказват влияние върху най-тежката степен (P3) на патологични промени в ЕЕГ.

Табл. 59. Съпоставка на възраст, давност на МС и патологична ЕЕГ 3. степен.

Показател	Патологична ЕЕГ 3. степен	N	Mean	SD	P
Age	Не	58	37.57	9.04	0.367
	Да	9	41.44	12.18	
MS_years	Не	58	6.53	6.50	0.809
	Да	9	7.22	7.61	

В следващата таблица 60 са съпоставени пол и патологична ЕЕГ 3. степен. При проведената съпоставка не се достига статистическа значимост в резултатите по отношение на междуполовата разлика при пациенти с патологична ЕЕГ 3. степен ($p > 0,05$, NS), т.е. полът не оказва влияние върху P3.

Табл. 60. Съпоставка на пол и патологична ЕЕГ 3. степен.

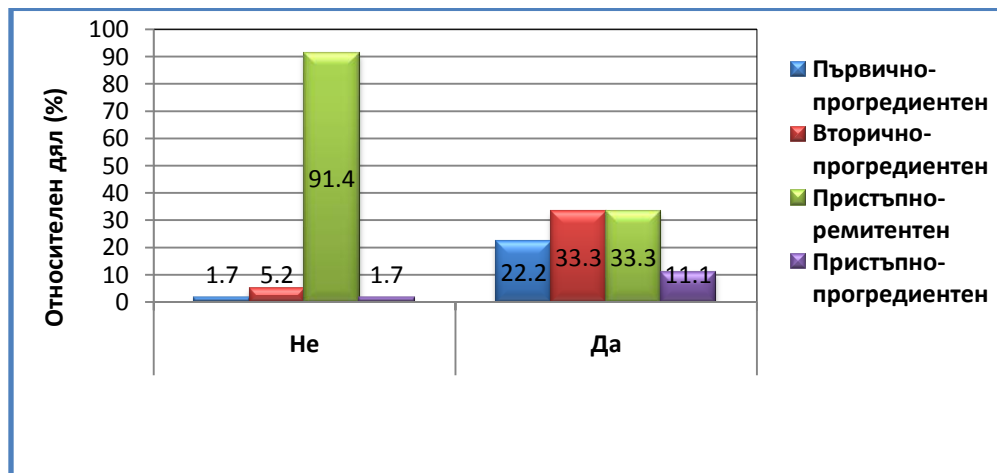
Пол		Патологична ЕЕГ 3. степен		Общо	p
		Не	Да		
Жени	n	37	5	42	0.718
	%	63.8	55.6	62.7	
Мъже	n	21	4	25	
	%	36.2	44.4	37.3	
Общо	n	58	9	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Резултатите от корелацията между патологична ЕЕГ 3. степен и хода на МС са представени в табл. 61.

Табл. 61. Съпоставка на МС ход и патологична ЕЕГ 3. степен.

Ход на МС		Патологична ЕЕГ 3. степен		Общо	p
		Не	Да		
ППМС	n	1	2	3	<0.001
	%	1.7	22.2	4.5	
ВПМС	n	3	3	6	
	%	5.2	33.3	9.0	
ПРМС	n	53	3	56	
	%	91.4	33.3	83.6	
ПрПМС	n	1	1	2	
	%	1.7	11.1	3.0	
Общо	n	58	9	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Между изследваните корелации се достига висока статистическа значимост ($p < 0,001$). Относителният дял на пациентите с различен ход на МС, при които се регистрира патологична ЕЕГ 3. степен (P3) е показан във фиг. 18. P3 се отчита при 22,2% от пациентите с ППМС, 33,3% при тези с ВПМС, 33,3% при ПРМС, и 11,1% при ПрПМС.



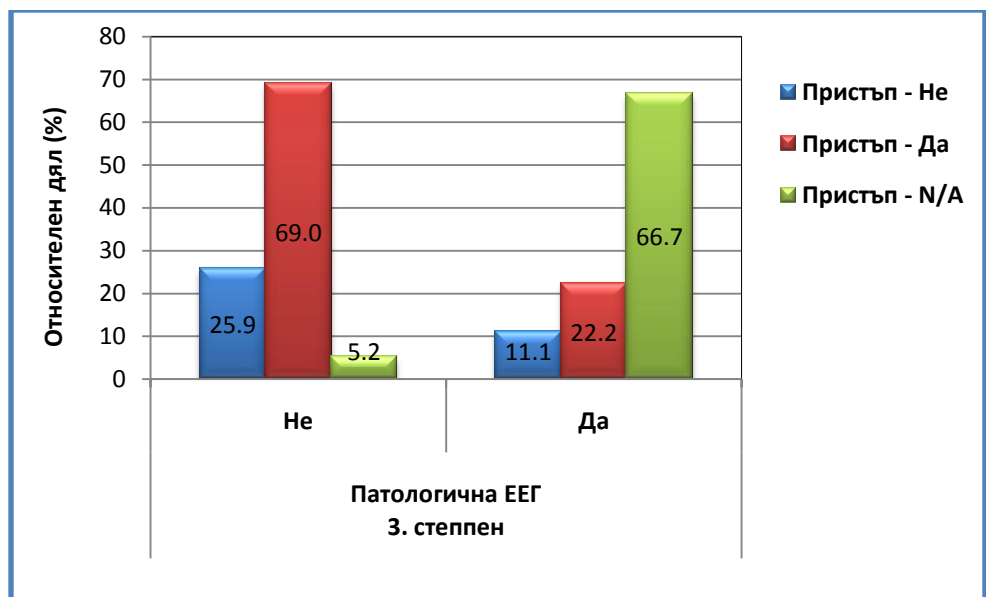
Фиг. 18. Съпоставка на МС ход и патологична ЕЕГ 3. степен.

От показаното в табл. 61 и фиг. 18 става ясно, че електроенцефалографската картина при най-тежката степен на патологични промени в ЕЕГ (P3) корелира с хода на МС като израз на специфична клинична картина на заболяването.

При корелиране на наличие на МС пристъп при пациентите с пристъпни форми на заболяването и патологична ЕЕГ 3. степен се достига статистическа значимост в резултатите ($p < 0,001$). При 22,2 % от пациентите с пристъп се регистрира патологична ЕЕГ 3. степен (табл. 62).

Табл. 62. Съпоставка на МС пристъп и патологична ЕЕГ 3. степен.

Пристъп		Патологична ЕЕГ 3. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	15	1	16	<0.001
	%	25.9	11.1	23.9	
Да	n	40	2	42	
	%	69.0	22.2	62.7	
N/A	n	3	6	9	
	%	5.2	66.7	13.4	
Общо	n	58	9	67	
	%	100.0	100.0	100.0	



Фиг.19. Съпоставка на МС пристъп и патологична ЕЕГ 3. степен.

От резултатите, показани в табл. 62 и фиг. 19) е в видно, че наличието на пристъп на МС като израз на активност на заболяването корелира с електроенцефалографска находна, категоризирана като 3. степен патологична ЕЕГ.

В табл. 63, 64 и 65 са показани резултатите от корелирането на степента на инвалидизация, обективизирана чрез EDSS и патологична ЕЕГ 3. степен.

Табл. 63. Съпоставка на пациенти с EDSS ≤ 3.5 и патологична ЕЕГ 3. степен.

EDSS ≤ 3.5		Патологична ЕЕГ 3. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	15	4	19	0.260
	%	25.9	44.4	28.4	
Да	n	43	5	48	
	%	74.1	55.6	71.6	
Общо	Count	58	9	67	
	% within P EEG	100.0	100.0	100.0	

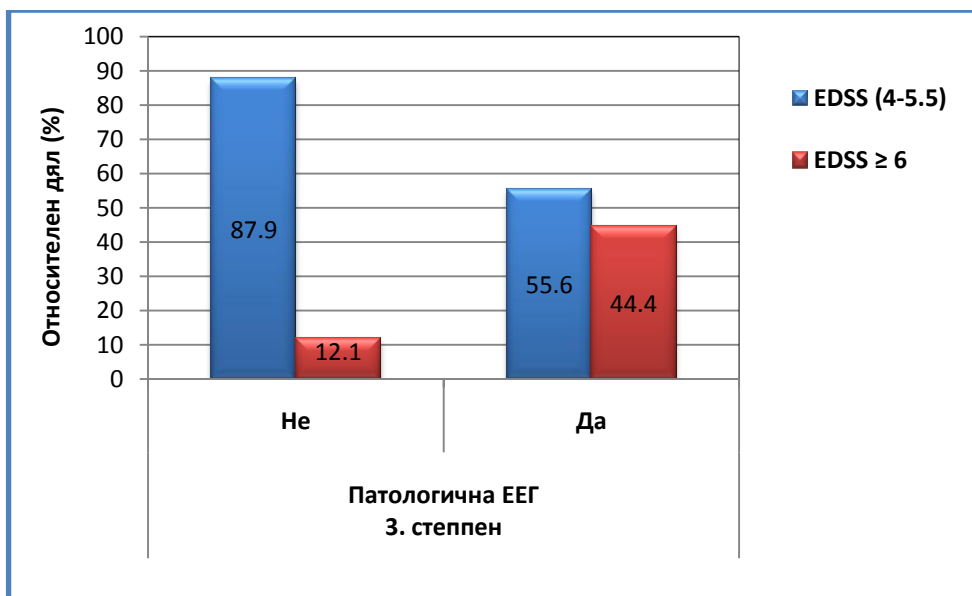
Табл. 64. Съпоставка на пациенти с EDSS 4-5.5 и патологична ЕЕГ 3. степен.

EDSS 4-5.5		Патологична ЕЕГ 3. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	51	9	60	0.581
	%	87.9	100.0	89.6	
Да	n	7	0	7	
	%	12.1	0.0	10.4	
Общо	n	58	9	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 65. Съпоставка на пациенти с EDSS ≥ 6 и патологична ЕЕГ 3. степен.

EDSS ≥ 6		Патологична ЕЕГ 3. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	51	5	56	0.034
	%	87.9	55.6	83.6	
Да	n	7	4	11	
	%	12.1	44.4	16.4	
Общо	n	58	9	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

В проведената съпоставка между инвалидизация и патологична ЕЕГ 3. степен се отчита статистически значима взаимовръзка ($p=0,034$) при пациенти с висока степен на инвалидизация (EDSS ≥ 6). При 44,4% от пациентите с EDSS ≥ 6 се регистрира патологична ЕЕГ 3. степен.



Фиг. 20. Съпоставка на пациенти с EDSS ≥ 6 и патологична ЕЕГ 3. степен.

Данните от табл. 65 и фиг. 20 показват, че високата степен на инвалидизация като израз на тежестта на заболяването води до по-голям процент патологични промени в ЕЕГ, съответстващи на категория Р3.

В табл. 66 се съпоставя тестът PASAT и патологична ЕЕГ 3. степен. В така направената корелация не се отчита статистическа значимост между изследваните данни ($p > 0,05$, NS), което показва, че когнитивната дисфункция като израз на тежестта на заболяването не корелира с най-високата степен (Р3) на ЕЕГ патология.

Табл. 66. Съпоставка на PASAT и патологична ЕЕГ 3. степен.

Показател	Патологична ЕЕГ 3. степен	N	Mean	SD	p
PASAT corr	Не	58	37.31	17.78	0.129
	Да	9	25.56	22.51	
PASAT dyad	Не	58	27.19	20.09	0.176
	Да	9	17.89	19.86	

Изследва се корелацията между депресия, обективизирана чрез въпросника BDI-II, и трета степен на патологична промяна в ЕЕГ (табл. 67, 68, 69 и 70).

Табл. 67. Съпоставка на BDI-II (0-13 т.) и патологична ЕЕГ 3. степен.

BDI-II 0-13т.		Патологична ЕЕГ 3. степен		Общо	р
		Не	Да		
Не	п	14	3	17	0.682
	%	24.1	33.3	25.4	
Да	п	44	6	50	
	%	75.9	66.7	74.6	
Общо	п	58	9	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 68. Съпоставка на BDI-II (14-19т.) и патологична ЕЕГ 3. степен.

BDI-II 14-19т.		Патологична ЕЕГ 3. степен		Общо	Р
		Не	Да		
Не	п	53	9	62	0.987
	%	91.4	100.0	92.5	
Да	п	5	0	5	
	%	8.6	0.0	7.5	
Общо	п	58	9	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 69. Съпоставка на BDI-II (20-28т.) и патологична ЕЕГ 3. степен.

BDI-II 20-28т.		Патологична ЕЕГ 3. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	51	9	60	0.581
	%	87.9	100.0	89.6	
Да	n	7	0	7	
	%	12.1	0.0	10.4	
Общо	n	58	9	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 70. Съпоставка на BDI-II (29-63 т.) и патологична ЕЕГ 3. степен.

BDI-II 29-63т.		Патологична ЕЕГ 3. степен		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	57	9	66	0.968
	%	98.3	100.0	98.5	
Да	n	1	0	1	
	%	1.7	0.0	1.5	
Общо	n	58	9	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

В така направената съпоставка не се постига статистически значима връзка между степента на депресия и патологична ЕЕГ 3. степен ($p > 0,05$, NS).

Следващите таблици са показани резултатите от съпоставката между промените в МРТ и патологична ЕЕГ 3. степен (табл. 71, 72, 73 и 74).

Табл. 71. Съпоставка на МРТ (юкстакортикални плаки) и патологична ЕЕГ 3. степен.

Юкстакортикални плаки на МС		Патологична ЕЕГ 3. степен		Общо	Р
		Не	Да		
Не	n	49	5	54	0.088
	%	84.5	55.6	80.6	
Да	n	8	4	12	
	%	13.8	44.4	17.9	
N/A	n	1	0	1	
	%	1.7	0.0	1.5	
Общо	n	58	9	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 72. Съпоставка на МРТ (субкортикални плаки) и патологична ЕЕГ 3. степен.

Субкортикални плаки на МС		Патологична ЕЕГ 3. степен		Общо	Р
		Не	Да		
Не	n	2	1	3	0.356
	%	3.4	11.1	4.5	
Да	n	56	8	64	
	%	96.6	88.9	95.5	
Общо	n	58	9	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 73. Съпоставка на МРТ (плаки в корпус калозум) и патологична ЕЕГ 3. степен.

Плаки на МС в корпус калозум		Патологична ЕЕГ 3. степен		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	12	0	12	0.196
	%	20.7	0.0	17.9	
Да	n	46	9	55	
	%	79.3	100.0	82.1	
Общо	n	58	9	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 74. Съпоставка на МРТ (мозъчна атрофия) и патологична ЕЕГ 3. степен.

Мозъчна атрофия		Патологична ЕЕГ 3. степен		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	36	5	41	0.727
	%	62.1	55.6	61.2	
Да	n	22	4	26	
	%	37.9	44.4	38.8	
Общо	n	58	9	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Проведените корелации между МРТ и патологична ЕЕГ 3. степен не достигат статистическа значимост ($p > 0,05$, NS), въпреки че се открива тенденция ($p = 0,088$) за наличие на връзка между юкстакортикална локализация плаките на МРТ и 3. степен патология в ЕЕГ.

3.3. Характеристика на електроенцефалографските промени

Разглеждат се електроенцефалографските промени при пациентите с МС, като се изследват корелациите им с отделните клинични изяви на основното заболяване. Промените в ЕЕГ са разделени в три групи: 1. Неспецифични промени; 2. Иритационни (възбудни) прояви; 3. Пароксизмална активност.

3.3.1. Неспецифични промени

За целта на настоящия труд, както и за по-голяма яснота на резултатите са разделени на две групи - фокални неспецифични промени (ФНП) и генерализирани неспецифични промени (ГНП).

3.3.1.1. Фокални неспецифични промени

Проведена е корелация между възраст, давност на МС и фокални неспецифични промени (табл. 75). При проведената съпоставка не се достига статистическа значимост в резултатите ($p > 0,05$, NS), като това показва, че липсва корелация между възрастта на пациентите и давността на МС от една страна и наличие на ФНП в ЕЕГ от друга страна.

Табл. 75. Съпоставка на възраст, давност на МС и ФНП.

Показател	Фокални неспецифични промени	N	Mean	SD	t	df	p
Възраст	Не	44	39.39	9.38	1.56	65	0.123
	Да	23	35.61	9.46			
Давност на МС	Не	44	6.27	7.09	-0.60	65	0.548
	Да	23	7.30	5.64			

В табл. 76 са показани резултатите от съпоставката на пола на пациентите с МС и наличието на фокални неспецифични промени в ЕЕГ.

Табл. 76. Съпоставка на пол и ФНП.

Пол		Фокални неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Жени	n	24	18	42	0.057
	%	54.5	78.3	62.7	
Мъже	n	20	5	25	
	%	45.5	21.7	37.3	
Общо	n	44	23	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

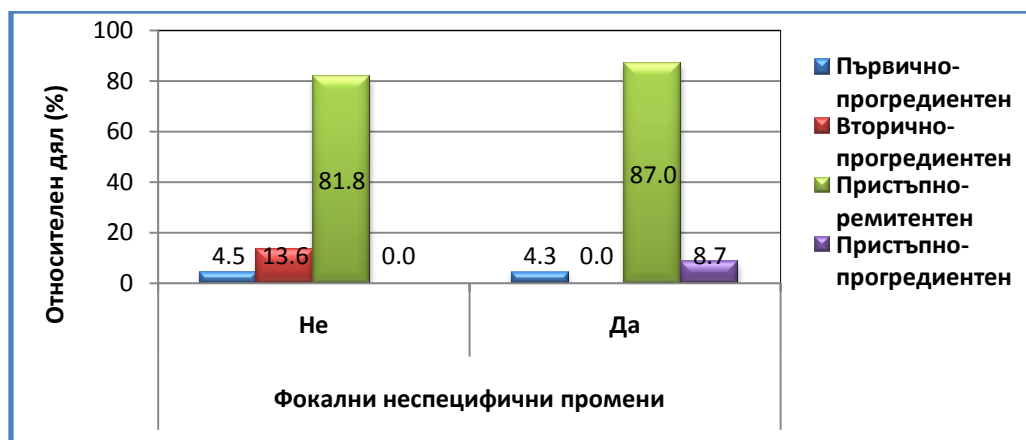
Така проведената съпоставка не дава достатъчна статистическа значимост ($p > 0,05$, NS) в резултатите по отношение на междуполовата разлика при пациентите с фокални неспецифични промени в ЕЕГ, въпреки наличната тенденция за по-голям процентен дял на ФНП в ЕЕГ при жените.

В табл. 77 се корелират наличието на фокални неспецифични промени в ЕЕГ и ходът на МС.

Табл. 77. Съпоставка на МС ход и ФНП.

Ход на МС		Фокални неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
ППМС	n	2	1	3	0.048
	%	4.5	4.3	4.5	
ВПМС	n	6	0	6	
	%	13.6	0.0	9.0	
ПРМС	n	36	20	56	
	%	81.8	87.0	83.6	
ПрПМС	n	0	2	2	
	%	0.0	8.7	3.0	
Общо	n	44	23	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Представената корелация достига статистическа значимост ($p=0,048$). Фокални неспецифични промени се регистрират при 87,0% от пациентите с ПРМС, 4,3% от пациентите с ППМС и 8,7% от тези с ПрПМС. ФНП не се регистрират при пациентите с ВПМС.



Фиг. 21. Съпоставка на МС пристъп и ФНП.

За разлика от предходните две корелации показаното в табл. 77 и фиг. 21 ни дава основание да смятаме, че особеностите на клиничният ход на МС оказва влияние върху наличието на ФНП в ЕЕГ.

При корелиране на наличие на МС пристъп при пациентите с пристъпни форми на заболяването и ФНП (табл. 78) не се достига статистическа значимост в резултатите ($p > 0,05$, NS), като от тези резултати е видно, че наличието на ФНП в ЕЕГ не се повлиява от това дали пациентът е в пристъпи на МС или не.

Табл. 78. Съпоставка на МС пристъп и ФНП.

Пристъп		Фокални неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	10	6	16	0.707
	%	22.7	26.1	23.9	
Да	n	27	15	42	
	%	61.4	65.2	62.7	
N/A	n	7	2	9	
	%	15.9	8.7	13.4	
Общо	n	44	23	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Корелира се степента на инвалидизация, обективизирана чрез EDSS с патологична ЕЕГ 3. степен (табл. 79, 80 и 81).

Табл. 79. Съпоставка на пациенти с EDSS ≤ 3.5 и ФНП.

EDSS ≤ 3.5		Фокални неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	10	9	19	0.157
	%	22.7	39.1	28.4	
Да	n	34	14	48	
	%	77.3	60.9	71.6	
Общо	n	44	23	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 80. Съпоставка на пациенти с EDSS 4-5.5 и ФНП.

EDSS 4-5.5		Фокални неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	39	21	60	0.976
	%	88.6	91.3	89.6	
Да	n	5	2	7	
	%	11.4	8.7	10.4	
Общо	n	44	23	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 81. Съпоставка на пациенти с EDSS ≥ 6 и ФНП.

EDSS ≥ 6		Фокални неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	39	17	56	0.167
	%	88.6	73.9	83.6	
Да	n	5	6	11	
	%	11.4	26.1	16.4	
Общо	n	44	23	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

В проведената съпоставка между инвалидизация и фокални неспецифични промени в ЕЕГ не се отчитат статистически значими взаимовръзки ($p > 0,05$, NS). Това показва, че степента на инвалидизация като израз на тежестта на МС не повлиява електроенцефалографската картина по отношение на наличие на ФНП.

В табл. 82 е показана корелацията между резултатите от теста PASAT и наличието на ФНП в ЕЕГ.

Табл. 82. Съпоставка на PASAT и ФНП.

Показател	Фокални неспецифични промени	N	Mean	SD	t	df	p
PASAT corr	Не	44	34.95	17.90	-0.47	65	0.642
	Да	23	37.22	20.55			
PASAT dyad	Не	44	23.98	19.87	-1.10	65	0.274
	Да	23	29.70	20.64			

Корелацията между резултатите от PASAT и наличието на ФНП в ЕЕГ не достига до статистическа значимост.

Изследва се корелацията между депресия, обективизирана чрез въпросника BDI-II, и фокални неспецифични промени в ЕЕГ (табл. 83, 84, 85 и 86).

Табл. 83. Съпоставка на BDI-II (0-13 т.) и ФНП.

BDI 0-13		Фокални неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	10	7	17	0.491
	%	22.7	30.4	25.4	
Да	n	34	16	50	
	%	77.3	69.6	74.6	
Общо	n	44	23	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 84. Съпоставка на BDI-II (14-19т.) и ФНП.

BDI 14-19		Фокални неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	39	23	62	0.156
	%	88.6	100.0	92.5	
Да	n	5	0	5	
	%	11.4	0.0	7.5	
Общо	n	44	23	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 85. Съпоставка на BDI-II (20-28т.) и ФНП.

BDI 20-28		Фокални неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	40	20	60	0.684
	%	90.9	87.0	89.6	
Да	n	4	3	7	
	%	9.1	13.0	10.4	
Общо	n	44	23	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 86. Съпоставка на BDI-II (29-63 т.) и ФНП.

BDI 29-63		Фокални неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	44	22	66	0.343
	%	100.0	95.7	98.5	
Да	n	0	1	1	
	%	0.0	4.3	1.5	
Общо	n	44	23	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

В съпоставката не се постига статистически значима връзка между степента на депресия и наличието на фокални неспецифични промени в ЕЕГ ($p > 0,05$, NS).

Съпоставят се промените в МРТ и ФНП (табл. 87, 88, 89 и 90). Проведената съпоставка не достига статистическа значимост ($p > 0,05$, NS).

Табл. 87. Съпоставка на МРТ (юкстакортикални плаки) и ФНП.

Юкстакортикални плаки на МС		Фокални неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	35	19	54	0.995
	%	79.5	82.6	80.6	
Да	n	8	4	12	
	%	18.2	17.4	17.9	
N/A	n	1	0	1	
	%	2.3	0.0	1.5	
Общо	n	44	23	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 88. Съпоставка на МРТ (субкортикални плаки) и ФНП.

Субкортикални плаки на МС		Фокални неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	3	0	3	0.546
	%	6.8	0.0	4.5	
Да	n	41	23	64	
	%	93.2	100.0	95.5	
Общо	n	44	23	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 89. Съпоставка на МРТ (плаки в корпус калозум) и ФНП.

Плаки на МС в корпус калозум		Фокални неспецифични промени		Total	p
		Не	Да		
Не	n	10	2	12	0.195
	%	22.7	8.7	17.9	
Да	n	34	21	55	
	%	77.3	91.3	82.1	
Общо	n	44	23	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 90. Съпоставка на МРТ (мозъчна атрофия) и ФНП.

Мозъчна атрофия		Фокални неспецифични промени		Total	p
		Не	Да		
Не	n	27	14	41	0.969
	%	61.4	60.9	61.2	
Да	n	17	9	26	
	%	38.6	39.1	38.8	
Общо	n	44	23	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

От резултатите от нашето проучване се вижда, че МРТ находката не корелира с наличието на ФНП в ЕЕГ.

3.3.1.2. Дифузни неспецифични промени

Корелират се възраст, давност на МС и дифузни неспецифични промени (табл. 91). При проведената съпоставка не се достига статистическа значимост в резултатите ($p > 0,05$, NS).

Табл. 91. Съпоставка на възраст, давност на МС и ДНП.

Показател	Дифузни неспецифични промени	N	Mean	SD	t	df	p
Възраст	Не	48	37.13	8.64	-1.33	65	0.119
	Да	19	40.53	11.30			
Давност на МС	Не	48	6.06	5.15	-1.11	65	0.269
	Да	19	8.05	9.36			

Съпоставени са пол и наличие на дифузни неспецифични промени в ЕЕГ (табл. 92). Съпоставката не дава достатъчна статистическа значимост в резултатите по отношение на междуполовата разлика при пациентите с МС от една страна и дифузни неспецифични промени в ЕЕГ от друга страна ($p > 0,05$, NS).

Табл. 92. Съпоставка на пол и ДНП.

Пол		Дифузни неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Жени	n	29	13	42	0.541
	%	60.4	68.4	62.7	
Мъже	n	19	6	25	
	%	39.6	31.6	37.3	
Общо	n	48	19	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Резултатите, изложени в табл. 91 и 92 показват, че наличието на ДНП в ЕЕГ не се повлиява от възрастта и пола на пациентите, както и от давността на МС при тях.

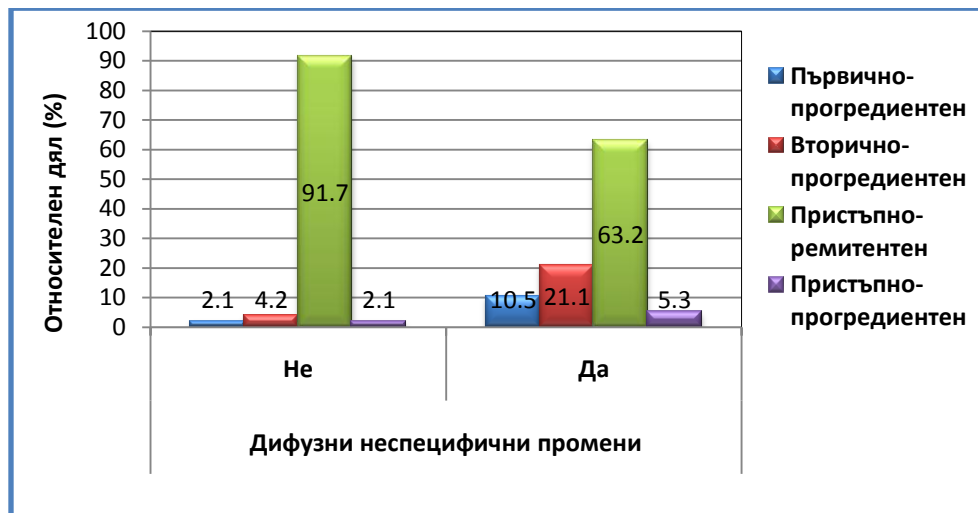
В табл. 93 и фиг. 22 са показани резултатите от съпоставката между хода на МС и наличието на дифузни неспецифични промени в ЕЕГ.

Табл. 93. Съпоставка на МС ход и ДНП.

Ход на МС		Дифузни неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
ППМС	n	1	2	3	0.021
	%	2.1	10.5	4.5	
ВПМС	n	2	4	6	
	%	4.2	21.1	9.0	
ПРМС	n	44	12	56	
	%	91.7	63.2	83.6	
ПрПМС	n	1	1	2	
	%	2.1	5.3	3.0	
Общо	n	48	19	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Между изследваните показатели се открива статистически значима взаимовръзка ($p=0,021$). При общо 19 (28,4%) пациента се регистрират дифузни неспецифични промени в ЕЕГ. От тях 12 пациенти (63,2%) са с ПРМС, 2 пациенти (10,5%) с ППМС, 4 пациенти (21,1%) с ВПМС, и един пациент (5,3%) с ПрПМС. От тези резултати е видно, че ДНП в ЕЕГ са застъпени най-вече при пациентите с пристъпно-ремитентен ход на заболяването, където активността на заболяването под формата на клиничвен

пристъп може да бъде ясно дефинирана. В този смисъл може да се каже, че активността на МС е свързана с ДНП.

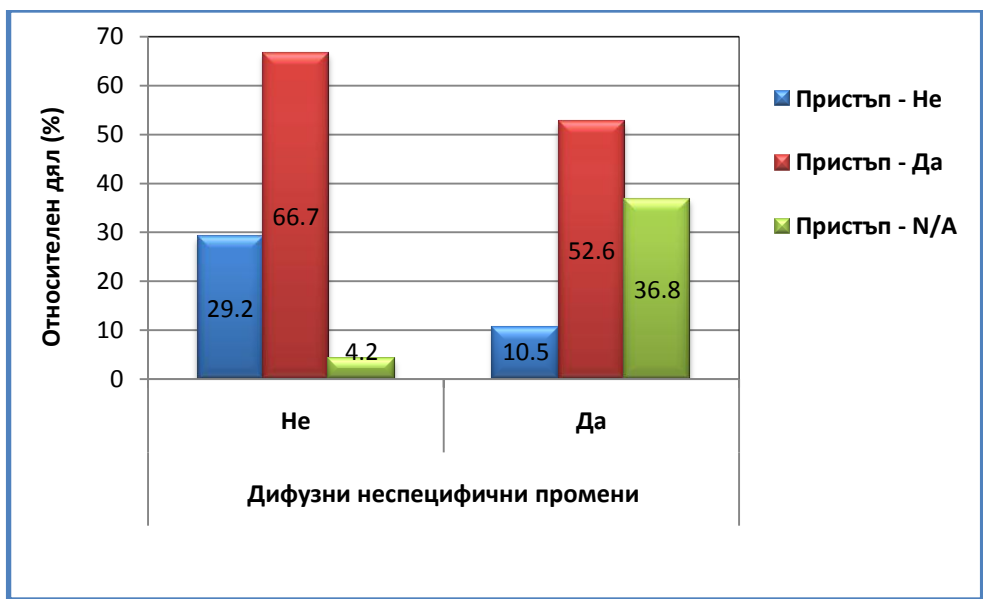


Фиг. 22. Съпоставка на МС ход и ДНП.

Съпоставя се наличието на дифузни неспецифични промени в ЕЕГ и пристъп на МС. При така направената съпоставка се достига до статистическа значимост в резултатите (табл. 94 и фиг. 23). От представените данни става ясно, че наличието на пристъп на МС като израз на активността на заболяването корелира с ДНП в ЕЕГ ($p=0,002$).

Табл. 94. Съпоставка на МС пристъп и ДНП.

Пристъп		Дифузни неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Не	N	14	2	16	0.002
	%	29.2	10.5	23.9	
Да	N	32	10	42	
	%	66.7	52.6	62.7	
N/A	N	2	7	9	
	%	4.2	36.8	13.4	
Общо	N	48	19	67	
	%	100.0	100.0	100.0	



Фиг. 23. Съпоставка на МС пристъп и ДНП.

Съпостави се степента на инвалидизация, обективизирана чрез EDSS с наличието на ДНП в ЕЕГ (табл. 95, 96, 97).

Табл. 95. Съпоставка на пациенти с EDSS ≤ 3.5 и ДНП.

EDSS ≤ 3.5		Дифузни неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	11	8	19	0.116
	%	22.9	42.1	28.4	
Да	n	37	11	48	
	%	77.1	57.9	71.6	
Общо	n	48	19	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 6. Съпоставка на пациенти с EDSS 4-5.5 и ДНП.

EDSS 4-5.5		Дифузни неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	43	17	60	0.989
	%	89.6	89.5	89.6	
Да	n	5	2	7	
	%	10.4	10.5	10.4	
Общо	n	48	19	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 97. Съпоставка на пациенти с EDSS ≥ 6 и ДНП.

EDSS ≥ 6		Дифузни неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	43	13	56	0.044
	%	89.6	68.4	83.6	
Да	N	5	6	11	
	%	10.4	31.6	16.4	
Общо	N	48	19	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Статистическа значимост ($p=0,044$) се достига само при съпоставка на МС пациенти с $EDSS \geq 6$ и дифузни неспецифични промени в ЕЕГ, като такива промени се откриват 11 (16,4%) пациента.



Фиг. 24. Съпоставка на пациенти с $EDSS \geq 6$ и ДНП.

От резултатите в табл. 97 и фиг. 24 е видно, че най-високата степен на инвалидизация ($EDSS \geq 6$) корелира с наличието на дифузни неспецифични промени в ЕЕГ.

Корелират се резултатите от теста PASAT и наличието на дифузни неспецифични промени в ЕЕГ (табл. 98), като при тази съпоставка се достига до статистическа значимост ($p=0.045$) по отношение на броя коректни отговори. От направената съпоставка е видно, че при пациентите с ДНП броят коректни отговори е по-малък.

Табл. 98. Съпоставка на PASAT и ДНП.

Показател	Дифузни неспецифични промени	N	Mean	SD	t	df	p
PASAT corr	Не	48	38.60	17.77	2.04	65	0.045
	Да	19	28.47	19.59			
PASAT dyad	Не	48	28.81	20.25	1.89	65	0.063
	Да	19	18.68	18.50			

От резултатите в табл. 98 става ясно, че между дефица в когнитивните функции, обективизиран чрез PASAT, от една страна и дифузните неспецифични промени от друга страна има наличие на патологична взаимовръзка.

Изследва се корелацията между депресия, обективизирана чрез въпросника BDI-II, и наличието на ДНП в ЕЕГ (табл. 99, 100, 101 и 102). В отделните съпоставки не се постига статистически значима връзка между степента на депресия и наличието на дифузни неспецифични промени в ЕЕГ ($p > 0,05$, NS).

Табл. 99. Съпоставка на BDI-II (0-13 т.) и ДНП.

BDI 0-13		Дифузни неспецифични промени		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	10	7	17	0.217
	%	20.8	36.8	25.4	
Да	n	38	12	50	
	%	79.2	63.2	74.6	
Общо	n	48	19	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 100. Съпоставка на BDI-II (14-19г.) и ДНП.

BDI 14-19		Дифузни неспецифични промени		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	45	17	62	0.617
	%	93.8	89.5	92.5	
Да	n	3	2	5	
	%	6.3	10.5	7.5	
Общо	n	48	19	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 101. Съпоставка на BDI-II (20-28г.) и ДНП.

BDI 20-28		Дифузни неспецифични промени		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	44	16	60	0.395
	%	91.7	84.2	89.6	
Да	n	4	3	7	
	%	8.3	15.8	10.4	
Общо	n	48	19	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 102. Съпоставка на BDI-II (29-63 т.) и ДНП.

BDI 29-63		Дифузни неспецифични промени		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	47	19	66	0.992
	%	97.9	100.0	98.5	
Да	n	1	0	1	
	%	2.1	0.0	1.5	
Общо	n	48	19	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Резултатите от табл. 99-102 показват, депресията при МС не корелира с ЕЕГ находката, категоризирана като дифузни неспецифични промени.

В следващите четири таблици са показани резултатите от корелацията между наличието на промени в МРТ и дифузни неспецифични изменения в електроенцефалографската находка (табл. 103, 104, 105 и 106).

Табл. 103. Съпоставка на МРТ (юкстакортикални плаки) и ДНП.

Юкстакортикални плаки на МС		Дифузни неспецифични промени		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	43	11	54	0.006
	%	89.6	57.9	80.6	
Да	n	5	7	12	
	%	10.4	36.8	17.9	
N/A	n	0	1	1	
	%	0.0	5.3	1.5	
Общо	n	48	19	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 104. Съпоставка на МРТ (субкортикални плаки) и ДНП.

Субкортикални плаки на МС		Дифузни неспецифични промени		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	3	0	3	0.553
	%	6.3	0.0	4.5	
Да	n	45	19	64	
	%	93.8	100.0	95.5	
Общо	n	48	19	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 105. Съпоставка на МРТ (плаки в корпус калозум) и ДНП.

Плаки на МС в корпус калозум		Дифузни неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	8	4	12	0.729
	%	16.7	21.1	17.9	
Да	n	40	15	55	
	%	83.3	78.9	82.1	
Общо	n	48	19	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 106. Съпоставка на МРТ (мозъчна атрофия) и ДНП.

Мозъчна атрофия		Дифузни неспецифични промени		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	30	11	41	0.727
	%	62.5	57.9	61.2	
Да	n	18	8	26	
	%	37.5	42.1	38.8	
Общо	n	48	19	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

В проведените корелации се открива статистически значима връзка ($p=0,006$) между наличието на юстакортикални плаки в МРТ и ДНП в ЕЕГ, като такива промени в ЕЕГ се отчитат при 36,8% от пациентите с този вид находка в МРТ. От тези данни е видно, че юстакортикалните плаки в МРТ при пациенти с МС имат ясна връзка с ДНП в ЕЕГ.

3.3.2. Възбудни (иритационни) прояви

Съпоставени са възраст, давност на МС, пол и наличието на иритационни прояви (ИП) в ЕЕГ (табл. 107 и 108). При проведените съпоставки не се достига статистическа значимост в резултатите на изследваните групи ($p > 0,05$, NS).

Табл. 107. Съпоставка на възраст, давност на МС и ИП.

Показател	Иритационни (възбудни) прояви	N	Mean	SD	t	df	p
Възраст	Не	43	38.47	8.91	0.43	65	0.668
	Да	24	37.42	10.66			
Давност на МС	Не	43	6.23	6.09	-0.65	65	0.517
	Да	24	7.33	7.52			

Табл. 108. Съпоставка на пол и ИП.

Пол		Иритационни (възбудни) промени		Общо	p
		Не	Да		
Жени	n	24	18	42	0.119
	%	55.8	75.0	62.7	
Мъже	n	19	6	25	
	%	44.2	25.0	37.3	
Общо	n	43	24	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Резултатите от табл. 107 и 108 дават основание да смятаме, че възрастта, пола и давността на МС не влияят върху наличието на иритационни прояви в ЕЕГ изследванията, проведени при тези пациенти.

В табл. 109 са посочени резултатите от съпоставката между наличието на ИП в ЕЕГ и хода на МС. При тази съпоставка не се достига статистическа значимост в резултатите ($p > 0,05$, NS).

Табл. 109. Съпоставка на МС ход и ИП.

Ход на МС		Иритационни (възбудни) прояви		Общо	p
		Не	Да		
ППМС	n	2	1	3	0.813
	%	4.7	4.2	4.5	
ВПМС	n	5	1	6	
	%	11.6	4.2	9.0	
ПРМС	n	35	21	56	
	%	81.4	87.5	83.6	
ПрПМС	n	1	1	2	
	%	2.3	4.2	3.0	
Общо	n	43	24	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Горепосочената съпоставка показва, че ходът на МС не корелира с наличието на иритационни прояви в ЕЕГ.

При корелиране на наличие на МС пристъп при пациентите с пристъпни форми на заболяването и иритационни прояви в ЕЕГ (табл. 110) не се достига статистическа значимост в резултатите ($p > 0,05$, NS).

Табл. 110. Съпоставка на МС пристъп и ИП.

Пристъп		Иритационни (възбудни) прояви		Общо	p
		Не	Да		
Не	n	12	4	16	0.295
	%	27.9	16.7	23.9	
Да	n	24	18	42	
	%	55.8	75.0	62.7	
N/A	n	7	2	9	
	%	16.3	8.3	13.4	
Общо	n	43	24	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Резултатите от табл. 110 показват, че не се открива патологична взаимовръзка между пристъпите на МС и наличието на възбудни промени в електроенцефалографската картина.

Корелира се степента на инвалидизация, обективизирана чрез EDSS с наличие на ИП в ЕЕГ (табл. 111, 112 и 113).

Табл. 111. Съпоставка на пациенти с EDSS ≤ 3.5 и ИП.

EDSS ≤ 3.5		Иритационни (възбудни) прояви		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	12	7	19	0.913
	%	27.9	29.2	28.4	
Да	n	31	17	48	
	%	72.1	70.8	71.6	
Общо	n	43	24	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 112. Съпоставка на пациенти с EDSS 4-5.5 и ИП.

EDSS 4-5.5		Иритационни (възбудни) прояви		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	38	22	60	0.995
	%	88.4	91.7	89.6	
Да	n	5	2	7	
	%	11.6	8.3	10.4	
Общо	n	43	24	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 113. Съпоставка на пациенти с EDSS ≥ 6 и ИП.

EDSS ≥ 6		Иритационни (възбудни) прояви		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	37	19	56	0.505
	%	86.0	79.2	83.6	
Да	n	6	5	11	
	%	14.0	20.8	16.4	
Общо	n	43	24	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

В проведената съпоставка между инвалидизация и възбудни прояви в ЕЕГ не се отчитат статистически значими взаимовръзки ($p > 0,05$, NS).

Корелират се резултатите от теста PASAT и наличието на ИП в ЕЕГ (табл. 114). В съпоставката не се достига до статистически значим резултат ($p > 0,05$, NS).

Табл. 114. Съпоставка на PASAT и ИП.

Показател	Иритационни (възбудни) прояви	N	Mean	SD	t	df	p
PASAT corr	Не	43	36.44	18.90	0.41	65	0.681
	Да	24	34.46	18.73			
PASAT dyad	Не	43	26.53	20.70	0.32	65	0.749
	Да	24	24.88	19.55			

Показаното в табл. 114 сочи, че иритационните прояви в ЕЕГ не корелират когнитивната дисфункция, обективизирана чрез PASAT.

Изследва се корелацията между депресия, обективизирана чрез въпросника BDI-II, и наличие на иритационни прояви в ЕЕГ (табл. 115, 116, 117 и 118).

Табл. 115. Съпоставка на BDI-II (0-13 т.) и ИП.

BDI 0-13		Иритационни (възбудни) прояви		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	10	7	17	0.594
	%	23.3	29.2	25.4	
Да	n	33	17	50	
	%	76.7	70.8	74.6	
Общо	n	43	24	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 116. Съпоставка на BDI-II (14-19г.) и ИП.

BDI 14-19		Иритационни (възбудни) прояви		Общо	Р
		Не	Да		
Не	n	40	22	62	0.998
	%	93.0	91.7	92.5	
Да	n	3	2	5	
	%	7.0	8.3	7.5	
Общо	n	43	24	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 117. Съпоставка на BDI-II (20-28г.) и ИП.

BDI 20-28		Иритационни (възбудни) прояви		Общо	Р
		Не	Да		
Не	n	41	19	60	0.088
	%	95.3	79.2	89.6	
Да	n	2	5	7	
	%	4.7	20.8	10.4	
Общо	n	43	24	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 118. Съпоставка на BDI-II (29-63 т.) и ИП.

BDI 29-63		Иритационни (възбудни) прояви		Общо	Р
		Не	Да		
Не	n	42	24	66	0.998
	%	97.7	100.0	98.5	
Да	n	1	0	1	
	%	2.3	0.0	1.5	
Общо	n	43	24	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

В съпоставката не се постига статистически значима връзка между степента на депресия и наличието на възбудни прояви в ЕЕГ, въпреки че се отчита тенденция за такава при среднотежката към тежката депресивна симптоматика ($p=0,088$).

В следващите четири таблици са представени резултатите от съпоставката между наличието на промени в МРТ от една страна и иритационни прояви в ЕЕГ от друга страна (табл. 119, 120, 121 и 122). В проведената съпоставка не се достига до статистически значими резултати ($p>0,05$, NS), като от тези резултати е видно, че наличието на промени в МРТ не корелира с наличие на иритационни прояви в ЕЕГ.

Табл. 119. Съпоставка на МРТ (юкстакортикални плаки) и ИП.

Юкстакортикални плаки на МС		Иритационни (възбудни) прояви		Общо	P
		Не	Да		
Не	n	37	17	54	0.179
	%	86.0	70.8	80.6	
Да	n	6	6	12	
	%	14.0	25.0	17.9	
N/A	n	0	1	1	
	%	0.0	4.2	1.5	
Общо	n	43	24	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 120. Съпоставка на МРТ (субкортикални плаки) и ИП.

Субкортикални плаки на МС		Иритационни (възбудни) прояви		Общо	Р
		Не	Да		
Не	n	3	0	3	0.548
	%	7.0	0.0	4.5	
Да	n	40	24	64	
	%	93.0	100.0	95.5	
Общо	n	43	24	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 121. Съпоставка на МРТ (плаки в корпус калозум) и ИП.

Плаки на МС в корпус калозум		Иритационни (възбудни) прояви		Общо	р
		Не	Да		
Не	n	9	3	12	0.515
	%	20.9	12.5	17.9	
Да	n	34	21	55	
	%	79.1	87.5	82.1	
Общо	n	43	24	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

Табл. 122. Съпоставка на МРТ (мозъчна атрофия) и ИП.

Мозъчна атрофия		Иритационни (възбудни) прояви		Общо	р
		Не	Да		
Не	n	25	16	41	0.492
	%	58.1	66.7	61.2	
Да	n	18	8	26	
	%	41.9	33.3	38.8	
Общо	n	43	24	67	
	%	100.0	100.0	100.0	

ГЛАВА V: ОБСЪЖДАНЕ

1. Общи изводи

От направената литературна справка става ясно, че електроенцефалографските промени при пациенти с МС, както и техните клинични и психометрични корелации са били обект на интерес предимно в последните десетилетия на 20. век. (83; 114; 155; 161; 166; 167; 180), като от редица автори е коментиран процентът на тези промени (34; 79; 80; 115; 200). В специализираната литература се откриват и източници, отричащи наличието на статистически значима връзка между МС и ЕЕГ промените (80). Към момента на провеждането на литературната справка не са открити български проучвания, фокусиращи вниманието си върху тази тема. Редица автори коментират ЕЕГ-промените в рамките на наличието на епилептични пристъпи и епилепсия при МС (22; 44; 32; 33; 108;150).

Данните, събрани в настоящото проучване не дават достатъчна информация за наличието на ЕЕГ промени при МС, но отразяват основните електроенцефалографски хатактеристики самостоятелно или в контекста на друга клинична изява.

2. Клинико-демографска картина

Резултатите от настоящото изследване по отношение на клинико-демографската картина съвпадат с тези в литературната справка (6) по отношение на междуполовото съотношение на честотата на МС. По литературни данни разпределението на хода на МС е ПРМС 85%, ППМС 10%, ПрПМС 5% (6; 13), което съответства на разпределението в изследваната група и показва нейната представителност.

3. Електроенцефалографски промени – общи резултати

Множествената склероза е добре документирано заболяване на ЦНС. Тя е била обект на огромен брой изследвания, което се дължи на някои особености на заболяването по отношение на клиничната картина, диагностиката и лечението. Известно е, че МС има пъстра симптоматика според локализацията на патологичните лезии в ЦНС. Ето защо основната цел на настоящото изследване беше да се опишат електроенцефалографските промени при пациенти с МС, както и да се потърсят корелации между ЕЕГ и различните клинични изяви на основното заболяване. В проведеното от нас проспективно изследване 67 последователни пациента с поставена диагноза множествена склероза, хоспитализирани в МБАЛНП „Св. Наум”, както и амбулаторни такива преминаха през конвенционално електроенцефалографско изследване с два стандартни протокола, съобразени със клиничното състояние на пациента. Изследванията бяха разделени на две групи – 1. Нормална ЕЕГ и 2. Патологична ЕЕГ. Основание за изработване на протокол за категоризиране на ЕЕГ ни даде фактът, че при 2/3 от изследваните пациенти с МС бяха регистрирани патологични промени в ЕЕГ. Патологичната находка беше категоризирана в три степени, като взехме и под внимание клиничния статус на пациентите по отношение на нарушенията на съзнанието, наличието на епилептични пристъпи и епилепсия.

В основата на интерпретацията на дадена находка в ЕЕГ е категоризирането на промените като неспецифични и специфични (124). Промените от неспецифичен тип в ЕЕГ, отразяващи динамиката във фоновата активност, показват набелязана тенденция за „фокализация” (доминиране на фокалните над дифузните), най-вероятно свързана с по-изразения огнищен характер на МС. Констатират се само бавновълнови неспецифични промени с честота до

8 Хц (делта и тета вълни). В ЕЕГ записите преобладават основно тези в тета-честотния диапазон, което може да се интерпретира като по-лека степен на патология (68, 89, 124). Откриват се промени в алфа-ритъма, касаещи неговото наличие, модулация, честотна и амплитудна дезорганизация, което до известна степен съвпада с резултатите от предходни изследвания на други автори (115). В настоящото изследване като специфични промени в ЕЕГ се приема наличието на епилептиформни разряди, както и на залпове от остри вълни (т. нар. иритационни прояви). Въпреки че залповете като патологична находка в ЕЕГ не показват висока специфичност (68) те се регистрират при около 1/3 (34,3%) от изследваните пациенти, което би могло да бъде израз на повишена възбудимост на невронални групи, свързана с основното заболяване. Наличието на фокална и генерализирана пароксизмална активност в ЕЕГ, регистрирани в настоящото изследване корелира с находките описани в предишни проучвания (81). Характеристиката на наблюдаваните разряди също така отговаря на описаните в литературните източници (32; 33; 200), като в най-голяма степен са застъпени острите вълни. Тези резултати са в подкрепа на факта, че в електроенцефалографската находка при МС се срещат специфични графоелементи с висока степен на патологичност (спайкове, комплекси спайк-бавна вълна и др.). Въпреки това се откриват и различия в сравнение с резултатите от предходни проучвания. В проведеното изследване не откриваме периодични латерализирани епилептиформни разряди, регистрирани в голям брой изследвания (22; 32; 33; 44; 108; 150). В пространственото разпределение на разрядите се отчита тенденция за "фокализация", както при неспецифичните ЕЕГ промени. В този смисъл в специализираната литература не се откриват източници, които ясно и точно

да коментират тази находка, въпреки че могат да се открият по-общии заключения в този аспект (59, 103).

Промените в съзнанието са включени като допълнителен маркер в контекста на степенуването на патологичните промени в ЕЕГ и връзката им с общото клинично състояние на пациентите, като подобен подход е използван и от други автори (126). Те се откриват при малък (10,4%) процент от изследваните пациенти, предимно в по-напреднала фаза на заболяването.

Депресията и когнитивната дисфункция са разгледани също като допълнителен маркер, отразяващ до известна степен активността на основното заболяване.

4. Електроенцефалографски промени – степен на патологични промени, клинични и психометрични корелации

Общо при 22,9% от пациентите с висока степен на инвалидизация ($EDSS \geq 6$) в следствие на МС се откриват патологични промени в ЕЕГ ($p=0,026$). Статистическата значимост на този резултат подкрепя данните от предходни изследвания, коментиращи наличието на връзка между степен на инвалидизация и промени в ЕЕГ (50), въпреки че някои автори оспорват това твърдение (80).

Разгледахме електроенцефалографските промени в контекста на степента на патологична находка. Както при пациентите с 1. степен на патологични ЕЕГ промени, така и при тези с патологична ЕЕГ 2. степен с нарастване на възрастта се открива по-голяма честота на патология в ЕЕГ ($p=0,015$ при 1. степен ЕЕГ промени, $p=0,026$ при 2. степен ЕЕГ промени). При 3. степен на ЕЕГ патология не се открива такава статистическа връзка. Обяснение за това би могъл да бъде фактът, че първа и втора степен на патология е свързана с промени предимно във фоновата активност, върху които възрастта и

давността на заболяването имат по-изразено влияние. Това не може да се твърди за 3. степен на патология, тъй като в нейната основа са патологични епилептиформни патерни, както и количествена или качествена промяна в съзнанието. Тези промени са в тясна зависимост с хода и клиничния статус на при МС пациентите.

Лекостепенни промени в ЕЕГ (патологична ЕЕГ 1. степен), т.е. промени само във фоновата активност, се регистрират в най-голям процент (96,9%) при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на МС ($p=0,027$). Най-тежката степен на патологична ЕЕГ (P3) е най-много застъпена при ПРМС (33,3%) и ВПМС (33,3%). Имайки предвид процентното разпределение на отделните видове клиничен ход на заболяването може да се каже, че при прогредиентните ходове е налична висока степен патологични промени в електроенцефалографската картина ($p<0,001$). Тези данни кореспондират с тези от по-ранни изследвания (59), където в прогресивната фаза на МС се откриват значително по-голямо количество епилептиформни разряди. Това би могло да се интерпретира в контекста на надделяването на дегенеративната компонента на заболяването, носеща засягане както на бялото, така и на сивото мозъчно вещество.

Въпреки противоречивите данни в литературата (60; 80) в настоящото изследване се открива статистическа зависимост между високата степен на инвалидизация ($EDSS \geq 6$) и по-високите степени на патология в ЕЕГ ($p=0,006$ за 2. степен и $p=0,034$ за 3. степен на ЕЕГ патология). Това е независимо от факта, че EDSS е скала за инвалидизация, отразяваща най-вече наличието на двигателен дефицит в следствие на МС (26). При 2. степен на ЕЕГ патология $EDSS \geq 6$ се констатира при 66.7%, а при 3. степен процентът е 44.4%. Това показва, че високата степен на инвалидизация корелира с определени промени в ЕЕГ като наличие на обща дезорганизация в трасето,

превалиране на бавни вълни основно в делта-честотния спектър, както и наличието на пароксизми.

Тестът PASAT е важен обективизиращ инструмент за оценка на МС (99;154), и по-специално по отношение на когнитивната дисфункция (160). В направената литературна справка открихме изследвания при болни с МС върху корелацията между PASAT и различни инструментални методи като евокирани потенциали (98) или MPT (161), но не и между EEG и PASAT. В настоящото изследване се констатира, че пациентите с 1. степен на патологични промени в EEG дават по-слаб резултат в изследването на когнитивните функции чрез PASAT ($p=0.048$ за PASAT, $p=0.027$ за PASAT dyad), като тези промени са още по-изразени при 2. степен на EEG патология. Въз основа на това може да се направи изводът, че когнитивните процеси, обективизирани чрез PASAT, показват по-голяма степен на нарушение при пациенти с 2. степен патологични EEG промени, отколкото тези с 1. степен отклонения в EEG ($p=0,024$ за PASAT, $p=0,031$ за PASAT dyad). Възможно е да се твърди, че дифузното или фокано забавяне в трасето в делта- и тета-честотния спектър е в корелация с когнитивна дисфункция, обективизирана чрез тестове като PASAT. При наличието на по-изразени промени във фоновата активност (преобладаване на делта-вълните) в EEG, когнитивната дисфункция е по-маркантна.

Потърсихме корелация между депресия като най-честият психиатричен симптом при МС (15) и наличието на електроенцефалографски промени. От литературната справка установихме, че депресията се среща по-често при пациенти с МС, отколкото в здравата популация (15; 109), както и че 20-40% от болните имат патологична находка в EEG (95). От проведения анализ между тежестта на депресията, оценена чрез въпросник BDI-II, и наличието на патологични отклонения в EEG установихме, че среднотежките форми на

депресия като израз на активността на МС корелират с 2. степен на ЕЕГ патология.

5. Електроенцефалографски промени - характеристика

Неспецифичните промени в електроенцефалографската картина при болни с МС са били обект на няколко изследвания с фокус основно върху девиации в честотните характеристики на вълните (88). Резултатите от настоящото изследване показват, че фокалните неспецифични промени са най-застъпени при ПРМС (87,0%) и ПрПМС (8,7%). Това показва определена зависимост между хода на протичане на МС и ФНП в ЕЕГ, като може да се каже, че ФНП се наблюдават основно при пациентите с пристъпно протичане на МС ($p=0,048$). Дифузни неспецифични промени в ЕЕГ, също както и фокални такива, се регистрират най-вече при пациенти с ПРМС (87,0% за ФНП, 63,2% за ДНП). Въпреки това тук, за разлика от ФНП, се отчита и по-голямо процентно застъпване при прогредиентните форми - 21,1% при ВПМС и 10,5% при ППМС ($p=0,021$). Тези данни показват тенденция за по-глобални промени в ЕЕГ, настъпващи в следствие на промяната на характера на основното заболяване, вероятно и свързани с нарастващата дегенеративна компонента.

Статистическа зависимост ($p=0,002$) се открива и при пациентите с пристъп на МС и дифузни неспецифични промени в ЕЕГ. Пристъпът на МС, дефиниран като наличие на нова- или влошаване на предходна неврологична симптоматика с продължителност над 24ч. (11;13) е израз на нов тласък на заболяването с увреда не само в бялото мозъчно вещество, а и с функционално засягане на невроните в кортекса. Отражение на това е увеличеният процент (52,6%) на дифузни неспецифични промени в електроенцефалограмите на пациентите в пристъп на МС.

Степента на инвалидизация при МС е пряко следствие от поведението на заболяването при пациентите. Въпреки че EDSS скалата показва най-голяма чувствителност по отношение на двигателния дефицит (17) тя обективизира в най-голяма степен клиничната изява на инвалидизацията при МС. В проведеното от нас изследване дифузни неспецифични промени в ЕЕГ се откриват при една трета (31,6%) от изследваните пациенти с висока степен на инвалидизация ($EDSS \geq 6$). Това показва връзката между степента на невроналната дисфункция, чийто израз е инвалидизацията и електроенцефалографската находка. В този смисъл може да се обобщи, че ФНП в ЕЕГ корелират с активността (хода) на заболяването, докато ДНП корелират както с активността, така и със степента на инвалидизация при МС.

В проведеното изследване се установява, че при пациентите с ДНП в ЕЕГ се отчита по-малък брой коректни отговори в теста PASAT. Това потвърждава в по-тесен смисъл, че ДНП в ЕЕГ съвпадат с алтерацията в устойчивостта на вниманието и работната памет (197) а в по-широк смисъл и с данните в специализираната литература за наличие на когнитивна дисфункция, свързана с МС (84; 86; 96; 186).

В литературата се откриват противоречиви данни за връзката между ЕЕГ и находката в МРТ. Някои автори описват такива находки в контекста на симптоматична епилепсия и МС (87). Локализацията на плаките на демиелинизация и промените в ЕЕГ са обект на единични изследвания, където се констатира наличието на връзка между тях (34). Резултатите от настоящото изследване показват, че юстакортикалните плаки на демиелинизация корелират с наличието на епилепсия и пароксизмална активност, а плаките в corpus callosum корелират с неспецифични промени в ЕЕГ.

Включването на иритационните прояви в корелационния анализ не показва статистически значими резултати, които биха могли да бъдат интерпретирани в контекста на клиничната картина на МС. Оттук може да се направи изводът, че характеристиките на тази ЕЕГ патология не позволяват тя да бъде включена в алгоритъма за оценка на тежестта на промени в ЕЕГ при пациенти с МС.

6. Епилептични пристъпи и епилепсия

Честотата на епилептични пристъпи при изследваните пациенти с МС е 6%. Тя кореспондира с резултатите на някои автори (169) и е малко по-висока в сравнение с констатиратата от други източници (81;181). Този резултат потвърждава изключенията от по-ранни проучвания, че епилептичните пристъпи се срещат по-често от очакваното при пациенти с МС (169; 179; 181). При всички пациенти епилептичните пристъпи се извяват по време на основното заболяване. При нито един от пациентите не се регистрира епилептичен пристъп като единствена проява на МС пристъп. Данните от настоящото изследване не потвърждават наблюденията от предходни изследвания, че парциалните пристъпи са най-често срещани при MS (136;181). Честотата на епилепсия в нашата група от пациенти е 6% - малко по-високо от споменатото в литературата (148). Получените резултати са в подкрепа на твърдението, че епилепсията се среща три до шест пъти по-често, при пациенти с МС (148). В проведеното изследване се откри малко по-висока честота на епилепсия при жените, отколкото при мъжете, и този резултат е до известна степен в конфликт с това, което някои автори са открили по-рано (48). При всички изследвани пациенти епилепсията се диагностицира в хода на МС, което предполага, че епилепсия може да бъде симптоматично резултат на патологията, свързана с МС.

ГЛАВА VI: ИЗВОДИ

1. Конвенционалната ЕЕГ при пациенти с МС отразява в по-голяма степен промените във фоновата активност, отколкото наличието на специфични епилептиформни графоеlementи.
2. С нарастване на възрастта на пациентите се открива по-голямо количество патологични промени 1-ва и 2-ра степен в ЕЕГ.
3. ЕЕГ промените са налични в по-голям процент при пациенти с прогредиентен ход на МС отколкото при такива с ремитентен ход.
4. Високата степен на инвалидизация при МС корелира с определени промени в ЕЕГ като обща дезорганизация на трасето, превалиране на бавни вълни основно в делта-честотния спектър, както и наличие на епилептиформни разряди.
5. Налична е корелация между когнитивна дисфункция, депресия и степен на патологични промени в ЕЕГ.
6. Честотата на фокалните неспецифични промени е най-висока при пристъпно-ремитентен и пристъпно-прогредиентен ход на МС, т.е. при пристъпно протичане на заболяването.
7. Честотата на дифузните неспецифични промени е най-висока при пристъпно-ремитентен ход на МС, но за разлика от фокалните неспецифични промени, тя има тенденция да е по-висока и при прогредиентните форми на МС.
8. Дифузните неспецифични промени в ЕЕГ при МС корелират с някои аспекти на когнитивна дисфункция, по-точно с устойчивостта на вниманието и работната памет.
9. По време на клинично изявен пристъп на МС се отчита увеличен процент неспецифични промени в ЕЕГ.

10. Установява се връзка между определени промени в МРТ и дифузната алтерация на фоновата активност в ЕЕГ.
11. Честотата на фокална и генерализирана пароксизмална активност в ЕЕГ отговаря на тази, установена в по-ранни изследвания.
12. Характеристиката на епилептиформните разряди отговаря в голяма степен на описаната в предходни проучвания от различни литературни източници, като в настоящото изследване не се откриват периодични латерализирани епилептиформни разряди.

ГЛАВА VII: ПРИНОСИ

1. Научно-теоретични

1. За първи път в България се представят данни за електроенцефалографски промени при последователни пациенти с МС.
2. За първи път в България се представят систематизирани данни за отделните аспекти на електроенцефалографските промени при пациенти с МС, с акцент върху специфичната и неспецифичната електроенцефалографска находка.
3. За първи път в България се представят данни за корелацията на електроенцефалографските промени с клиничната картина при болни с МС, както и връзката с депресия и когниция.
4. Представят се допълващи специализираната литература данни за наличието на епилептични пристъпи и епилепсия при пациенти с МС, както и отражението на този коморбидитет в електроенцефалографската картина.

2. Научно-приложни

1. Адаптиран беше протокол за анализ и категоризиране на електроенцефалографските промени, приложим при пациенти с МС.
2. Дефинирани бяха основните параметри на протокола и бяха адаптиране към условията на конвенционалната електроенцефалография.

3. Методични приноси (с потвърдителен характер)

1. Осъществени са конвенционално електроенцефалографско изследване и анализ на широка скала параметри при пациенти с множествена склероза.

ГЛАВА VIII: БИБЛИОГРАФИЯ

1. Алексиев, А. Генератори на мозъчната електрична активност. В: Алексиев, А. Клинична електроенцефалография. София: ИВЕЛСтилМ, 2003, 7-13.
2. Алексиев, А. Регистрация на ЕЕГ: Технически данни. Работа с електроенцефалографа. В: Алексиев, А. Клинична електроенцефалография. София: ИВЕЛСтилМ, 2003, 14-55.
3. Алексиев, А. Компоненти на електроенцефалограмата. Активационни процедури. В: Алексиев, А. Клинична електроенцефалография. София: ИВЕЛСтилМ, 2003, 55-82.
4. Алексиев, А. Нормална ЕЕГ. В: Алексиев, А. Клинична електроенцефалография. София: ИВЕЛСтилМ, 2003, 83-99.
5. Алексиев, А. Абнормна ЕЕГ. В: Алексиев, А. Клинична електроенцефалография. София: ИВЕЛСтилМ, 2003, 100-153.
6. Георгиев, Д. Множествена склероза и други демиелинизиращи заболявания. В: Миланов, И., ред. Неврология. София: Медицина и физкултура, 2011, 595-613.
7. Григорова, О. Демиелинизиращи заболявания на нервната система. В: Шотеков, П., ред. Учебник по неврология. София: Арсо, 2001, 198-203.
8. Захариев, З. Епилепсия. В: Миланов И. ред. Неврология. София: Медицина и физкултура, 2011, 801-821.
9. Колев, П., Миланов, И. Клинична неврофизиология. В: Миланов, И. ред. Неврология. София: Медицина и физкултура, 2011, 322-359.
10. Миланов, И. Определение и класификация. В: Миланов, И. Множествена склероза и автоимунни демиелинизиращи заболявания на централната нервна система. София: Медицина и физкултура, 2014, 37-38.
11. Миланов, И. Клинично протичане. В: Миланов, И. Множествена склероза и автоимунни демиелинизиращи заболявания на централната нервна система. София: Медицина и физкултура, 2014, 69-105.
12. Миланов, И. Диагностика. В: Миланов, И. Множествена склероза и автоимунни демиелинизиращи заболявания на централната нервна система. София: Медицина и физкултура, 2014, 105-135.
13. Миланов, И. и кол. Национален консенсус за диагноза и лечение на множествена склероза. Двигателни нарушения, 2012, 9, 6-40.
14. Топалов Н., Миланов И., Титянова Е. Невроизобразяващи методи. В: Миланов И. ред. Неврология. София: Медицина и физкултура, 2011, 285-321.
15. Alajbegovic, A., Loga, N., Tiro, N., Todorovic, L., Jasminika-Djelilovic. Depression in multiple sclerosis. *Med Arch.* 2011, 65(2), 115-8.
16. Ali-Araji, A.H., Oger, J. Reappraisal of Lehrmitte's sign in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005, 11(4), 398-402.
17. Amato, M.P., Portaccio, E. Clinical outcome measures in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2007, 259(1-2), 118-22.
18. Amato, M.P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Hakiki, B., Giannini, M., et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2010, 31(Suppl2), 211-4.

19. Andreu-Catala, M., Pascual-Lozano, A.M., Bueno-Cayo, A., Bosca-Blasco, I., Coret-Ferrer, F., Casanova-Estruch, B. Compromise of the cognitive functions in progressive secondary multiple sclerosis. *Rev Neurol*, 2008, 46(11), 664-6.
20. Anhoque, C.F., Biccás-Neto, L., Dominques, S.C., Teixeira, A.L., Domingues, R.B. Cognitive impairment is correlated with reduced quality of life in patients with clinically isolated syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*, 2013, 71(2), 74-7.
21. Arrondo, G., Alegre, M., Sepulcre, J., Iriarte, J., Artieda, J., Villoslada, P., et al. Abnormalities in brain synchronization are correlated with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2009, 15(4), 509-16.
22. Awerbuch, G.I., Verma, N.P. Periodic lateralized epileptiform discharges in a patient with definite multiple sclerosis. *Clin Electroencephalogr*, 1987, 18(1), 38-40.
23. Bagnato, F., Salman, Z., Kane, R., Auh, S., Cantor, F.K., Ehrmantraut, M., et al. T1 cortical hypointensities and their association with cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2010, 6(10), 1203-12.
24. Bancaud, J., Henriksen, O., Rubio-Donnadieu, F., Seino, M., Drefuss, F.E., Kiffin Penry, J. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 1981, 22(4), 489-501.
25. Barkhof, F., Filippi, M., Miller, D., Scheltens, P., Campi, A., Polman, C.H., et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, 1997, 120, 2059-69.
26. Baumstarck-Barrau, K., Simeoni, M.C., Reuter, F., Klemina, I., Aghababian, V., Pelletier, J., et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *BMC Neurol*, 2011, 11-17.
27. Beck, R.W., Trobe, J.D., Moke, P.S., Gal, R.L., Xing, D., Bhatti, M.T., et al. Optic neuritis study group. High- and low- risk profiles for development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121(7), 944-949.
28. Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M., Buchhalter J, Cross, J.H., van Emde Boas, W., et al. Revised Terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of The ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4), 676-685.
29. Bertol, V., Gros, M.B., Ara, J.R., Uson, M., Perez, M.I., Oliveros, A. Multiple sclerosis as a cause of partial complex epilepsy. *Rev Neurol*, 1997, 25(137), 78-9.
30. Bielekova, B., Kadom, M., Fisher, E., Jeffries, N., Ohayon, J., Richert, N., et al. MRI as a marker for disease heterogeneity in multiple sclerosis. *Neurology*, 2005, 65(7), 1071-1076.
31. Blumhardt, L.D., Lin, X. *Dictionary of multiple sclerosis*. London: Martin Dunitz, 2004.
32. Bolay, H., Ay, H., Saygi, S., Ciger, A., Saribas, O. Late onset absence seizures in multiple sclerosis: a case report. *Clin Electroencephalogr*, 1995, 26(2), 124-30.
33. Boudouresques, J., Khalil, R., Roger, J., Pellissier, J.F., Delpuech, F., Tafani, B., et al. Status epilepticus and multiple sclerosis (author's translation). *Rev Neurol*, 1980, 136(11), 777-82.
34. Brau, H., Baum, K., Schorner, W. EEG changes in disseminated encephalomyelitis in comparison with findings of cerebral magnetic resonance tomography. *EEG EMG Z Elektroencephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*, 1986,17(1), 20-6.

35. Brex, P.A., Ciccarelli, O., O'Riordan, J.L., Sailer, M., Thompson, A.J., Miller, D.H. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2002, 346(3), 158-64.
36. Buttner, T., Hornig, C.R., Dorndorf, W. Multiple sclerosis and epilepsy. An analysis of 14 case histories. *Nervenarzt*, 1989, 60(5), 262-7.
37. Cadavid, D., Tang, Y., O'Neill, G.. Responsiveness of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) to disease progression and therapeutic intervention in progressive forms of multiple sclerosis. *Rev Neurol*, 2010, 51(6), 321-9.
38. Calabrese, M., Agosta, F., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009, 66(9), 1144-50.
39. Calabrese, M., Rinaldi, F., Grossi, P., Gallo, P. Cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 2011;11(3):425-32.
40. Calabrese, M., Grossi, P., Favaretto, A., Romualdi, C., Atzori, M., Rinaldi, F., et al. Cortical pathology in multiple sclerosis patients with epilepsy: a 3 year longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83, 49-54.
41. Carosino, M.J, Brousseau K.M., Arciniegas, D.B., Corboy, J.R. Initial evaluations for multiple sclerosis in a university multiple sclerosis center: outcomes and role of magnetic resonance imaging in referral. *Arch Neurol*, 2005, 62(4), 585-590.
42. Carrubba, S., Minagar, A., Chesson, A.L., Frilot, C. 2nd., Marino, A.A. Increased determinism in brain electrical activity occurs in association with multiple sclerosis. *Journal Neurol Res*, 2012, 34, 286-290.
43. Catenoix, H. Marignier, R., Ritleng, C., Dufour, M., Mauguier, F., Confavreux, C., et al. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Mult Scler*, 2011, 17(1), 96-102.
44. Chabolla, D.R., Moore, J.L., Westmoreland, B.F. Periodic lateralized epileptiform discharges in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996, 98(1), 5-8.
45. Charil, A., Yousry, T.A., Rovaris, M., Barkhof, F., De Stefano, N., Fazekas, F., et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept "no better explanation". *Lancet Neurol*, 2006, 10, 841-852.
46. Chaudhuri, A. Multiple sclerosis is primarily a neurodegenerative disease. *J Neural Transm*, 2013, 120(10), 1463-6.
47. Cheng, M.Y., Wai, Y.Y., Ro, L.S., Wu, T. Seizures and multiple sclerosis in Chinese patients: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Journal Epilepsy Res*, 2012, 101, 166-73.
48. Chiarvalloti, N.D., DeLuca, J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12), 1139-51.
49. Coben, L., Danziger, W., Storandt, M. A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2. years. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1985, 61, 101-112.
50. Colon, E., Hommes, O.R., de Weed, J.P. Relation between EEG and disability scores in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 1981, 83(3), 163-168.
51. Cook, I.A., Leuchter, A.F. Prefrontal changes and treatment response prediction in depression. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 2001, 6(2), 113-20.
52. Correale J, et al. Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed. *Mult Scler*, 2012, 18(2), 210-8.

53. Crespel A., Gelisse P., Bureau, M., Genton, P. Normal awake electroencephalogram and unusual EEG patterns. In: Crespel A., Gelisse P., Bureau, M., Genton, P. Atlas of electroencephalography. Paris: John Libbey Eurotext, 2005, 23-25.
54. Crespel, A., Gelisse, P., Bureau, M., Genton, P. Activation procedures. In: Crespel, A., Gelisse, P., Bureau, M., Genton, P. Atlas of electroencephalography. Paris: John Libbey Eurotext, 2005, 89-91.
55. Crespel, A., Gelisse, P., Bureau, M., Genton, P. Epilepsies: specific causes and special settings. In: Crespel, A., Gelisse, P., Bureau, M., Genton, P. The Epilepsies. Paris: John Libbey Eurotext, 2006, 305-307.
56. Crespel, A., Gelisse, P., Bureau, M., Genton, P. Focal epilepsies. In: Crespel, A., Gelisse, P., Bureau, M., Genton, P. The Epilepsies. Paris: John Libbey Eurotext, 2006, 1-177.
57. Crespel, A., Gelisse, P., Bureau, M., Genton, P. Generalized epilepsies. In: Crespel, A., Gelisse, P., Bureau, M., Genton, P. The Epilepsies. Paris: John Libbey Eurotext, 2006, 177-230.
58. Cruz Gomez, A.J., Ventura Campos, N., Belenguier, A., Avila, C., Forn, C. Regional brain atrophy and functional connectivity changes related to fatigue in multiple sclerosis. PLoS ONE, 2013, 8(10), e77914.
59. Czopf, J., Hegedus, K., Koczan, G., Palffy, G., Kis-Antal, M. The diagnostic value of the EEG in multiple sclerosis (author's transl). EEG EMG Z Elektroenzefalogr Elektromyogr Verwandte Geb, 1977, 57-64.
60. Danielczyk, W. The EEG in multiple sclerosis (author's translation). Wien Klin Wochenschr, 1978, 90(11), 377-80.
61. Deloire, M., Ruet, A., Hamel, D., Bonnet, M., Brochet, B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. Mult Scler, 2010, 16(5), 581-7.
62. Deslandes, A.C., de Moraes, H., Pompeu, F.A., Ribeiro, P., Cagy, M., Capitao, C., et al. electroencephalographic frontal asymmetry and depressive symptoms in elderly. Biol Psychol, 2008, 79(3), 317-22.
63. Di Bitonto, L., Longato, N., Jung, B., Fleury, M., Marcel, C., Collongues, N., et al. Reduced emotional reactivity to negative stimuli in multiple sclerosis, preliminary results. Rev Neurol, 2011, 167(11), 820-6.
64. Ebe, M., Homma, I. Psychiatrische erkrankungen. In: Leitfaden fur die EEG-Praxis. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1992, 230-231.
65. Engelsen B.A., Gronning, M. Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated? Seizure, 1997, 6(5), 377-82.
66. Faber, J. Neuroanatomicke a neurofyziologicke poznamky. In: Faber, J. EEG - atlas pro zacatecniky. Praha: Triton, 1997, 11-22.
67. Faber, J. Lokalizace elektrod na hlave pacienta. In: Faber, J. EEG - atlas prozacatecniky. Praha: Triton, 1997, 22-25.
68. Faber, J. Zakladni udaje o EEG, frekvence a tvary krivek. In: Faber, J. EEG - atlas pro zacatecniky. Praha: Triton, 1997, 25-30.
69. Faber, J. Patologiccka odpoved na fyziologicckou aktivaci. In: Faber, J. EEG - atlas pro zacatecniky. Praha: Triton, 1997, 30-31.
70. Faber, J. Fyziologiccke zmeny EEG krivky pri bezne aktivaci. In: Faber, J. EEG - atlas prozacatecniky. Praha: Triton, 1997, 31-34.

71. Faber, J. Abnormalni odpoved na aktivaci otevrenim oci. In: Faber, J. EG - atlas prozacatecniky. Praha: Triton, 1997, 35-37.
72. Faber, J. Lennox-Gastautuv syndrom. T: Faber, J. EEG - atlas pro zacatecniky. Praha: Triton, 1997, 49-51.
73. Fakhoury, T., Abou-Khalil, B., Blumenkopf, B. EEG changes in intrathecal baclofen overdose: a case report and review of the literature. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998,107(5), 339-42.
74. Fernandez, O., Alvarez-Cermeno, J.C., Arroyo-Gonzalez, R., Brieva, L., Calles-Hernandez, M.C., Casanova-Estruch B., et al. Reviews of the novelities at the 27th congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (II). *Rev Neurol*, 2012, 54(12), 734-49.
75. Filippi, M., Rocca, M.A. MRI and cognition in multiple sclerosis. *Neuro Sci*, 2010, 31(Suppl2), 231-4.
76. Filippi, M., Rocca, M.A., Benedict, R.H., DeLuca, J., Geurts, J.J., Rombouts, S.A., et al. The contribution of MRI in assesing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010, 75(23), 2121-8.
77. Gandelman-Marton, R., Rabey, J.M., Flechter, S. Periodic lateralized epileptiform discharges in multiple sclerosis: a case report. *J Clin Neurophysiol*, 2003, 20(2), 117-21.
78. Garcia-Asensio, S., Lopez del Val, J., Barrena, R., et al. Epilepsy as the first sign of multiple sclerosis. *Rev Neuro*, 1997, 25(137), 80-3.
79. Geng, T.C. Laboratory and supplementary examinations in multiple sclerosis (a report of 32 cases). *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zi*, 1990, 23(3), 189-90.
80. Ghezzi, A., Caputo, D. Electroencephalographic changes in multiple sclerosis. *Minerva Med*, 1982, 73(34), 2189-91.
81. Ghezzi, A., Montanini, R., Basso, P.F., Zaffaroni M., Massimo, E., Cazzullo, C.L. Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 1990, 30(4), 218-23.
82. Gold, S.M., Kern, K.C., O'Connor, M.F., Montag, M.J., Kim, A., Yoo, Y.S., et al. Smaller cornu ammonis 2-3/dentate gyrus volumes and elevated cortisol in multiple sclerosis patients with depressive symptoms. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(6), 553-9.
83. Goldstein, M.N., Satran, R. serial electroencephalographic observations in chronic multiple sclerosis. *Arch Intern Med*, 1974, 134(6), 1055-8.
84. Gonzalez-Rosa, J.J., Vazquez-Marrufo, M., Vaquero, E., Duque, P., Borges, M., Gamero, M.A., et al. Differential cognitive impairment for diverse forms of multiple sclerosis. *BMC Neurosci*, 2006, (19)7, 39.
85. Gronwall, D.M.A. Paced auditory serial-addition task: A measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 1977, 44(2), 367-373.
86. 86. Guimaraes, J., Sa, M.J. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Front Neurol*, 2012, 3, 74.
87. Gurtubay, I.G., Gila, L., Morales, G., Gallego-Cullere, J., Ayuso, M.T., Manubens, J.M. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Rev Neurol*, 2000, 30(9), 827-32.
88. Harrer, G., Harrer, H., Kofler, B., Haas, R. Multiple sclerosis and the electroencephalogram (computer EEG studies). *Wien Med Wochenschr*, 1985,135(1-2), 38-40.
89. Hirsch L.J., Brenner R.P. EEG basics. In: Hirsch L.J., Brenner R.P. Atlas of EEG in critical care. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010,1-7.

90. Hirsch L.J., Brenner R.P. EEG in encephalopathy. In: Hirsch L.J., Brenner R.P. Atlas of EEG in critical care. Wiley-Blackwell, Chichester, 2010, 39-43.
91. Hirsch L.J., Brenner R.P. Periodic discharges and other controversial EEG patterns. In: Hirsch L.J., Brenner R.P. Atlas of EEG in critical care. Wiley-Blackwell, Chichester, 2010, 129-132.
92. Hirsch L.J., Brenner R.P. EEG in cerebrovascular disease. In: Hirsch L.J., Brenner R.P. Atlas of EEG in critical care. Wiley-Blackwell, Chichester, 2010, 161-163.
93. Hockaday, J.M., Potts, F., Epstein, E., Bonazzi, A., Schwab, R.S. Electroencephalographic changes in acute cerebral anoxia from cardiac and respiratory arrest. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1965, 18, 575-586.
94. Horakova, D., Kalincik, T., Dusankova, J.B., Dolezal, O. Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol*, 2012, 12, 10.
95. Hughes, J.R., John, E.R. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1999, 11(2), 190-208.
96. Jongen, P.J., Ter Horst, A.T., Brands, A.M. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med*, 2012, 103(2), 73-96.
97. Kale, N., Agaoglu, J., Tanik, O. Neuropsychiatric manifestations in multiple sclerosis: correlation of fatigue and depression with disease progression. *Neurol Res*, 2010, 32(2), 221-3
98. Kiiski H., Whelan, R., Lonergan, R., Nolan, H., Kinsella, K., Hutchinson, M., et al. Preliminary evidence for correlation between PASAT and P3a and P3b amplitudes in progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2011, 18(5), 792-5.
99. Kiiski, H., Reilly, R.B., Longergan, R., Kelly, S., O'Brien, M.C., Kinsella, K., et al. Only low frequency event-related EEG activity is compromised in multiple sclerosis: insights from an independent component clustering analysis. *PLoS One*, 2012, 7(9), e45536.
100. Kimmunen, E., Wikstrom, J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiplesclerosis. *Epilepsia*, 1986, 27(6), 729-33.
101. Kitis, A., Altug, F., Cvlak, U., Akdag, B. Comparison of the physical and non-physical functioning between the patients with multiple sclerosis and healthy subjects. *Neuroscience*, 2008, 13(1), 29-36.
102. Kleiter, I., Schroder, M., Lurding, R., Schuierer, G., Clifford, D.B., Bogdahn, U., et al. Early changes on electroencephalography in natalizumab-associated progressive multifocal leucoencephalopathy. *Mult Scler*, 2010, 16(6), 749-53.
103. Korwin-Piotrowska, T., Nocon, D. Is there any correlation between cerebral atrophy, EEG abnormalities and epileptic attacks in patients with multiple sclerosis? *Neurol Neurochi Pol*, 1999, 33(6), 1305-10.
104. Kursawe, H.K. Das normale EEG. In: Kursawe, H. K. Atlas zur Einfuhrung in das EEG. Hamburg: Atelier Dieter Bulk, 2008, 29-51.
105. Kursawe, H. K. EEG unter Hyperventilation und Fotostimulation. In: Kursawe, H. K. Atlas zur Einfuhrung in das EEG. Hamburg: Atelier Dieter Bulk, 2008, 73-95.
106. Kursawe, H. K. EEG bei epilepsien. In: Kursawe, H. K. Atlas zur Einfuhrung in das EEG. Hamburg: Atelier Dieter Bulk, 2008, 175-217.
107. Kurzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology*, 1983, 33(11), 1444-52.

108. Lawn, N.D., Westmoreland, B.F., Sharbrough, F.W. Multifocal periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs): EEG features and clinical correlations. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111(12), 2125-9.
109. Lebrun, C., Cohen, M. Depression in multiple sclerosis. *Rev Neur*, 2009, 165(Suppl4), 156-62.
110. Leocani, L., Comi, G. Neurophysiological investigations in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 2000,13(3), 255-61.
111. Leocani L., Locatelli, T., Martinelli, V., Rovaris, M., Falautano, M., Filippi, M., et al. Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: correlation with clinical, neuropsychologica, and MRI findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69(2), 192-8.
112. Leocani, L., Gonzalez-Rosa, J.J., Comi, G. Neurophysiological correlates of cognitive disturbances in multiple sclerosis. *Neurol Sci*, 2010, 31, 249-253.
113. Lenne, B., Blanc, J.L., Nandrino, J.L., Gallois, P., Hauteceaur, P., Pezard, L. Decrease of mutual information in brain electrical activity of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Behav Neurol*, 2013, 27(2), 201-12.
114. Lens, F. Electroencephalographic data in multiple sclerosis. Study of a large series of patients under prolonged observation. *Acta Neurol Belg*, 1963, 63, 425-36.
115. Levic, Z.M. Electroencephalographic studies in multiple sclerosis. Specific changes in benign multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1978, 44(4), 471-8.
116. Logar, C., Grabmair, W., Schneider, G., Lechner, H. EEG changes in senile dementia of the Alzheimer type. *EEG EMG Z Elektroencephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*, 1987, 18, 214-7.
117. Lorio, R., Moressa, G., Meneghello, F., Salcuni, S., Stabile, M.R., Zennaro, A., et. al. Personality functioning in patients with a progressive course of multiple sclerosis. *Psychol Rep*, 2010, 107(2), 629-46.
118. Lovera, J., Kovner, B. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12(5), 618-27.
119. Lubrini, G., Perianez, J.A., Rios-Lago, M., Frank, A. Processing speed in relapsing-remitting multiple sclerosis: the role played by the depressive symptoms. *Rev Neurol*, 2012, 55(10), 585-92.
120. Lucchinetti, C.F., Popescu, B.F., Bunyan, R.F., Moll, N.M., Roemer, S.F., Lassmann, H., et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2011, 365(23), 2188-97.
121. Luders, H.O., Noachtar, S. Klassifikation epileptischer Anfälle. In: Luders, H.O., Noachtar, S. Atlas und Video epileptischer Anfälle und Syndrome. Wehr: Ciba-Geigy Verlag, 1995, 9-11.
122. Luders, H.O., Noachtar, S. Grundlagen für die Klassifikation epileptischer Anfälle. In: Luders, H.O., Noachtar, S. Atlas und Video epileptischer Anfälle und Syndrome. Wehr: Ciba-Geigy Verlag, 1995, 11-24.
123. Luders H.O., Noachtar S. EEG-Klassifikation. In: Luders H.O., Noachtar S. Atlas und Klassifikation der Klinischen Elektroenzephalographie. Wehr: Ciba-Geigy Verlag, 1994, 15-21.
124. Luders H.O., Noachtar S. Pathologisches EEG. In: Luders H.O., Noachtar S. Atlas und Klassifikation der Klinischen Elektroenzephalographie. Wehr: Ciba-Geigy Verlag, 1994, 23-41.

125. Luders, H.O., Noachtar, S. Normales EEG. In: Luders, H.O., Noachtar, S. Atlas und Klassifikation der Klinischen Elektroenzephalographie. Wehr: Ciba-Geigy Verlag, 1994, 24-41.
126. Luders, H.O., Noachtar, S. Klassifikation epileptischer Syndrome und paroxysmaler Ereignisse. In: Luders, H.O., Noachtar, S. Atlas und Video epileptischer Anfälle und Syndrome. Wehr: Ciba-Geigy Verlag, 1995, 50-57.
127. Luders, H.O., Noachtar, S. Addendum. In: Luders, H.O., Noachtar, S. Atlas und Klassifikation der Klinischen Elektroenzephalographie. Ciba-Geigy Verlag, Wehr, 1994, 137-180.
128. Magnano, I., Aiello, I., Piras, M.R. Cognitive impairment and neurophysiological correlates in MS. *J Neurol Sci*, 2006, 245(1-2), 117-22.
129. Martinez-Juarez, I.E., Lopez-Meza, E., Gonzalez-Aragon Mdel, C., Ramirez-Bermudez, J., Corona, T. Epilepsy and multiple sclerosis: Increased risk among progressive forms. *Epilepsy Res*, 2009, 84(2-3), 250-3.
130. Mattioli, F., Bellomi, F., Stampatori, C., et al. Depression, disability and cognitive impairment in multiple sclerosis: a cross sectional Italian study. *Neurol Sci*, 2011, 32(5), 825-83.
131. Moreau, T., Sochurkova, D., Lemesle, M., Madinier, G., Billiar, T., Giroud, M., et al. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia*, 1998, 39(8), 893-6.
132. Muller J., Templin, A., Sauermann, W. Epileptic seizures in multiple sclerosis. *Psychiatr Neurol Med Psychol*, 1986, 38(9), 497-502.
133. Murillo, M.J., Aladro, Y., Mompeo, B., et al. Epileptic crisis and multiple sclerosis: anatomo-clinical correlation. *Rev Neurol*, 1999, 29(6), 508-10.
134. Naismith, R.T., Cross, A.H. Multiple sclerosis and black holes: connecting the pixels. *Arch Neurol*, 2005, 62(11), 1666-1668.
135. Naismith, R.T., Cross, A.H. Magnetic resonance imaging of multiple sclerosis. *Continuum*, 2007, 13(5), 117-143.
136. Nakano, H., Tanaka, M., Kinoshita, M., Tahara, M., Matsui, M., Tanaka, K., et al. Epileptic seizures in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Journal Epilepsy Res*, 2013, 104, 175-80.
137. Nicoletti, A., Sofia, V., Biondi, R., Lo Fermo, S., Reggio, E., Patti, F., et al. Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily: a population-based study. *Epilepsia*, 2003, 44(11), 1445-8.
138. Nyquist, P.A., Cascino, G.D., Rodriguez, M. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990-1998. *Mayo Clin Proc*, 2001, 76(10), 983-6.
139. Pakalnis, A., Drake, M.E. Jr., Dadmehr, N., et al. Evoked potentials and EEG in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1987, 67(4), 333-6.
140. Papadopoulou, A., Muller-Lenke, N., Naegelin, Y., Kalt, G., Bendfeldt, K., Kuster, P., et al. Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2013, 19(10), 1290-6.
141. Parisi, V., Manni, G., Spadaro, M., Colacino, G., Restuccia, R., Marchi, S., et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Phththalmol Vis Sci*, 1999, 40(11), 2520-7.
142. Pelayo, R., Montalban, X., Minoves, T., Moncho, D., Rio, J., Nos, C., et al. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes?. *Mult Scler*, 2010, 16, 55-61.

143. Penner, I.K., Stemper, B., Calabrese, P., Freedman, M.S., Polman, C.H., Edan, G., et al. Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2012,18(10),1466-71.
144. Penny, S., Khaleeli, Z., Cipolotti, L., Thompson, A., Ron, M. Early imaging predicts later cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*, 2010, 74(7), 545-52.
145. Pirko, I., Lucchinetti, C.F., Sriram, S., Bakshi, R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology*, 2007, 68(9), 634-42.
146. Popescu, B.F., Lucchinetti, C.F. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol*, 2012, 12, 11.
147. Porter, R.J., Morselli, P.L. Epidemiology of epilepsy. In: Porter, R.J., Morselli, P.L. *The epilepsies*. London: Butterworth & Co., 1985, 94-106.
148. Poser C.M., Brinar, V.V. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav*, 2003, 4(1), 6-12.
149. Pottgen, J., Dziobek, I., Reh, S., Heesen, C., Gold, S.M. Impaired social cognition in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(5), 523-8.
150. Primavera, A., Gianelli, M.V., Bandini, F. Aphasic status epilepticus in multiple sclerosis, *Eur Neurol*, 1996, 36(6), 374-7.
151. Radu, E.W., Bendfeldt, K., Mueller-Lenke, N., Magon, S., Sprenger, T. Brain atrophy: an in-vivo measure of disease activity in multiple sclerosis. *Swiss Mwd Wkly*, 2013, 143, w13887.
152. Rahn, K., Slusher, B., Kaplin, A. Cognitive impairment in multiple sclerosis: a forgotten disability remembered. *Cerebrum*, 2012, 14.
153. Raicevic, R., Jovicic, A., Magdic, B., Djordjevic, D., Cedec, V., Markovic, Lj. Multiple sclerosis and epilepsy. *Vojnosanit Pregl*, 1999, 56(3), 321-5.
154. Razjouyan, J., Gharibzadeh, S., Fallah, A., Khodadi, A. A revisited view of the Paced Auditory serial Addition Test (PASAT) in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2010, 22(4), 451-w.e38-451.e38.
155. Reilly E.L., Wilson, W.P. EEG findings in Devic's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1969, 27(5), 549.
156. Renard, D., Brochet, B., Vukusic, S., et al. Clinical and radiological characteristics in multiple sclerosis patients with large cavitory lesions. *Eur Neurol*, 2012, 68(3), 156-61.
157. Reuter, F., Audoin, B., Rico, A. Cognitive impairment. *Rev Neurol*, 2009, 165(4), 113-22.
158. Reuter, F., Zaaraoui, W., Crespy, L., Faivre, A., Rico, A., Malikova, I., et al. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(10), 1157-9.
159. Riccitelli, G., Rocca, M.A., Pagani, E., Rodegher, M.E., Rossi, P., Falini, A., et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis is associated to different patterns of gray matter atrophy to clinical phenotype. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(10), 1535-43.
160. Rogers J.M., Panegyres, P.K. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci*, 2007, 14(10), 9191-27.
161. Roman, I., Facon, E., Pruskauer-Apostol, B., Alecu, C. EEG data in multiple sclerosis (the pure spinal form). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1967, 22(6), 576.
162. Rossi, F., Giorgio, A., Battaglini, M., Stromillo, M.L., Portaccio, E., Goretti, B., et al. Relevance of brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis. *PLoS One*, 2012, 7(11), e44826.

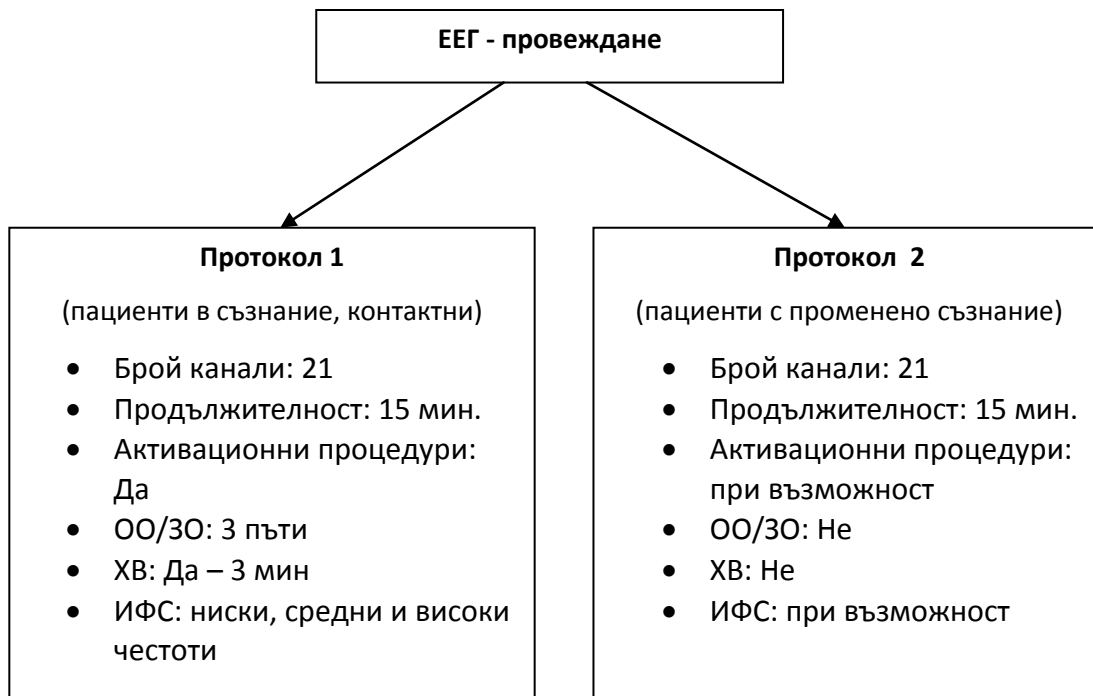
163. Rudkowska, A., Gruszka, E., Serwacka, B., Ejma, M., Bilińska, M. Paroxysmal EEG changes in patients with multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*, 1992, 26(4), 466-72.
164. Ruet, A., Deloire, M., Charre-Morin, J., Hamel, D., Brochet, B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*, 2013, 80(16), 1501-8.
165. Sarisoy, G., Terzi, M., Gumus, K., Pazvantoglu, O. Psychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry*, 2013, 35(2), 34-40.
166. Satoshi, E., Kinoshita, M., Okazaki, T., Saku, A. EEG abnormality and clinical features of multiple sclerosis - analyse of 50 cases. *Rinsho Shinkeigaku*, 1976,16(2),137-43.
167. Shibasaki H., Kuriowa, Y. EEG abnormality in multiple sclerosis. I. Analysis of our 30 cases. *Rinsho Shinkeigaku*, 1973,13(8), 477-83.
168. Snyder, P.J., Cappelleri, J.C. Information processing speed deficits may be better correlated with extent of white matter sclerotic lesions in multiple sclerosis than previously suspected. *Brain Cogn*, 2001, 461, 279-284.
169. Sokic, D.V., Stojavljevic, N., Drulovic, J., Dujmovic, I., Mesaros, S., Ercegovic, M., et al. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*, 2001, 42(1), 72-9.
170. Solaro, C., Bricchetto G., Amato, M.P., Cocco, E., Colombo, B., D'Aleo, G., et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology*, 2004, 63(5), 919-921.
171. Spatt, J., Goldenberg, G., Mamoli, B. Simple dysphasic seizures as the sole manifestation of relapse in multiple sclerosis. *Epilepsia*, 1994, 35(6), 1342-5.
172. Spehlmann, R. The source of the EEG. In: Spehlmann, R. *EEG Primer*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Press, 1981, 7-15.
173. Spehlmann, R. Recording electrodes. In: Spehlmann, R. *EEG Primer*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Press, 1981, 21-37.
174. Spehlmann, R. The EEG mashine: parts and functions. In: Spehlmann, R. *EEG Primer*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Press, 1981, 37-57.
175. Spehlmann, R. Descriptors of EEG activity. In: Spehlmann, R. *EEG Primer*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Press, 1981, 147-156.
176. Spehlmann, R. The normal sleep of adults over 20 years. In: Spehlmann, R. *EEG Primer*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Press, 1981, 201-208.
177. Spehlmann, R. The normal EEG of adults over 60 years of ages. In: Spehlmann, R. *EEG Primer*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Press, 1981, 213-217.
178. Spehlmann, R. Activation procedures. In: Spehlmann, R. *EEG Primer*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Press, 1981, 219-228.
179. Sponsler, J.L., Kendrick-Adey, A.C. Seizures as a manifestation of multiple sclerosis. *Journal Epileptic Disord*, 2011, 13, 401-10.
180. Spunda, C. Results of EEG studies in 189 cases of multiple sclerosis. *Wien Z Nervenheilkd Grenzgeb*, 1962, 20, 232-241.
181. Striano, P., Orefice, G., Brescia Morra, V., Boccella, P., Sarappa, C., Lanzillo, R., et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci*, 2003, 24(5), 322-8.
182. Striano, P., Striano, S., Carrieri, P.B., Boccella, P. Epilepsia partialis continua as a first symptom of multiple sclerosis: electrophysiological study of one case, 2003, 9(2), 199-203.

183. Sundgren, M., Maurex, L., Wahlin, A., Piehl, F., Brismar, T. Cognitive impairment has a strong relation to nonsomatic symptoms of depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*, 2013, 28(2), 144-55.
184. Swanton, J.K., Rovira, A., Tintore, M., Altmann, D.R., Barkhof, F., Filippi, M., et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol*, 2007, 6, 677-686.
185. Swanton, J., Fernando, K., Miller, D. Early prognosis of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*, 2014, 122, 371-91.
186. Syc, S.B., Harrison, D.M., Saidha, S., Seigo, M., Calabresi, P.A., Reich, D.S. Quantitative MRI demonstrates abnormality of the fornix and cingulum in multiple sclerosis. *Mult Scler Int*, 2013, 838719.
187. Tas, M.W., Barkhof, F., van Walderveen, M.A., Polman, C.H., Hommes, O.R., Valk, J. The effect of gadolinium on the sensitivity and specificity of MR in the initial diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*, 1995, 16, 259-264.
188. Thompson, A.J., Kermode, A.G., Moseley, I.F., MacManus, D.G., McDonald, W.I. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations, 1993, 56(12), 1317-20.
189. Tintore, M., Rovira, A., Martinez, M.J., Rio, J., Díaz-Villoslada, P., Brieva, L., et al. Isolated demyelinating syndromes: Comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AM J Neuroradiol*, 2000, 21, 702-706.
190. Tintore, M., Rovira, A., Rio, J., Nos, C., Grive, E., Sastre-Garriga, J., et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*, 2003, 60(1), 27-30.
191. Tortorella, C., Bellacosa, A., Paolicelli, D., Fuiani, A., Di Monte, E., Simone, I.L., et al. Age-related gadolinium enhancement of MRI brain lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2005, 239(1), 95-99.
192. Tur, C., Penny, S., Khaleeli, Z., Altmann, D.R., Cipolotti, L., Ron, M., et al. Grey matter damage and overall cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2011, 17(11), 1324-32.
193. Ukkonen, M., Vahvelainen, T., Hamalainen, P., Dastidar, P., Elovaara, I. Cognitive dysfunction in primary progressive multiple sclerosis: a neuropsychological and MRI study. *Mult Scler*, 2009, 15(9), 1055-61.
194. Viveiros, C.D., Alvarenga, R.M. Prevalence of epilepsy in a case series of multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68, 731-6.
195. Walker, L.A., Berard, J.A., Berrigan, L.I., Rees, L.M., Freedman, M.S. Detecting fatigue in multiple sclerosis: method matters. *J Neurol Sci*, 2012, 316, 86-92.
196. Whelan, R., Lonegran, R., Kiiski, H., Nolan, H., Kinsella, K., Hutchinson, M., et al. Impaired information processing speed and attention allocation in multiple sclerosis patients versus controls: high density EEG study. *J Neurol Sci*, 2010, 293(1-2), 45-50.
197. Yu, H.J., Christodoulou, C., Bhise, V., Greenblatt, D., Patel, Y., Serafin, D., et al. Multiple white matter tract abnormalities underline cognitive impairment in RRMS. *Neuroimage*, 2012, 59(4), 3713-22.
198. PZakrzewska, J.M. Diagnosis and differential diagnosis of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain*, 2002, 18(1), 872-877.

199. Zarei, M., Chandran, S., Compston, A., Hodges, J. Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(7), 872-877.
200. Zawadzka-Tolloczko, W. Usefulness of EEG examination in the diagnosis of multiple sclerosis with particular reference to its prognostic importance in retrobulbar neuritis. *Neurol Neurochir Pol*, 1996, 30(1), 29-37.

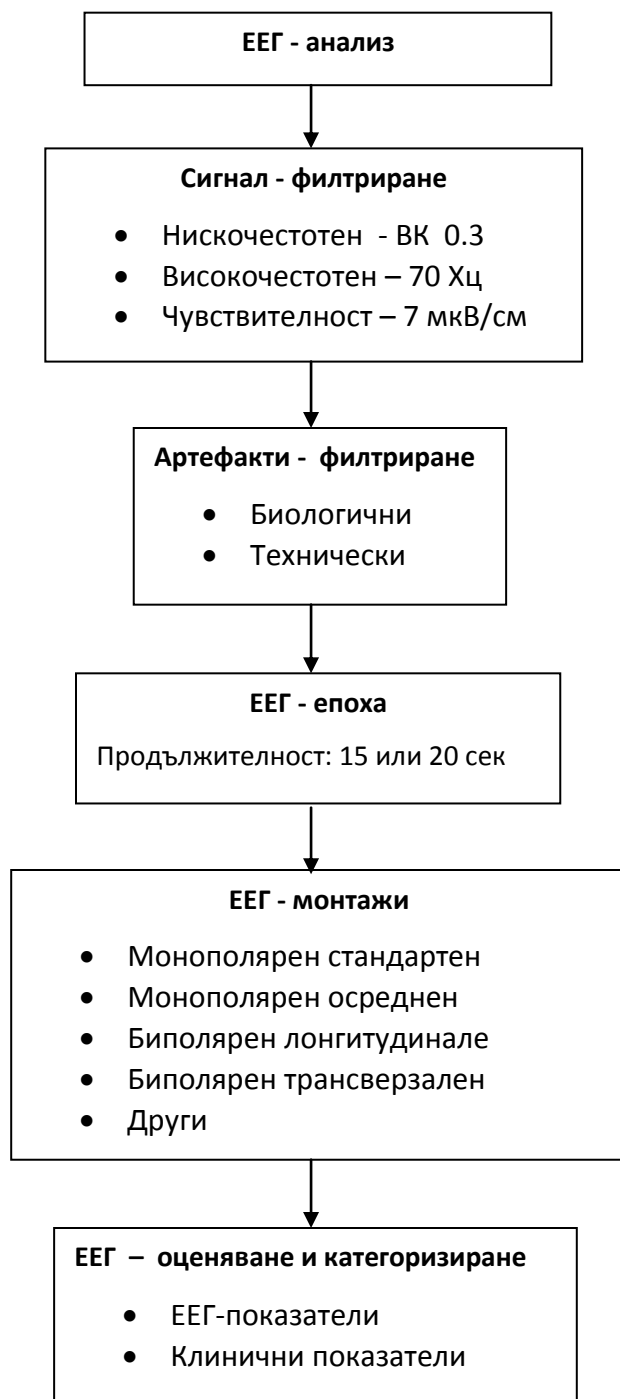
ГЛАВА X: ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1: Протоколи за провеждане на конвенционална ЕЕГ при пациенти с МС



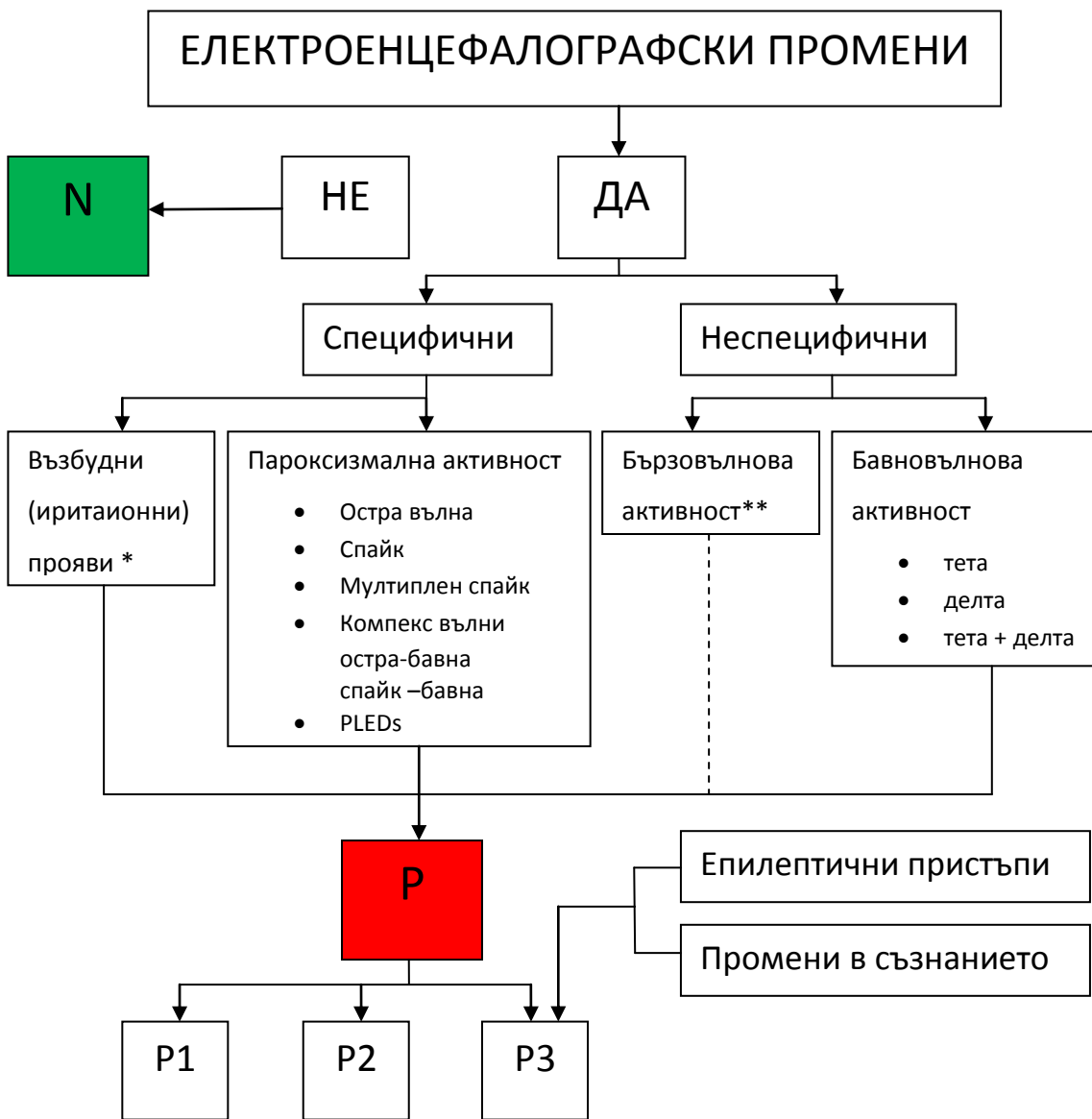
Легенда: ОО/ЗО – отваряне/затваряне на очи; ХВ – хипервентилация; ИФС – интермитентна фотостимулация.

Приложение 2: Протоколи за анализ на конвенционална ЕЕГ при пациенти с МС



Легенда: ВК – времеконстанта (нискочестотен филтър)

Приложение 3: Категоризиране на промените в ЕЕГ

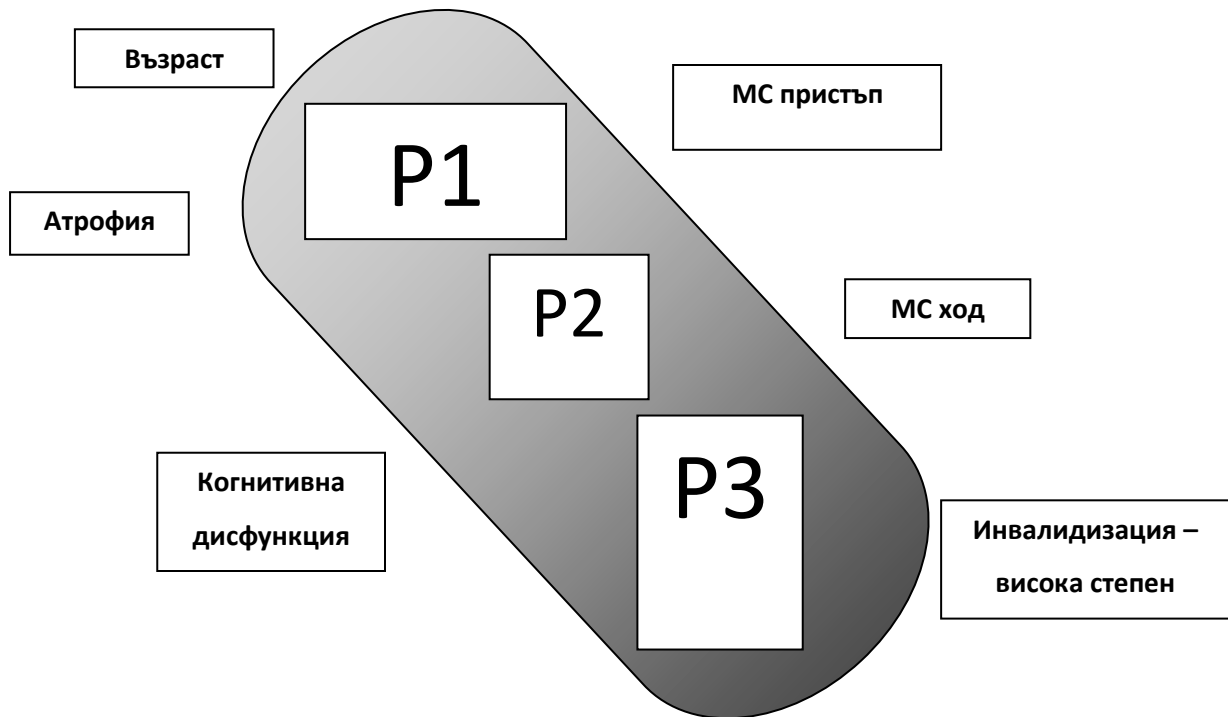


Легенда: N – нормална ЕЕГ; P – патологична ЕЕГ; P1 – патологична ЕЕГ 1. степен; P2 – патологична ЕЕГ 2. степен; P3 – патологична ЕЕГ 3. степен.

* - не изпълняват критериите за пароксизмална активност

** - без значимост в текущото изследване

Приложение 4: Клинични и психометрични корелации между ЕЕГ и МС



Легенда: P1 – патологична ЕЕГ 1. степен; P2 – патологична ЕЕГ 2. степен; P3 – патологична ЕЕГ 3. степен.

СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ

1. Ф. Алексиев. М. Миланова. Електроенцефалографски промени при пациенти с множествена склероза. Българска неврология, 2014, 15, 2, 170-1.
2. Ф. Алексиев. Съвременен поглед върху епилепсията и епилептичните пристъпи при пациенти с множествена склероза. Българска неврология, 2014, 15, 3, 224-7.
3. Ф. Алексиев. Електроенцефалографска находка при пациенти с множествена склероза. Българска неврология, 2015 [за печат].
4. Alexiev, F. Semerdjieva, N. Milanova, N. Epileptic seizures and epilepsy in patients with multiple sclerosis. J Neurol Epidemiol, 2014, 2, 2, 55-58.
5. Alexiev, F. A Fulminant Form of Multiple Sclerosis with Convulsive Status Epilepticus - Case Report. CJCNN, 2015 [за преглед].