



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ, КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

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

1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1, тел.: (02) 9230/752

д-р Илияна Анатолиева Александрова - Лазарова

**ИДИОПАТИЧНИ ДЕТСКИ ФОКАЛНИ
ЕПИЛЕПСИИ**

**Научна специалност
НЕВРОЛОГИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертация за присъждане
на образователна и научна степен
"Доктор по медицина"**

**Научен ръководител:
проф. д-р Венета Божинова - Чамова, д.м.**

**СОФИЯ
2016**

Дисертационният труд е написан на 181 машинописни страници и включва 114 таблици и 30 фигури. Библиографският списък съдържа 310 литературни източника, от които 15 български и 295 чуждестранни.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедра по неврология при Медицински университет - София на 14.06.2016 год.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 23.11.2016 год. от 14.00 ч., в Аудиторията на УМБАЛНП "Св. Наум", съобразно заповед на ректора № РК36-1497/10.08.2016 год. пред научно жури в състав:

1. Доц. д-р Пенчо Колев, дм (рецензия)
2. Доц. д-р Мария Рашева, дм (рецензия)
3. Проф. д-р Венета Божинова-Чамова, дм (становище)
4. Проф. д-р Параскева Стаменова, дмн (становище)
5. Проф. д-р Стефка Янчева, дмн (становище)

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение на интересуващите се в Библиотеката на УМБАЛНП "Св. Наум", ул. "Любен Русев" №1.

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

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	5
ВЪВЕДЕНИЕ	6
<u>ГЛАВА ПЪРВА</u>	
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	7
<u>ГЛАВА ВТОРА</u>	
КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ	9
2.1 Клиничен контингент	9
2.2 Методи	11
<u>ГЛАВА ТРЕТА</u>	
РЕЗУЛТАТИ	14
3.1 Роландова епилепсия	14
3.1.1 Епидемиологични данни	14
3.1.2 Клинично протичане при типична роландова епилепсия	14
3.1.3 Клинично протичане при атипична роландова епилепсия	15
3.1.4 Терапевтични подходи при типична роландова епилепсия	15
3.1.5 Терапевтични подходи при атипична роландова епилепсия	16
3.2 Електричен статус по време на сън	21
3.2.1 Епидемиологични данни	21
3.2.2 Клинично протичане преди изявата на ESES	22
3.2.3 Клинично протичане към момента на регистриране на ESES	22
3.2.4 Терапевтични подходи	23
3.2.5 Изход от заболяването	32
3.3 Анализ и съпоставка на клиничното протичане и терапевтичните подходи при типична и атипична ВЕСТS	32
3.3.1 Анализ на хода и терапевтичния отговор при типична ВЕСТS	32
3.3.2 Анализ на клиничното протичане при типична и атипична ВЕСТS	34
3.3.3 Анализ на терапевтичните подходи при пациенти с типична и атипична ВЕСТS	36

3.4 Корелация между клинични характеристики, електроенцефалографска находка и когнитивни функции при роландова епилепсия	40
3.4.1 Резултати от невропсихологичните тестове	41
3.5 Синдром на Panayiotopoulos	45
3.5.1 Клинично протичане	45
3.5.2 ЕЕГ	47
3.5.3 Терапевтични подходи	47
3.5.4 Анализ на клиничното протичане и терапевтичните подходи при пациенти със синдром на Panayiotopoulos	47
3.6 Синдром на Gastaut	49
3.6.1 Клинично протичане	49
3.6.2 ЕЕГ	50
3.6.3 Терапевтични подходи	50
3.7 Идиопатична фоточувствителна окципитална епилепсия	51
3.8 Връзка между различните видове ИФЕ и между ИФЕ и други епилептични синдроми	51
<u>ГЛАВА ЧЕТВЪРТА</u>	
ОБСЪЖДАНЕ	52
4.1 Роландова епилепсия	52
4.2 Когнитивни функции при деца с роландова епилепсия	57
4.3 Електричен статус по време на бавновълновия сън	59
4.4 Синдром на Panayiotopoulos	64
4.5 Синдром на Gastaut	67
ИЗВОДИ	70
ПРИНОСИ	71
ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ	
ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	73
SUMMARY	75

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АЕМ - Антиепилептичен медикамент
АРЕ - Атипична роландова епилепсия
ВГТКП - Вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи
ГПА - Генерализирана пароксизмална активност
ГТКП - Генерализирани тонично-клонични пристъпи
ЕА - Епилептиформена активност
ЕЕГ - Електроенцефалография
ИФЕ - Идиопатични фокални епилепсии
ИФОЕ - Идиопатична фоточувствителна окципитална епилепсия
КТ - Компютърна томография
МРТ - Магнитно-резонансна томография
РЕ - Роландова епилепсия
СГ - Синдром на Gastaut
СП - Синдром на Panayiotopoulos
ТРЕ - Типична роландова епилепсия
BCSSS - Benign Childhood Seizure Susceptibility Syndrome
VECTS - Доброкачествена епилепсия с центрo-темпорални острия
BFNC - Доброкачествени фамилни неонатални конвулсии
BFNIC - Доброкачествени фамилни неонатални инфантилни конвулсии
BNC - Бенигнени неонатални конвулсии
CBZ - Карбамазепин
CLB - Клобазам
CS - Кортикостероиди
С-Т - Центро-темпорално
CZP - Клоназепам
ESES - Електричен статус по време на сън
ESM - Етосуксимид
F-T - Фронтo-темпорално
IQ - Коефициент на интелигентност
LTG - Ламотрижин
О-Р-Т - Окципитo-парието-темпорално
ОХС - Окскарбазепин
SESES - Симптоматичен ESES
STM - Султиам
TPM - Топирамат
VPA - Валпроат

ВЪВЕДЕНИЕ

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

ИФЕ се отличават с вариабилност в клиничното си протичане. Възможна е атипична еволюция, свързана с риск от когнитивни нарушения. Проведени са изследвания с цел търсене на рискови фактори за атипична еволюция, но резултатите са противоречиви. Описват се разнообразни когнитивни нарушения при деца с ИФЕ, без обаче да се посочва единен и характерен дефицит. Широко обсъждан е въпросът за факторите, влияещи върху когнитивните функции, но също няма единно становище. Поставя се и въпросът за лечението на епилептиформената активност в контекста на възможно когнитивно или поведенческо нарушение.

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

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

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

ГЛАВА 1. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

- 1.1 **ЦЕЛ:** Анализ на клиничното протичане и терапевтичните подходи при пациенти с различни видове ИФЕ.
- 1.2 За постигане на определената цел са поставени следните задачи:
1. Събиране на кохорта от пациенти с идиопатична фокална епилепсия - роландова, синдром на Panayiotopoulos, синдром на Gastaut.
 2. Подробен анализ на клиничното протичане на епилепсията (брой, вид и дневно разпределение на пристъпите, наличие на атипични белези - дневни пристъпи, постиктална пареза) при пациенти с роландова епилепсия (РЕ, Доброкачествена епилепсия с центрo-темпорални острия, ВЕСТS). Сформиране на групи от пациенти с типична и с атипична еволюция на роландовата епилепсия и съпоставка на клиничното протичане в двете групи.
 3. Определяне на рискови фактори в клиничното протичане за атипична еволюция на роландовата епилепсия.
 4. Провеждане на психологично изследване на пациенти с типична и атипична ВЕСТS. Определяне на коефициента на интелигентност и оценка на процесите памет и внимание. Търсене на зависимост между клиничното протичане, ЕЕГ находката и определени когнитивни нарушения.
 5. Анализ и съпоставка на терапевтичните ефекти на антиепилептичните медикаменти при пациенти с типична и атипична роландова епилепсия. Определяне на медикаменти с най-голяма ефективност при лечението на пациенти с типична и атипична ВЕСТS.
 6. Дефиниране на фактори в клиничното протичане, показващи по-голям риск за терапевтична резистентност.
 7. Сформиране на група от пациенти с атипична еволюция на роландова епилепсия с изява на ESES и група от пациенти със симптоматичен ESES. Определяне, подробен анализ и съпоставка на клиничното протичане на епилепсията при тези пациенти. Определяне на рискови фактори за усложнено протичане с изява на ESES при пациенти с роландова епилепсия.
 8. Анализ на терапевтичните подходи при пациенти с ESES, определяне на медикаментите с най-висока ефективност върху пристъпите и ЕЕГ находката. Съпоставяне на

терапевтичните резултати при пациенти с идиопатичен и симптоматичен ESES.

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

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

2.1 Клиничен контингент

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

Пациентите с ИФЕ са разделени в три групи в зависимост от вида на епилептичния синдром - роландова епилепсия, синдром на Panayiotopoulos (СП), синдром на Gastaut (СГ).

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

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

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

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

- 32 деца с роландова епилепсия, диагностицирани и лекувани в Клиниката по нервни болести за деца, УМБАЛНП "Св. Наум" за периода юли 2012 год. - юни 2013 год;
- 11 здрави контроли - деца в същия възрастов диапазон, с функционални неврологични увреждания (вазо-вагални синкопи, тензионен тип главоболие, периферни парези на лицевия нерв), без данни за епилептично заболяване.

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

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

Ходът на епилепсията се определя като атипичен при наличието на:

- ESES;
- поява на нов тип пристъпи (атипични абсанси, атонични и миоклонични пристъпи);
- когнитивен дефицит и поведенчески промени.
- Критерии за подбор на пациенти със синдром на Panayiotopoulos:
 - наличие на пристъпи с водеща автономна симптоматика, съчетана или не с мо-торни фокални симптоми, последваща загуба или не на съзнание, с възможна вторична генерализация;
 - наличие на функционални окципитални или екстраокципитални острия, самостоятелно или в комбинация, или на нормална ЕЕГ;
 - нормално невро-психично развитие;
 - нормално образно изследване, без да се изключват пациентите с мозъчна патология, която няма връзка с епилептичното заболяване.
- Критерии за подбор на деца със синдром на Gastaut:
 - наличие на пристъпи с възбудна или отпадна зрителна симптоматика, съчетана или не с отвеждане на погледа и главата, със загуба на съзнание, с хемиконвулсии или с вторична генерализация;
 - функционални окципитални острия или комплекси острие-бавна вълна, самостоятелно или в комбинация с екстраокципитални, или наличие на нормална ЕЕГ;
 - нормално невро-психично развитие;
 - нормално образно изследване, без да се изключват случаите с патология, която няма връзка с епилептичното заболяване.
- Критерии за поставяне на диагноза ИФОЕ:
 - пристъпи, протичащи с възбудна или отпадна зрителна симптоматика, съчетани или не с отклонение на погледа и главата, главоболие, хемиконвулсии, вторична генерализация;

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

2.2 Методи

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

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

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

- 2) Неврологично и соматично изследване.
- 3) Лабораторен минимум (ПКК, кръвна захар, АСАТ, АЛАТ, креатинин), серумно ниво на валпроат и карбамазепин.
- 4) Електроенцефалографско изследване.

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

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

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

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

поведенческите и когнитивни промени са базирани на наблюденията на лекуващите лекари и родителите.

За оценка на коефициента на интелигентност и на някои когнитивни функции при деца с роландова епилепсия и с оглед търсене на зависимост между клиничното протичане, ЕЕГ находката и наблюдаваните когнитивни нарушения са изследвани 32 деца с роландова епилепсия като са използвани следните тестове:

- Тестове за проследяване на интелектуалното функциониране във възрастта 3-16 години: тест на Vinet Terman - Станфордска ревизия 1960, адаптирана от проф. Г. Пиръв 1973 г.
- Тестове за изследване на когницията:
 - Тест с 10 думи на Александър Лурия (адаптация на Константин Мечков) за оценка на краткосрочната и дългосрочната вербална памет; при децата под 7 години броят на думите е редуциран на 5.
 - Коректурни проби за оценка на концентрацията и на възможностите за разпределение и превключване на вниманието.
 - Невербален субтест "мозайка" от Wechsler Intelligence Scale за деца (HAWIK-R български вариант - 1983 год.) за изследване на пространствените представи, психомоторната координация и комбинаторните способности.

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

7) Статистическа обработка на данните:

- Описателна статистика за таблично и графично представяне на резултатите:
 - средни стойности;
 - стандартно отклонение;
 - честотни таблици (абсолютни и относителни честоти);
 - стълбовидни диаграми.
- Проверкана статистически хипотези:
 - χ^2 тест на Пиърсън за оценка на статистическата валидност на връзките между категорийни променливи (за големи извадки);
 - тест на Fisher за оценка на статистическата валидност на връзките между категорийни променливи (за малки извадки);
 - Student t-тест за проверка на хипотези за различие на две независими извадки;
 - t-критерии за сравняване на статистическата значимост на разликата в относителни дялове.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛТАТИ

3.1 Роландова епилепсия

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

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

3.1.1 Епидемиологични данни

Сред децата с типична роландова епилепсия 102 (36,8%) са момичета и 175 (63,2%) - момчета. Средната възраст на изява на пристъпите в тази група е $6,95 \pm 0,28$ г., като варира в диапазона от 2 г. 5 мес. до 10 г. 6 мес. В групата на атипична ВЕСТS момичетата са 29 (43,9%), а момчетата - 37 (56,1%). Средната възраст на изява на пристъпите е $5,17 \pm 0,52$ г., като варира в интервала от 1 г. 6 мес. до 11 г. 2 мес.

3.1.2 Клинично протичане при типична роландова епилепсия

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

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

Двадесет и шест деца (9,4%) имат анамнеза за фебрилни гърчове, а 16 деца (5,8%) са с мигренозни пристъпи. Фамилност за епилепсия е отчетена при 27 пациенти (9,7%), от които четири деца имат роднини с роландова епилепсия (вкл. в клиниката са лекувани брат и сестра със заболяването), а две - роднини с абсансна епилепсия. При един пациент са описани бенигнени неонатални конвулсии (BNC) и последващи типични роландови пристъпи на 3 годишна възраст. Бенигнени неонатални/инфантилни конвулсии (BNIC) са имали бащата и по-малкият брат на момчето. Генетичният анализ при семейството показва с.1174G>A (p.R333Q) мутация в KCNQ2 гена.

3.1.3 Клинично протичане при атипична роландова епилепсия

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

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

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

Следова пареза се отчете по-често при децата с атипична ВЕСТС (n=22, 33,3%) в сравнение с пациентите с типично протичане (n=27, 9,8%).

3.1.4 Терапевтични подходи при типична роландова епилепсия

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

Ефектът на VPA е проследен при 193 от 208 деца, при едно дете медикаментът е спрял поради изява на странични реакции. При 97 от пациентите (50,5%) е постигнат пълен ефект с ремисия на пристъпите за периода на наблюдение в клиниката (Таблица 1). При 59 деца (30,7%) е наблюдавано трайно нормализиране на ЕЕГ, при 39 (20,3%) - ефектът е бил частичен или преходен, а при останалите 94 (49%) не е отчетен ефект върху ЕЕГ (Таблица 2).

Таблица 1. Ефект на първи АЕМ върху пристъпната честота

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

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

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

CBZ е използван като медикамент на първи избор при 38 деца. Ефектът е проследен при 36 деца, при едно дете медикаментът е спрял поради изява на странични реакции. Пълен терапевтичен ефект с ремисия на пристъпите е отчетен в 12 случая (34,3%). При 28,6% (n=10) от пациентите е наблюдавана временна ремисия на пристъпите, при едно дете е отчетена редукция на пристъпите, а при 31,4% (n=11) - не е регистриран ефект (Таблица 1). При 1 дете е наблюдавано влошаване с агравация на пристъпите, а при 2 деца е отчетено влошаване и в ЕЕГ находката (Таблица 2).

С ОХС са лекувани 25 деца, проследени са 22 пациенти (при едно дете медикаментът е спрял поради странични ефекти). Пълен терапевтичен ефект по отношение на пристъпите е отчетен при 45,5% (n=10) от пациентите. При 22,7% (n=5) от децата не е наблюдаван ефект върху честотата на пристъпите, при 7 (31,8%) - е отчетена временна ремисия (Таблица 1). Пълна нормализация на ЕЕГ е постигната само при 5 деца (22,7%), редукция на епилептиформената активност - при 2 деца, при 11 (50%) - не е отчетен ефект върху ЕЕГ, а при 4 (18,2%) - е регистрирано влошаване с изява на генерализирана пароксизмална активност (ГПА) (Таблица 2).

Липсата на пълен терапевтичен ефект по отношение на пристъпите и/или ЕЕГ находката при 152 деца е наложила добавянето на втори антиепилептичен медикамент (АЕМ) или замяната на първия АЕМ с друг. При 48 пациенти е извършена поредна трета терапевтична корекция, а при 14 случая и четвърта замяна на АЕМ.

3.1.5 Терапевтични подходи при атипична роландова епилепсия

VPA е използван при 63 пациенти, при двама от които медикаментът е спрял поради изява на странични реакции. Трайна ремисия на пристъпите е постигната само при 3 деца, а трайна редукция на пристъпите - също само при 3 случая. Отчетен е предимно временен ефект - временна ремисия при 55,7% (n=34) от децата и временна редукция на пристъпите - при 6 (9,8%) (Таблица 3). При над 2/3 от децата не е наблюдаван ефект върху епилептиформената активност в ЕЕГ, положителен ефект е отчетен при 18 деца (29,5%), като ефектът е бил временен при почти всички случаи (Таблица 4).

Таблица 3. Ефект на VPA върху пристъпната честота

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

Таблица 4. Ефект на VPA върху епилептиформената активност

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

Ефектът на LEV е оценен при 35 деца (при две деца медикаментът е спрял поради изява на странични реакции, едно дете не е проследено в клиниката). Положителен ефект е отчетен при 27 деца (77,1%), като ефектът е бил временен при 16 от тях (45,7%) (Таблица 5). В ЕЕГ е наблюдавано подобрене при 15 деца (42,9%) като само при 3 (8,6%) е постигнато пълно и трайно нормализиране на ЕЕГ (Таблица 6).

Таблица 5. Ефект на LEV върху пристъпната честота

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

Таблица 6. Ефект на LEV върху епилептиформената активност

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

Клоназепам (CZP) е използван при 45 деца, при 3 деца медикаментът е спрял поради странични реакции. Положителен ефект по отношение на пристъпната честота е отчетен при 29 деца (69%), като ефектът е бил временен при 22 (52,4%) от тях (Таблица 7). В ЕЕГ, в 64 % от случаите, не е постигнат ефект. Наблюдавана е временна ремисия (n=1, 2,4%) и временна редукция на епилептиформената активност (n=10, 23,8%), а при четири деца - трайна редукция на епилептиформената активност или нормализиране на ЕЕГ (Таблица 8).

Таблица 7. Ефект на CZP върху пристъпната честота

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

Таблица 8. Ефект на CZP върху епилептиформената активност

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

На определен етап от медикаментозното лечение при 36 деца е използван LTG, като ефектът му е проследен при 28 от тях. При 7 пациенти медикаментът е спрял поради изява на странични реакции

(алергичен обрив), 1 пациент не е проследен в клиниката. Повлияване на пристъпната честота е отчетено при 13 деца (46,4%), като ефектът е бил временен при 10 от тях и траен - при 3. При 7 деца медикаментът е бил без съществен ефект, а при 8 е наблюдавано значително влошаване с агравация на пристъпите (Таблица 9). В ЕЕГ предимно не е отчетен ефект (50%, n=14), а дори влошаване с изязата на ESES (17,9%, n=5) или на ГПА (7,1%, n=2) (Таблица 10).

Таблица 9. Ефект на LTG върху пристъпната честота

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

Таблица 10. Ефект на LTG върху епилептиформената активност

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

Етосуксимид (ESM) е използван при 15 деца, като при всички е отчетен първоначален терапевтичен ефект, траен при около половината от тях (Таблица 11). В 1/3 от случаите не е отчетен ефект върху ЕЕГ, а при останалите - предимно редукция на епилептиформената активност (n=8, 53,3%). Само в два от случаите е постигната пълна и трайна нормализация на ЕЕГ (Таблица 12).

Таблица 11. Ефект на ESM върху пристъпната честота

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

Таблица 12. Ефект на ESM върху епилептиформената активност

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

Кортикостероиди (CS) са използвани при 24 пациенти. Позитивен ефект върху пристъпната честота е отчетен при 91,7% (n=22) от децата, като ефектът е бил временен при 15 от тях (Таблица 13). EEG се е повлияла при 19 пациенти (79,2%) като ефектът е бил преходен при 14 от тях (Таблица 14).

Таблица 13. Ефект на кортикостероиди върху пристъпната честота

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

Таблица 14. Ефект на кортикостероиди върху епилептиформената активност

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

Султиам (STM) е приложен при 10 деца, с първоначална редукция или ремисия на пристъпите при 6 от тях, но с последващ рецидив при 2 случая (Таблица 15). В EEG не е отчетен съществен ефект, тъй като от първоначално добре повлиялите се 5 деца ефектът е бил траен само при едно (Таблица 16).

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

Таблица 15. Ефект на STM върху пристъпната честота

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

Таблица 16. Ефект на STM върху епилептиформената активност

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

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

СВЗ е използван при 7 деца, като краткотраен ефект е наблюдаван само при 1 от тях. При един пациент медикаментът не е оказал ефект върху пристъпната честота, а при 5 е довел до влошаване на пристъпите. В ЕЕГ не е отчетен ефект.

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

3.2 Електричен статус по време на сън

3.2.1 Епидемиологични данни

Анализирани са 51 деца с атипична роландова епилепсия и електричен статус. В групата на децата с идиопатичен ЕSES 26 (51%) са момичета и 25 (49%) - момчета. Средната възраст на изява на пристъпите в тази група е $5,06 \pm 0,54$ г., като варира от 2 г. до 11 г. 2 мес.

От децата със симптоматичен ЕSES (SESES) (n=20) 14 са момичета и 6 - момчета, със средна възраст на начало на епилептичния синдром - $2,7 \pm 0,99$ г., варираща от 1 мес. до 8 г. 10 мес.

3.2.2 Клинично протичане преди изявата на ESES

3.2.2.1 Идиопатичен ESES

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

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

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

3.2.2.2 Симптоматичен ESES

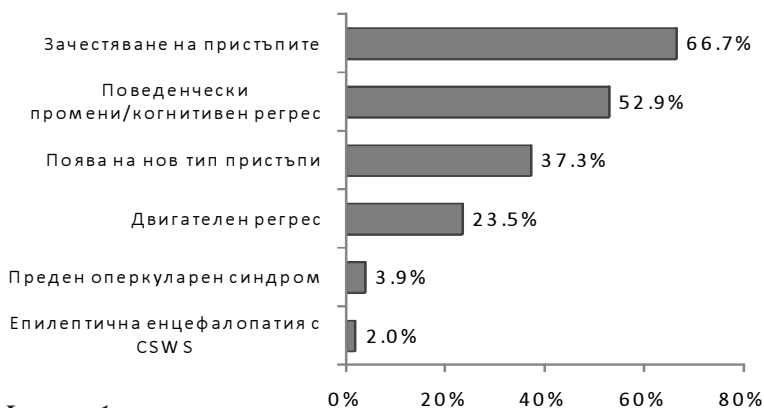
Преобладават случаите с пристъпи в будност и по време на сън - при 55% от децата (n=11), 30% (n=6) са само с нощни пристъпи, а 15% (n=3) - само с дневни. Почти всички пациенти са с многобройни пристъпи преди регистрирането на ESES - 85% (n=17), само при 3 деца пристъпите са между 2 и 6. Постиктална пареза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

3.2.3 Клинично протичане към момента на регистриране на ESES

Средната възраст на регистриране на ESES в идиопатичната група е 7 г., като варира в диапазона от 2 г. 11 мес. до 11 г. 11 мес., със среден период между началото на епилептичните пристъпи и регистрирането на ESES от 2 години. Симптоматичните пациенти имат почти същата средна възраст на изява на ESES - 6 г. (варира между 2 г. 6 мес и 11 г.) със среден период от 3 г. 4 мес. между началото на пристъпите и регистрирането на ESES.

Клиничната картина към момента на регистриране на електричен статус при идиопатичните пациенти е представена на Фиг 1. Подобно е клиничното протичане и в симптоматичната група с изключение на по-големия процент на допълнителен двигателен дефицит към момента на изява на SESES - 55%.

Клиника към момента на изява на ESES



Фигура 1.

3.2.4 Терапевтични подходи

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

3.2.4.1 Идиопатичен ESES

Лечение с кортикостероиди

Кортикостероидите са приложени към предхождащата терапия "самостоятелно" (Таблица 17, Таблица 18) или "в комбинация" с въвеждането на друг конвенционален антиепилептичен медикамент (Таблица 19, Таблица 20).

Кортикостероидите са приложени "самостоятелно" при 21 пациенти. При 1 дете е постигната трайна, а при 14 - временна ремисия на пристъпите (Таблица 17). Позитивен ефект върху ЕЕГ находката е отчетен при 81% (n=17) от децата, с трайна ремисия на ESES при 4 от тях и транзитoren ефект при 13 (Таблица 18).

Таблица 17. Ефект върху пристъпната честота при "самостоятелно" въвеждане на кортикостероиди

CS - ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
Трайна ремисия	1	4,8%
Без пристъпи на този фон	47	19,0%
Временна ремисия	14	66,7%
Без ефект	2	9,5%
Общо	21	100,0%

Όαάέεöà 20. Άöàèö áúðöó ESES í ðè "èí î áεί èðáí î" áúááæááí á ááí î áðáí áí î í á ááá ÁÁÌ èèè í á èí ðöèèí ðöáðí èáè è áðöá ÁÁÌ

Εφekt vÿrxu ESES	Πασιεντι (βροί)	Πασιεντι (%)
CS + LEV	13	46.4%
Τραίνα ρεμισία-φοκαλι προμενι	2	15.4%
Βρομεννα ρεμισία	4	30.8%
Περσισιτανε	7	53.8%
CS + LEV + ESM	2	7.1%
Τραίνα ρεμισία-φοκαλι προμενι	1	50.0%
Βρομεννα ρεμισία	1	50.0%
CS + CZP	5	17.9%
Τραίνα ρεμισία-φοκαλι προμενι	1	20.0%
Βρομεννα ρεμισία	3	60.0%
Περσισιτανε	1	20.0%
CS + STM	1	3.6%
Περσισιτανε	1	100.0%
CS + ESM	2	7.1%
Τραίνα ρεμισία-φοκαλι προμενι	1	50.0%
Βρομεννα ρεμισία	1	50.0%
CS + VPA	1	3.6%
Τραίνα ρεμισία-φοκαλι προμενι	1	100.0%
CS + LEV + CZP	1	3.6%
Τραίνα ρεμισία-φοκαλι προμενι	1	100.0%
CS + LTG	1	3.6%
Τραίνα ρεμισία-φοκαλι προμενι	1	100.0%
CZP + LTG	1	3.6%
Τραίνα ρεμισία-νορμαλνα ΕΕΓ	1	100.0%
CZP + LEV	1	3.6%
Τραίνα ρεμισία-φοκαλι προμενι	1	100.0%
Οβσο	28	100.0%

Èá-áí èá ð èí î ááí öèí î áεί è áí ðεáí èéáí ðε-í è î ááèèàí áí ðè
 Î í çèðεáí è ðαçèèðáðè ðá î î ðεáí áðè ð ðèèí æáí èáðí í á ðεááí èòá
 èáèáððöáá - LEV, CZP, CLB, ESM, STM.

LEV á εçí î èçááí í ðè 20 ááö. Î ðè 12 í áðεáí ðè î úðáí í á-áεί î í ðεñöúí èòá
 ðá í áí úεί î í áεáááí è, í î áðáεöúð á áεè ððááí ðáí î í ðè 5 î ð öý, 3 ááö ðá
 áαç í ðεñöúí è í á öî í á í á ðαçè ðáðáí èý (Όαάέεöà 21). Î í èí æεðáεáí áðáèö
 áúðöó ÁÁÁ í áöí áεáðá á î ð-áðáí í ðè 50% (n=10) î ð ááöáð, í ðè 4 ááöá á
 î î ðεáí áðá ððáεί á, í ðè 3 - ðáí î áðáí áí í á ðáí εñεý í á ESES ð ð í î ðεááááú
 ðáöεáεá, á 3 ááöá ðá áαç ESES í á öí çè öî í èáðí í ááí ááöá ðáí εñεý á
 î î ðεáí áðá ð èçí î èçááí áöí í á í ðááöí æááú ÁÁÌ (Όαάέεöà 22).

Таблица 21. Ефект на LEV върху пристъпната честота

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

Таблица 22. Ефект на LEV върху ESES

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

Петнадесет пациенти са лекувани с CZP. Положителен ефект по отношение на пристъпите е отчетен при 11 пациенти (73,3%), но при 5 от тях ефектът е бил временен (Таблица 23). ESES трайно е овладян при 5 от децата, а при 4 - след първоначална ремисия е наблюдаван рецидив (Таблица 24).

Таблица 23. Ефект на CZP върху пристъпната честота

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

Таблица 24. Ефект на CZP върху ESES

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

ESM е приложен при 11 деца. Всички случаи са с първоначално повлияване на пристъпите, но резултатът е траен само при 5 от тях (Таблица 25). Положителен ефект върху ЕЕГ находката е отчетен при 72,7% (n=8) от случаите, но при 5 от тях ефектът е временен (Таблица 26).

Таблица 25. Ефект на ESM върху пристъпната честота

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

Таблица 26. Ефект на ESM върху ESES

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

STM е приложен при 10 пациенти, като 6 деца са без пристъпи, с траен ефект при 4 от тях. Трайна ремисия на ESES е отчетена при едно, а временна - при 4 деца.

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

LTG е използван при 5 деца, с временна ремисия на пристъпите при 2 от тях и временна ремисия на ESES при един пациент.

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

В резултат на проведеното изследване при 15 деца е постигната трайна ремисия на ESES след първоначалния терапевтичен подход като ESES повече не е регистриран през периода на наблюдение. Приложените антиепилептични ме-дикаменти, техният ефект върху ЕЕГ и пристъпите са представени в Таблица 27.

Таблица 27. Терапевтични подходи при нередицивиращ ESES

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

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

3.2.4.2 Симптоматичен ESES

Отчетен е положителен ефект върху ЕЕГ находката и пристъпите при използване на LEV, CZP и кортикостероиди (Таблица 28, Таблица 29). При десет от децата, лекувани с LEV (66,7%), и при 5 от децата, лекувани с CZP (62,5%), е наблюдаван първоначален добър ефект върху пристъпната честота. По отношение на ESES, 60% (n=9) от децата, лекувани с LEV, и 37,5% (n=5) от децата, лекувани с CZP, първоначално са се повлияли от терапията, но ефектът е бил преходен при всички случаи. Трайна ремисия на ESES е наблюдавана само при един пациент след въвеждане на LEV и кортикостероиди.

Кортикостероиди са използвани при 12 деца в същите дози и схеми, както при идиопатичните случаи. Първоначално ремисия на ESES е постигната при 75% от децата (n=9), с последващ рецидив при всички пациенти (Таблица 28, Таблица 29). Едно дете е лекувано с продължителен перорален курс с дексаметазон за 12 месеца с първоначална доза от 0,2 mg/kg. Отчетен е отличен първоначален ефект с ремисия на ESES и почти пълно овладяване на пристъпите, но ефектът е бил временен с рецидив на ESES в края на курса при ниска доза на стероида.

С използването на ESM (n=5) е постигнато временно повлияване на пристъпите при 3 деца, успоредно с временна ремисия на ESES (Таблица 28, Таблица 29).

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

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

Таблица 28. Ефект на АЕМ върху пристъпите при лечение на SESES

Ефект върху пристъпите	Пациенти (брой)	Пациенти (%)
LEV		
Без пристъпи на този фон	2	13.3%
Временна ремисия	5	33.3%
Временна редукция	3	20.0%
Без ефект	5	33.3%
Общ	15	100.0%
CZP		
Трайна ремисия	2	25.0%
Временна ремисия	1	12.5%
Временна редукция	2	25.0%
Без ефект	3	37.5%
Общ	8	100.0%
ESM		
Временна ремисия	2	40.0%
Временна редукция	1	20.0%
Без ефект	2	40.0%
Общ	5	100.0%
CS		
Трайна ремисия	1	8.3%
Временна ремисия	3	25.0%
Временна редукция	7	58.3%
Без ефект	1	8.3%
Общ	12	100.0%
LTG		
Временна ремисия	2	40.0%
Без ефект	2	40.0%
Зачестяване	1	20.0%
Общ	5	100.0%

Таблица 29. Ефект на АЕМ върху ESES при лечение на симптоматичните случаи

Ефект върху SESES	Пациенти (брой)	Пациенти (в %)
LEV		
Временна ремисия	9	60.0%
Персистиране	6	40.0%
Общо	15	100.0%
CZP		
Временна ремисия	3	37.5%
Персистиране	5	62.5%
Общо	8	100.0%
ESM		
Временна ремисия	3	60.0%
Персистиране	2	40.0%
Общо	5	100.0%
CS		
Временна ремисия	9	75.0%
Персистиране	3	25.0%
Общо	12	100.0%
LTG		
Трайна ремисия-фокални промени	2	40.0%
Персистиране	2	40.0%
Влошаване с ESES	1	20.0%
Общо	5	100.0%

3.2.5 Изход от заболяването

3.2.5.1 Идиопатичен ESES

Двадесет и шест пациенти са в активен период на епилепсията. В края на проведеното изследване 11 от децата са с пореден рецидив на ESES, 13 пациенти са в ремисия по отношение на ESES, но с персистираща фокална пароксизмална активност, само 2 деца са с нормална ЕЕГ.

Единадесет деца са без пристъпи, 4 - с редки пристъпи, а при останалите персистират пристъпи със същата или по-голяма честота. При едно от децата ходът на епилепсията е тежък с развитие на ESES - епилептична енцефалопатия с глобален когнитивен дефицит, персистиращи пристъпи и ЕЕГ с данни за двустранна бихемисферна епилептиформена активност с фронтален максимум и с чести епизоди с характеристиката на "тонични патерни".

Останалите 19 деца са продължително проследявани в клиниката и са с трайна ремисия на пристъпите. Тринадесет от тях са с нормална ЕЕГ, 1 - с ESES, 4 - с фокална пароксизмална активност в ЕЕГ, но всички деца са на възраст, в която се очаква ремисия на епилептиформената активност. При едно дете се регистрира ГПА.

3.2.5.2 Симптоматичен ESES

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

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

3.3.1 Анализ на клиничното протичане и терапевтичния отговор при типична ВЕСТС

Анализиран е ходът на роландовата епилепсия с цел търсене на прогностични фактори за усложнено протичане и терапевтична резистентност и подбор на пациенти, при които се очаква липса на пълен терапевтичен ефект от първия използван АЕМ, което ще наложи добавяне или замяна на медикамента с друг. Използван е χ^2 метод (Таблица 30 и 31).

Проведеният анализ на връзката между посочените фактори на клиничното протичане и изявата на терапевтична резистентност показва статистическа за-висимост между липсата на пълен терапевтичен ефект от два АЕМ и ранната възраст на изява на епилептичните пристъпи ($p=0,0039 < \alpha=0,05$), наличието на голям брой

пристъпи (над 6) ($p=0,0000 < \alpha=0,05$), вкл. и на многобройни пристъпи ($p=0,0000 < \alpha=0,05$) и на дневни пристъпи ($p=0,0032 < \alpha=0,05$). Не е установена зависимост по отношение на наличието на постиктална пареза ($p=0,4110 > \alpha=0,05$) и на (В)ГТКП ($p=0,9535 > \alpha=0,05$) (Таблица 31). Подобни са резултатите и за зависимостта на терапевтичния ефект от първия АЕМ и изследваните фактори (Таблица 30).

Таблица 30. Статистически анализ на връзката между терапевтичния отговор и факторите възраст на изява на епилептичните пристъпи, брой пристъпи, наличие на дневни пристъпи, на постиктална пареза и на (В)ГТКП

Таблица 31. Статистически анализ на връзката между наличието на терапевтична резистентност и факторите възраст на изява на епилептичните пристъпи, брой пристъпи, наличие на дневни пристъпи, на постиктална пареза и на (В)ГТКП

Таблица 30

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

Таблица 31

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

3.3.2 Анализ на клиничното протичане при типична и атипична BECTS.

Сравнено е клиничното протичане при пациенти с типичен и атипичен ход на роландовата епилепсия с цел търсене на рискови и прогностични фактори за атипична еволюция. Оценени са факторите, известни в литературата като атипични белези в клиничното протичане на роландовата епилепсия (наличие на дневни пристъпи и на постиктална пареза) или като рискови фактори за усложнено протичане (ранна възраст на начало на пристъпите, наличие на многобройни пристъпи, наличие на (В)ГТКП). Проведеният анализ показва статистически значима връзка между вероятността за атипична еволюция и изследваните фактори ($p < \alpha = 0,05$) (Таблица 32).

Подобен анализ е проведен за пациентите с типична BECTS и за тези с атипично протичане с изява на ESES. Резултатите показват статистическа значимост между изявата на ESES и ранната възраст на епилептичните пристъпи ($p = 0,0002 < \alpha = 0,05$), наличието на голям брой пристъпи (над 6) ($p = 0,0000 < \alpha = 0,05$), вкл. и на многобройни пристъпи ($p = 0,0000 < \alpha = 0,05$) и на постиктална пареза ($p = 0,0000 < \alpha = 0,05$). Не е установена зависимост по отношение на наличието на (В)ГТКП ($p = 0,1885 > \alpha = 0,05$) и на дневни пристъпи ($p = 0,1137 > \alpha = 0,05$) (Таблица 33).

Таблица 32. Статистически анализ на връзката между хода на роландовата епилепсия и факторите възраст на изява на епилептичните пристъпи, брой пристъпи, наличие на дневни пристъпи, на постиктална пареза и на (В)ГТКП

Таблица 33. Статистически анализ на връзката между вероятността от изява на ESES при роландова епилепсия и факторите възраст на изява на епилептичните пристъпи, брой пристъпи, наличие на дневни пристъпи, на постиктална пареза и на (В)ГТКП

Таблица 32

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

Таблица 33

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

3.3.3 Анализ на терапевтичните подходи при пациенти с типична и атипична BECTS

3.3.3.1 Анализ на терапевтичните подходи при пациенти с типична BECTS

Съпоставени са резултатите от терапевтичния ефект на най-често използваните като медикаменти на първи избор лекарства - VPA, CBZ, OXC (Таблица 34, Таблица 36). Същият анализ е направен и за лекарствата LEV, LTG и CZP, използвани най-често при липса на първоначален пълен терапевтичен ефект (Таблица 35, Таблица 37).

Анализът е проведен в две направления: 1) постигнат първоначален терапевтичен ефект, включващ първоначална ремисия и редукция на пристъпите; 2) постигната трайна ремисия на пристъпите за периода на наблюдение в клиниката.

Таблица 34. Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с първоначално положително повлияване на пристъпната честота при използване на VPA, OXC и CBZ

N	AEM	n	m	q	tem	tkp
1	VPA	222	178	0.802	2.4642	1.9691
	CBZ	40	25	0.625		
2	VPA	222	178	0.802	1.5563	1.9693
	OXC	35	24	0.686		
3	CBZ	40	25	0.625	0.5512	1.9930
	OXC	35	24	0.686		

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

Таблица 35. Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с първоначално положително повлияване на пристъпната честота при използване на LEV, CZP и LTG

N	AEM	n	m	q	tem	tkp
1	LEV	30	29	0.967	2.3097	2.0106
	LTG	20	15	0.750		
2	LEV	30	29	0.967	2.0934	1.9840
	CZP	72	58	0.806		
3	LTG	20	15	0.750	0.5430	1.9867
	CZP	72	58	0.806		

Таблица 36. Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с трайна ремисия на пристъпите при използване на VPA, OXC и CBZ

N	AEM	n	m	q	tem	tkp
1	VPA	222	115	0.518	2.2480	1.9691
	CBZ	40	13	0.325		
2	VPA	222	115	0.518	1.6121	1.9693
	OXC	35	13	0.371		
3	CBZ	40	13	0.325	0.4215	1.9930
	OXC	35	13	0.371		

Таблица 37. Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с трайна ремисия на пристъпите при използване на LEV, CZP и LTG

N	AEM	n	m	q	tem	tkp
1	LEV	30	21	0.700	0.7313	2.0106
	LTG	20	12	0.600		
2	LEV	30	21	0.700	1.1048	1.9840
	CZP	72	42	0.583		
3	LTG	20	12	0.600	0.1339	1.9867
	CZP	72	42	0.583		

Получените резултати показват, че VPA е с по-изразена първоначална ($tem=2,4642 > tkp$) и дългосрочна ефективност ($tem=2,2480 > tkp$) спрямо CBZ, както и че LEV превъзхожда CZP ($tem=2,0934 > tkp$) и LTG ($tem=2,3097 > tkp$) по отношение на първоначалното повлияване на пристъпната честота (Таблицы 34-37).

3.3.3.2 Анализ на терапевтичните подходи при пациенти с атипична ВЕСТС

Съпоставени са резултатите от постигнатия терапевтичен ефект по отношение на пристъпната честота при пациентите с атипична роландова епилепсия. Анализът показва, че е налице статистически значима разлика между първоначалното благоприятно повлияване на пристъпната честота при използването на: 1) CS ($tem=3,4668 > tkp$), LEV ($tem=2,5161 > tkp$), ESM ($tem=3,5129 > tkp$) спрямо LTG; 2) CS ($tem=2,2070 > tkp$) и ESM ($tem=2,6726 > tkp$) спрямо STM; 3) ESM спрямо LEV ($tem=2,0203 > tkp$) и CZP ($tem=2,4525 > tkp$); 4) CS спрямо CZP ($tem=2,1093 > tkp$). Налице е и статистически

значима разлика между постигнатите трайни резултати при използването на: 1) STM ($tem=2,4460>tkp$), ESM ($tem=2,2172>tkp$) и LEV ($tem=2,1523>tkp$) спрямо LTG; 2) STM спрямо CZP ($tem=2,1106>tkp$).

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

Анализиран са краткосрочният и дългосрочният терапевтичен ефект на АЕМ върху пристъпната честота при пациенти с типична ВЕСТС и пациенти с атипична ВЕСТС, като при последните са използвани данните за терапевтичния ефект до момента на атипична еволюция. Сравняването на резултатите е проведено с цел търсене на индикатори в терапевтичния отговор, които да подсказват вероятност за атипична еволюция. В изследването не е включен СВЗ, тъй като е използван само при 5 пациенти с атипична ВЕСТС.

Установена е статистически значима разлика в ефективността на LTG ($tem=2,3333>tkp$) и ОХС ($tem=2,4581>tkp$) по отношение на първоначалния терапевтичен ефект (Таблица 38). При всички случаи е налице статистически значима по-голяма успеваемост на АЕМ в трайния контрол на пристъпите при типичен ход на епилепсията ($tem>tkp$) (Таблица 39).

Таблица 38. Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с първоначално положително повлияване на пристъпната честота

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

Таблица 39. Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с трайно повлияване на пристъпната честота

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

3.3.3.4 Анализ на терапевтичните подходи при пациенти с ESES и с SESES

Съпоставянето на успеваемостта при терапевтичното повлияване на пристъпната честота при пациентите с идиопатичен ESES не показва статистически значима разлика между използваните AEM по отношение на дългосрочните и първоначалните им ефекти, освен по-изразен първоначален ефект при използването на ESM спрямо STM ($tem=2,3314 > tkp$).

Анализирани са и първоначалният и дългосрочният ефект на AEM върху ESES при идиопатичните случаи. Резултатите не показват статистически значима разлика по отношение на ефективността на AEM върху ESES, с изключение на по-изразения първоначален ефект на LEV спрямо CS ($tem=2,0891 > tkp$).

Аналогичен анализ е проведен и при децата със симптоматичен ESES. В изследването не са включени STM и ESM, които са използвани при единични случаи. Не е установена статистически значима разлика по отношение на първоначалния ефект на AEM върху ESES ($tem < tkp$). При нито едно от децата не е постигната трайна ремисия на ESES за периода на наблюдение в клиниката.

3.3.3.5 Съпоставка на терапевтичните подходи при пациенти с ESES и SESES

Съпоставени са резултатите от постигнатия терапевтичен ефект по отношение на пристъпната честота при пациентите с ESES и SESES. Анализът показва, че няма статистически значима разлика между

първоначалните и дългосрочните резултати от използваните АЕМ (LEV, CS, CZP) по отношение на повлияване на пристъпната честота ($t_{em} < t_{kp}$). В изследването не са включени STM ($n=1$) и ESM ($n=5$) поради малкия брой пациенти с SESES, лекувани с медикаментите.

При съпоставяне на ефектите ESES, постигнати с използването на LEV, CS и CZP при пациенти с идиопатична и симптоматична епилепсия, не е открита статистически значима разлика по отношение на първоначалното повлияване на ESES. По отношение на постигането на трайна ремисия на електричния статус, LEV е показал по-добри резултати при пациентите с идиопатична епилепсия ($t_{em} = 2,7596 > t_{kp}$).

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

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

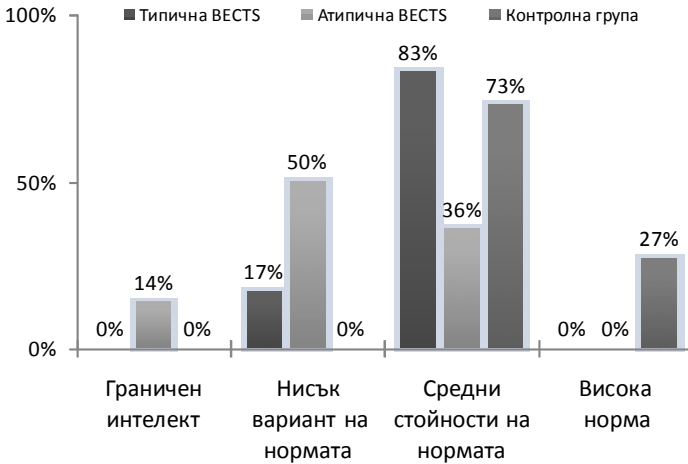
3.4.1 Резултати от невропсихологичните тестове

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

3.4.1.1 Резултати от теста за интелектуално функциониране

Резултатите от проведеното изследване на IQ при пациентите с типична и атипична VECTS показват, че всички деца са с нормално интелектуално функциониране за съответната възраст, със средни стойности на IQ, съответно $92,17 \pm 2,10$ за пациентите с типична роландова епилепсия и $88,43 \pm 5,43$ за пациентите с атипична роландова епилепсия. При 17% (3/18) от пациентите с типична VECTS е установен интелект в границите на нисък вариант на нормата ($80 \leq IQ \leq 89$), а при 83% (15/18) - интелект в границите на средните стойности на нормата ($90 \leq IQ \leq 109$). Сред пациентите с атипична роландова епилепсия 14% (2/14) са с граничен интелект ($70 \leq IQ \leq 79$), 50% (7/14) са с интелект в границите на нисък вариант на нормата и 36% (5/14) - с интелект в границите на средни стойности на нормата. Резултатите са съпоставени с тези на здрави контроли (Фиг. 2). Налице е статистически значима разлика между IQ на пациентите с роландова епилепсия и здравите контроли ($t_{13} = 2,65 > t_{kp} = 2,07$), както и между IQ на пациентите с атипична роландова епилепсия и здравите контроли ($t_{23} = 2,63 > t_{kp} = 2,05$). Разликата между IQ на пациентите с типична и атипична роландова епилепсия не е статистически значима ($t_{12} = 1,45 < t_{kp} = 2,04$).

IQ



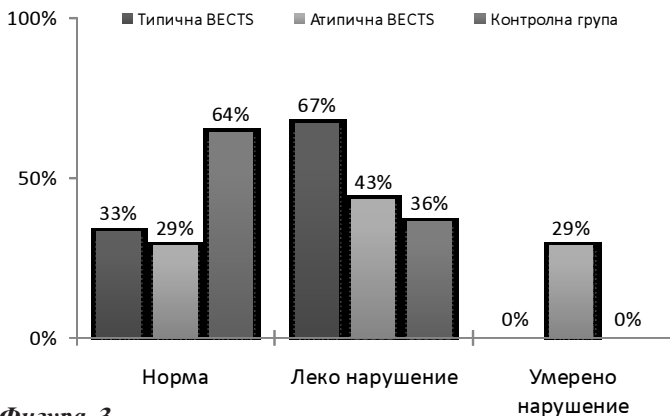
Όέãòðà 2.

3.4.1.2 Ðàçñòèðàðèé ïò ðàñòà çà èçññèããããããã ã í à ããðãããé ãðà ï àì àò

Í ðñ ãããããé èüò ãí ãéèç ï ïéãçãã çãñüããã ã í à áúçí ï ãé ï ñòèðà çã ï ãí ï ñðããñòããã ï ï ðè ï ï ï ýí ã (èðãðèé ñðñ ÷í ã ï àì àò) ï ðè 71,5% (n=10) ïò ããòãðà ñ ðèé è÷í à BECTS, èãðñ ï ðè 43% (n=6) à ïò÷ãðãí ããòèèèò à ðãì èèòã ï à èãéí ï ãðòóãí èã ï à ðèéñãòèèüò ï ï ñèãèãòã ï à Ì ã÷éíã (ï ããéò 84% è 68%), à ï ðè 28,5% (n=4) - ããòèèèò à ðãì èèòã ï à òí ãðãí ï ï ãðòóãí èã (ï ããéò 68% è 51%). Í ðè 67% (n=12) ïò ããòãðà ñ ðèé è÷í à BECTS ã ðããèñòðèðèðãí èãéí ï ãðòóãí èã à èðãðèé ñðñ ÷í ãðã ï àì àò, à ï ðè ï ñòãí ãèèòã 33% (n=6) ðàçñòèðàðèéò ñã à ðãì èèòã ï à ï ðñ ãòã (ï ãã 84%) (Όéã. 3).

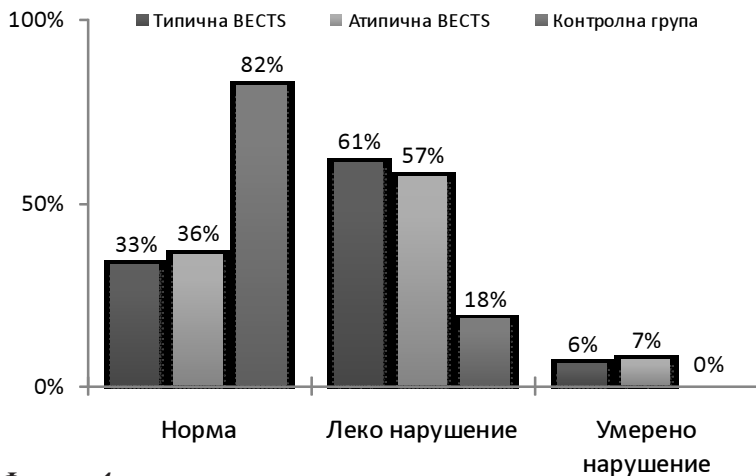
Í ãðòóãí èã à ï ðñðñ ÷ãí ï ðñ ï ðè ï ï ï ýí ã à ðñòãí ï ããí ï ðè 64% (n=9) ïò ããòãðà ñ ðèé è÷í à BECTS, èãðñ ï ðè 57% (n=8) òí ãã ï ãðòóãí èã à à ðãì èèòã ï à èãèãòã ñòãí ãí, à ï ðè 7% (n=1) à òí ãðãí ï. Ðãéñãò è ñãããñ ï ðñ òãí ðã (n=12) ïò ããòãðà ñ ðèé è÷í à BECTS ñã ñ ï ãðòóãí èã ï à áúéãñ ñðñ ÷í ãðã ï àì àò, èãðñ ï ðè 61% (n=11) òñ ã à ðãì èèòã ï à èãèãòã ñòãí ãí, à ï ðè 6% (n=1) - òí ãðãí ï èçðãçãí ï (Όéã. 4). Ðàçñòèðàðèéòã ñã ññí ï ñòãããñ è ñ ðãçè ï à çãðããè èí ï ððñ èè. Áí ãèèçüò ï à ããí ï èòã ñ t-òãñòã ï à Student ï à ï ï éãçãã ñòãðèñòè÷ãñèè çí ã÷è ï ðãçèèè ï ããéò ñðããí èòã ñòñ èí ï ñòè ï à ï ãðãí ãòðèòã ðèéñãòèèü è ðãñ ðñ ãóèèèü ï ðè ããòã ñ ðèé è÷í à, ðèé è÷í à ðñ èãí ãñ ãã ãñ èããñ ñèü è ï ðè çãðããèòã èí ï ððñ èè.

Фиксация



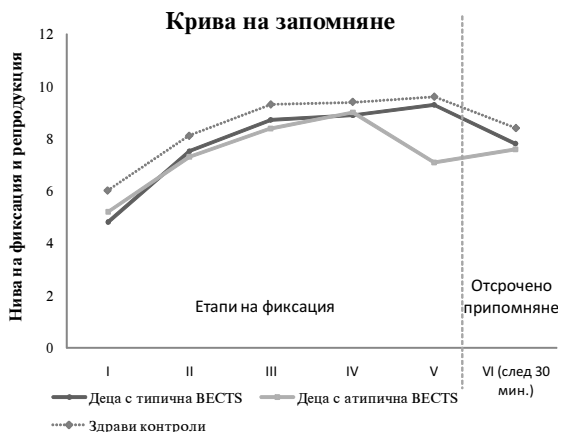
Фигура 3.

Репродукция



Фигура 4.

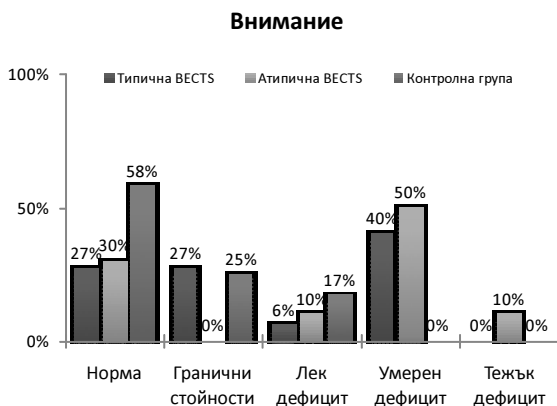
Кривата на запаметяването при деца с типична и атипична роландова епилепсия може да се определи като прогресивна до трети етап и платовидна с характеристиката на трайно задържане на информацията до пети етап на фиксация (Фиг. 5). Въпреки лекото снижение на отсроченото припомняне спрямо това на петия етап на фиксация, не е установена статистически значима разлика с усреднените стойности на непосредственото припомняне.



Фигура 5.

3.4.1.3 Резултати от теста за внимание

Изследването е проведено при 25 пациенти. Резултатите показват засягане на възможностите за концентрация, разпределяне и превключване на вниманието при 7/10 деца с атипично протичане и при 7/15 деца с типично протичане на епилепсията (Фиг. 6). Установена е статистически значима разлика между обобщените резултати от теста за внимание при децата с атипично протичане и здравите контроли ($t_{13}=3,19 > t_{кр}=2,07$). Въпреки че липсва статистически значима разлика между резултатите на децата с типично и атипично протичане, все пак по-голям процент от пациентите с атипична BECTS са с умерен дефицит и едно дете е с тежък дефицит. Наблюденията при тези пациенти по време на изследването показват, че те имат проблем с операциите разпределяне, превключване и концентрация на вниманието.



Фигура 6.

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

При приложения тест "мозайка" не е установен дефицит при децата.

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

Налице е статистически значима зависимост между резултатите от IQ теста и наличието на ESES ($p=0,022$; $p<0,05$), както и между IQ и възрастта на начало на пристъпите ($p=0,041$; $p<0,05$). Децата с начало на епилепсията преди 5-годишна възраст са с по-ниски стойности на IQ (Таблица 40). Не е установена статистически значима връзка между резултатите от тестовете за непосредствено и отсрочено припомняне, наличието на ESES и възрастта на начало на пристъпите.

Налице е корелация между дефицита на внимание и наличието на дневни пристъпи ($p=0,025$; $p<0,05$) и на ESES ($p=0,007$; $p<0,05$) (Таблица 41).

Не е установена зависимост между изследваните фактори и резултатите от тестовете за непосредствено и отсрочено припомняне.

Таблица 40. Анализ на зависимостта на резултатите на теста за IQ и факторите възраст, брой пристъпи, денонощно разпределение на пристъпите, наличие на постиктална пареза и ESES

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

Таблица 41. Анализ на зависимостта на резултатите от теста за внимание и факторите възраст, брой пристъпи, денонощно разпределение на пристъпите, наличие на постиктална пареза и ESES

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

3.5 Синдром на Panayiotopoulos

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

Средната възраст на изява на пристъпите в тази група е $3,9 \pm 0,44$ г., като варира в диапазона от 1 г. 5 мес. до 7 г. От пациентите 26 (65%) са момичета и 14 (35%) - момчета.

3.5.1 Клинично протичане

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

Най-често наблюдаваният автономен симптом е гадене, самостоятелно или в комбинация с повръщане (95%, $n=38$). По-рядко

е налице анамнеза за друга автономна симптоматика - бледост, изпускане на тазови резервоари, слюноотделяне, коремна болка, световъртеж, тахикардия, иктално/постиктално главоболие. Тези автономни симптоми се описват както в началото на пристъпа, така и при него-вата прогресия. При 7 деца се съобщава за синкопо-подобна картина със загуба на съзнание. Отклонение на погледа в съчетание или не с отклонение на главата е налице при 50% от случаите. Поредки иктални феномени са дизартрия или арест на речта, зрителна симптоматика, иктален нистагъм, хемиконвулсии (Таблица 42).

Таблица 42. Клинична картина на пристъпите при синдрома на Panayiotopoulos

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

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

3.5.2 ЕЕГ

При поставяне на диагнозата синдром на Panayiotopoulos окципитална епилептиформна активност е регистрирана при 23 деца (57,5%), при 10 от тях острията са двустанни, а при останалите 13 - унилатерални, предимно левостранни. При 12 случая е регистрирана екстраокципитална епилептиформна активност, при 3 деца е налице генерализирана пароксизмална активност, при две от които в съчетание с фокална пароксизмална активност. Четирима пациенти са с нормална ЕЕГ. От децата с описана първоначално екстраокципитална епилептиформна активност, при 11 в последствие е регистрирана и окципитална активност.

3.5.3 Терапевтични подходи

При всички пациенти е иницирано антиепилептично лечение. Като първи медикамент при 82,5% (n=33) от пациентите е използван VPA, при 10% (n=4) - CBZ, при 7,5% (n=3) - ОХС. Ефектът на VPA е проследен при 30 деца, при едно от децата медикаментът е спрял поради странични ефекти. При 27 пациенти (93,1%) е постигната първоначална ремисия на пристъпите с последващ рецидив при 9 от тях. При едно дете е отчетена редукция на пристъпите, при две деца не е наблюдаван ефект. Пълна нормализация на ЕЕГ е постигната само при 4 случая (13,8%), известна редукция в епилептиформената активност - при 5 деца (17,2%), а при останалите не е отчетен ефект, а дори и влошаване при един пациент. Изявата на нови пристъпи и/или ЕЕГ промените при 16 деца са наложили добавянето на втори или замяната на VPA с друг антиепилептичен медикамент.

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

Проведен е анализ на влиянието на броя, денонощното разпределение и продължителността на епилептичните пристъпи върху терапевтичния отговор от първия използван АЕМ. Резултатите показват, че наличието на дневни пристъпи и на голям брой пристъпи не влияе върху терапевтичния отговор ($p > \alpha$), както и че наличието на продължителни пристъпи не е свързано с риск от по-голям брой пристъпи и с по-голям риск от липса на пълен терапевтичен ефект от първия АЕМ ($p > \alpha$) (Таблица 43).

Анализирано е клиничното протичане на епилепсията при пациенти с или без окципитална епилептиформна активност в ЕЕГ като е оценена статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с продължителни, многобройни и дневни пристъпи. Аналогична оценка е направена и за най-често срещаните симптоми в клиничната изява на пристъпите - гадене/повръщане

и моторни прояви с отклонение на поглед и/или глава. Резултатите показват, че ЕЕГ находката не оказва влияние върху семиологията на пристъпите и протичането на епилепсията ($p > \alpha$) (Таблица 44).

Таблица 43. Анализ на влиянието на продължителността, броя и дневното разпределение на пристъпите върху терапевтичния отговор; анализ на риска за изява на по-голям брой пристъпи при наличие на продължителни пристъпи

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

Таблица 44. Анализ на статистическата значимост на разликата в относителните дялове на пациентите с продължителни, многобройни и дневни пристъпи, пристъпи, протичащи с отклонение на поглед/глава и с водеща автономна симптоматика (повръщане), в групите на децата с окципитална и без окципитална ЕА

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

3.6 Синдром на Gastaut

В изследването са включени 13 пациенти - 8 момичета и 5 момчета. Средната възраст на изява на първите епилептични пристъпи в групата е $8,73 \pm 1,98$ г., като варира в диапазона от 3 г. 6 мес. до 15 г. 8 мес.

3.6.1 Клинично протичане

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

Иктална манифестация

Елементарни зрителни халюцинации са най-честата иктална манифестация (84,6%). Отпадна зрителна симптоматика е налице при 7 случая (53,8%) като при 5 деца се съчетава с първоначални елементарни зрителни феномени. Останалите иктални феномени са обобщени в Таблица 45.

Таблица 45. Клинична картина на пристъпите при синдрома на Gastaut

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

3.6.2 ЕЕГ

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

3.6.3 Терапевтични подходи

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

3.7 Идиопатична фоточувствителна окципитална епилепсия

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

3.8 Връзка между различните видове ИФЕ и между ИФЕ и други епилептични синдроми

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

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

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

ГЛАВА 4. ОБСЪЖДАНЕ

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

4.1 Роландова епилепсия

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

Генетичният фактор в етиологията на ВЕСТС остава много интересен, тъй като е доказана връзка с мутации в различни гени. В настоящото изследване е описана мутация с.1174G>A (p.R333Q) в KCNQ2 гена при дете с роландови пристъпи след бенигнени инфантилни конвулсии. За пръв път подобно клинично протичане е описано през 1999 год. от Maihara и съавт. (Maihara et al., 1999). Авторите проследяват брат и сестра с BFNC с последваща изява на роландова епилепсия, при които доказват nonsense мутация с.967C>T, Q323X в KCNQ2 гена. Според Ishii и съавт. наличието на KCNQ2 мутация е свързано с по-ранната възраст на изява на ВЕСТС (Ishii et al., 2012). Това твърдение се базира на наблюденията при техен пациент с de novo хетерозиготна мутация (с.910-2delTTC) в KCNQ2 гена. При момчето се изявява РЕ на 5 год. възраст след BNC в неонаталния период. Подобно на случая на Ishii, нашият пациент е с много по-ранна възраст на изява на роландовите пристъпи (3 г.) в сравнение със средната възраст за изява на роландовата епилепсия (7 г.). Въпреки ранната възраст, която се определя от редица автори като рисков фактор за усложнено протичане, в наблюдавания случай пристъпите са овладени лесно след започване на терапията и епилепсията има добър ход.

Наблюденията по отношение на демографските характеристики на пациентите с типична ВЕСТС са идентични с резултатите на други автори (Tovia et al., 2011): средната възраст на начало на пристъпите е 7 г., като преобладава мъжкият пол. Изследваните пациенти показват характерното за болестта клинично протичане:

- 1) Доминират редки пристъпи - най-голям процент от наблюдаваните деца (56,3%) имат между 2 и 6 пристъпа, а 11,6% - само един пристъп. Трябва да се има предвид, обаче, че не малък процент от децата с ВЕСТС, включително и от изследвания контингент, имат голям брой пристъпи, понякога ежедневни (в изследваната кохорта 20,9% са с над 6 пристъпа, а 11,2% - с многобройни пристъпи), което означава вероятност за усложнено протичане.

Проведеният статистически анализ показва, че децата с голям брой пристъпи (над 6), вкл. и тези с многобройни пристъпи, са с по-голям риск от атипичен ход на епилепсията ($p=0,0000$) и с по-голям риск от терапевтично неповлияване, вкл. и терапевтична резистентност ($p=0,0000$).

- 2) Пациентите са с предимно нощни пристъпи - при 66,4% от изследваните деца са отчетени единствено нощни пристъпи, а при 10,8% - пристъпи само в будно състояние.
- 3) Характерните роландови пристъпи са наблюдавани при 2/3 от децата, а (В)ГТКП - също при около 2/3 от тях.

Независимо че децата с атипична ВЕСТS имат първоначална изява на пристъпи, идентични с тези при типичната роландова епилепсия (при около 95% от изследваните пациенти), клиничното протичане се отличава с някои особености. По-голям процент от децата имат (В)ГТКП (82%) в сравнение с типичната роландова епилепсия (69%) като разликата достига статистическа значимост ($p=0,0427$). Децата в тази група са с по-ранна изява на епилептичните пристъпи (средна възраст на начало 5 г.) в сравнение с типичната ВЕСТS (7 г.). Проведеният от нас анализ показва, че при децата с начало на епилептичните пристъпи под 5 годишна възраст има статистически значима по-голяма вероятност за атипична еволюция на епилептичния синдром ($p=0,0000$), както и по-голям риск за липса на пълен терапевтичен ефект от първия използван АЕМ ($p=0,0016$), вкл. и по-голям риск за терапевтична резистентност ($p=0,0039$). Подобни са наблюденията и на други автори, които определят ранната възраст като рисков фактор за атипична еволюция (Saltik et al., 2005), както и като прогностичен фактор за терапевтична резистентност (Incecik et al., 2015, Kramer et al., 2009, Saltik et al., 2005, You et al., 2006). Според Loiseau и Duché по-ранната възраст (особено под 4 г.) налага преценка за по-ранно започване на терапия (Loiseau et al., 1989). Тези резултати не се потвърждават от Callenbach и съавт., според които възрастта на начало на пристъпите и наличието на многобройни пристъпи не са важни прогностични фактори за хода и изхода от заболяването (Callenbach et al., 2010).

Проведеният от нас сравнителен анализ показва, че атипичните белези на клиничното протичане се срещат в много по-голям процент от децата с атипична ВЕСТS: 1) пристъпи в будно състояние са налице при 50% в сравнение с около 30% от децата с типична ВЕСТS; 2) постиктална пареза се наблюдава при 33% от пациентите с атипична спрямо 10% от тези с типична ВЕСТS. Статистическият анализ на хода на епилепсията показва, че наличието на дневни пристъпи ($p=0,0129$) и на постиктална пареза

($p=0,0000$), е свързано с по-голям риск за атипична еволюция. Атипичните клинични белези са дефинирани от Wirrell и съвт., описани са при 50% от техните пациенти и независимо от липсата на по-голяма честота на пристъпите в групата с атипични белези, те се дефинират от авторите като фактор, определящ необходимостта от медикаментозно лечение (Wirrell et al., 1995). В настоящото изследване факторът наличие на дневни пристъпи е свързан с по-голям риск от липса на пълен терапевтичен ефект от първия използван АЕМ ($p=0,0071$) и с по-голям риск от терапевтична резистентност ($p=0,0032$). Такава зависимост не е установена за фактора постиктална пареза.

Електричен статус по време на бавновълнов сън е регистриран при 14,8% от нашите пациенти с BECTS. Този процент е по-голям от установените 4,6% от Tovia и съвт. (Tovia et al., 2011) и значително по-висок от честотата на ESES (0,5%) при всички детски епилепсии (Veggiotti et al., 2012). Изявата на ESES е белег за усложнено протичане и е от голямо значение за развитието на когнитивен дефицит, като възрастта на изява, продължителността и тежестта на ESES оказват най-голямо влияние (Kramer et al., 2009, Scholtes et al., 2005). Получените от нас резултати подкрепят данните от други изследвания, според които роландовата епилепсия не винаги има абсолютно доброкачествен ход по отношение на когнитивните функции (Miziara et al., 2012, Piccinelli et al., 2008, Tovia et al., 2011, Verrotti et al., 2002). Когнитивен дефицит или поведенчески промени са регистрирани при 47% от изследваните от нас деца с атипична BECTS.

Най-използвани медикаменти на първи избор при BECTS са CBZ (Al-Twajiri et al., 2002, Rating et al., 2000, Tovia et al., 2011), VPA (Dulac et al., 1986, Medeiros et al., 2010, Penry et al., 1988) и LEV (Verrotti et al., 2007). В проведеното от нас изследване VPA е приложен като първи медикамент при 75% от пациентите с типична BECTS, като при около 80% (152/192) от тях е постигнат първоначален положителен ефект, който се е задържал трайно при около 50% (97/192). Резултатите са подобни на тези от проучване, в което ремисия или редукция на фокалните пристъпи са наблюдавани при 70% от децата (Penry et al., 1988). Въпреки че VPA и CBZ са най-често използваните медикаменти на първи избор, проведеният от нас анализ на ефективността на VPA и CBZ показва, че е налице статистически значима разлика между влиянието на двата медикамента както по отношение на първоначалното повлияване на епилептичните пристъпи ($tem=2,4642 > t_{кр}$), така и по отношение на дългосрочните ефекти ($tem=2,2480 > t_{кр}$) като и в двата случая VPA е показал превъзходство. Такава разлика не откриваме между VPA и ОХС. Подобен анализ проведохме и по

отношение на медикаментите, използвани най-често като медикаменти от втори или трети ред. Установихме статистически по-голяма ефективност при използването на LEV спрямо LTG ($t_{em}=2,3097>t_{кр}$) и CZP ($t_{em}=2,0934>t_{кр}$) по отношение на първоначалната ремисия или редукция на пристъпите, но не и по отношение на постигането на трайна ремисия.

Въпреки първоначалния положителен ефект на CBZ като медикамент на първи избор (при около 2/3 от нашите пациенти), установихме, подобно на предходни проучвания (Димова и съавт., 2004, Gross Selbeck et al., 1995, Guerrini et al., 1998), че е необходимо отчитане на възможността за агравация на пристъпите и EEG абнормностите - наблюдавани при двама от проследените пациенти. Подобни случаи са описани и при използването на ОХС (Grosso et al., 2006). Влошаване в EEG е наблюдавано при 4 от проследените в проучването деца, лекувани с ОХС.

Изследваните деца с атипична ВЕСТS показаха значителна терапевтична резистентност. Получените от нас резултати не подкрепят наблюденията от предходни публикации за благоприятния ефект на VPA (Inutsuka et al., 2006, Yasuhara et al., 1991). Само при трима от изследваните пациенти медикаментът е довел до трайна ремисия като е отчетен предимно временен ефект при 65% от тях. Ефект от конвенционалните антиепилептични медикаменти наблюдавахме при използването на ESM (трайна ремисия при 33% и временен ефект при 53% от нашите пациенти) и на CZP (трайна ремисия при 12% и временен ефект при 52% от пациентите). Тези резултати са подобни на съобщаваните от други автори (Loddenemper et al., 2011, Yasuhara et al., 1991). С използването на ESM постигнахме статистически значими по-добри първоначални резултати спрямо LTG ($t_{em}=3,5129>t_{кр}$), STM ($t_{em}=2,6726>t_{кр}$) и LEV ($t_{em}=2,0203>t_{кр}$), но по отношение на постигането на траен резултат ESM превъзхожда само LTG ($t_{em}=2,4460>t_{кр}$). Медикаментите STM и CLB се препоръчват при липса на ефект от VPA (Galanopoulou et al., 2000, Gross Selbeck et al., 1995, Loddenemper et al. 2011, Veggiotti et al., 2012), но те са използвани при малко от изследваните пациенти, тъй като не са регистрирани и налични в България. Поради това не могат да се направят категорични заключения за техния ефект, независимо от добрия терапевтичен отговор при около 1/2 от нашите случаи. Сред новите антиепилептични медикаменти с най-добра ефективност изпъква LEV - при 67% от лекуваните от нас деца той доведе до първоначална ремисия на пристъпите, но с последващ рецидив при около 1/2 от тях. Тези резултати подкрепят данните от предходни изследвания (Atkins et al., 2011, Kramer et al., 2009,

Veggiotti et al., 2012) и показват, че LEV следва да е медикамент на избор в случаите на атипична BECTS, особено при изява на ESES. Подобно на други изследвания (Rating et al., 2000), при около 40% от наблюдаваните пациенти, лекувани с CBZ или OXC, отчетохме влошаване със зачестяване на пристъпите и/или нарастване на ЕЕГ абнормностите. Поради това в случаите на атипичен ход на епилепсията с регистриране на ESES или с изява на атипични абсанси, миоклонични или атонични пристъпи е необходимо тези медикаменти да се заменят с други (Gross Selbeck et al., 1995, Loddenkemper et al. 2011, Veggiotti et al., 2012). Агравация на пристъпите и/или ЕЕГ находката са отчетени при около 30% от изследваните от нас пациенти, лекувани с LTG, като такива случаи на влошаване със зачестяване на пристъпите или появата на епилептичен негативен миоклонус са описани и от други автори (Божинова и съавт., 2002, Димова и съавт., 2004, Gelisse et al., 2012). Въпреки първоначалното повлияване на пристъпите при около 50% от нашите пациенти, ефектът на LTG е предимно временен, а трайна ремисия е постигната само при 2 деца. LEV ($t_{em}=2,5161 > t_{кр}$), ESM ($t_{em}=3,5129 > t_{кр}$) и CS ($t_{em}=3,4668 > t_{кр}$) показаха много по-голяма ефективност спрямо LTG по отношение на първоначално повлияване на пристъпната честота, а STM ($t_{em}=2,4460 > t_{кр}$), ESM ($t_{em}=2,2172 > t_{кр}$) и LEV ($t_{em}=2,1523 > t_{кр}$) - и при постигането на трайна ремисия на пристъпите.

Най-добър терапевтичен ефект, в съответствие с литературните данни до момента (Buzatu et al., 2009, Kramer et al., 2009, Loddenkemper et al., 2011, Okuyaz et al., 2011, Rating et al., 2000, Sinclair et al., 2005), наблюдавахме при провеждане на кортикостероидни курсове - първоначална ремисия при 83% от децата, с последващ рецидив, обаче, при 3/4 от тях. Статистическият анализ показва превъзходството на CS спрямо LTG ($t_{em}=3,4668 > t_{кр}$), STM ($t_{em}=2,2070 > t_{кр}$), CZP ($t_{em}=2,1093 > t_{кр}$), но само по отношение на първоначалния терапевтичен ефект. Проведеното изследване потвърждава, че приложението на кортикостероиди следва да е с достатъчна продължителност, тъй като преждевременното прекратяване на терапията е рисков фактор за рецидив.

С цел търсене на фактори, показващи по-висок риск за атипичен ход, в проведеното изследване са сравнени краткосрочните и дългосрочни ефекти от АЕМ при деца с типична BECTS и при тези с атипичен ход на роландовата епилепсия, като за втората група са използвани данните от антиепилептичното лечение само до момента на атипична еволюция. Получените резултати показваха, че с използването на VPA, LEV, OXC, LTG и CZP не се постига трайна ремисия на пристъпите при пациенти с атипичен ход, поради

което този факт може да се използва при подбор на децата в риск от усложнено протичане. По отношение на първоначалното повлияване на пристъпната честота отчетохме статистически значима разлика при използването на ОХС ($t_{em}=2,4581>t_{кр}$) и LTG ($t_{em}=2,3333>t_{кр}$), което също трябва да се има предвид при проследяване на пациентите. СВЗ не е включен в статистическото изследване, тъй като е използван при много малко болни с атипична ВЕСТС, при които предимно не е отчетен ефект, а е наблюдавано дори влошаване при голяма част от децата.

4.2 Когнитивни функции при деца с роландова епилепсия

При деца с ВЕСТС са проведени редица изследвания по време на активната фаза на епилепсията с проследяване на резултатите в динамика, като фокус е поставен върху интелекта, специфичните когнитивни функции (вербални и невербални умения, памет, внимание), поведението и обучителните способности (Deltour et al., 2007, Fonseca et al., 2007, Galer et al., 2015, Kavros et al., 2008, Northcott et al., 2005). Описани са разнообразни когнитивни нарушения (зрително-моторна координация, езекутивни функции, паметови процеси, езикови функции), както и поведенчески отклонения, без да се посочва единен и характерен дефицит.

В проведеното от нас изследване на деца с роландова епилепсия, подобно на наблюденията на други автори (Galer et al., 2015, Northcott et al., 2005), са регистрирани паметови нарушения, засягащи както възможностите за непосредствено, така и за отсрочено припомняне. Не е установена статистически значима разлика между средните стойности на фиксация ($t_{em}=0,62<t_{кр}$) и репродукция ($t_{em}=0,04<t_{кр}$) при децата с типично и с атипично протичане на епилепсията. При 28,5% от децата с атипична ВЕСТС, обаче, нарушението на фиксацията е умерено, докато паметов дефицит в такава степен не е регистриран при пациентите с типична роландова епилепсия. Статистически значима разлика не отчетохме и между групите на децата с типично и атипично протичане и здравите контроли по отношение на средните стойности на фиксация и репродукция ($t_{em}<t_{кр}$). Това може да се обясни с големите стойности на дисперсията и не противоречи на получените резултати за по-голям процент деца с паметов дефицит в групата на пациентите с типична и атипична ВЕСТС.

Всички изследвани от нас пациенти са с общо интелектуално функциониране в рамките на нормата за възрастта. Пациентите с типична ($t_{em}=2,62>t_{кр}$) и атипична ($t_{em}=2,65>t_{кр}$) роландова епилепсия, обаче, имат по-ниски стойности на IQ в сравнение със

здравите контроли, като тази разлика е статистически значима. Въпреки че няма статистически значима разлика между средните стойности на IQ на пациентите с типична и атипична ВЕСТS ($t_{em}=1,45 < t_{кр}$), много повече деца с атипично протичане (почти 2/3 от децата) имат граничен интелект и нисък IQ вариант на нормата. Резултатите са сходни с тези на други автори, които отчитат IQ в границите на нормата (Fonseca et al., 2007, Northcott et al., 2005, Stephani et al., 2006), но в някои случаи по-нисък от този на здрави контроли (Baglietto et al., 2001, Wolff et al., 2005).

В проведеното от нас изследване е установен дефицит на вниманието, особено в случаите на атипично протичане с изява на ESES (7 от 10 случая). В литературата са описани поведенчески отклонения като хиперактивност, дефицит на внимание-то, агресивност, опозиционно поведение и отклонения в социалните взаимоотношения (Kavros et al., 2008) при децата с роландова епилепсия. Някои автори откриват значими нарушения в отделни аспекти на вниманието (импулсивност, фокусирано внимание, селективно внимание, разпределено внимание), докато според други няма статистически значими разлики между ВЕСТS и здрави деца (Cerminara et al., 2010).

Противоречиви са резултатите относно факторите, които повлияват когнитивните функции (възраст на начало на пристъпите, честота, тежест и вид на пристъпите, продължителност на активния период на епилепсията, прилагано антиепилептично лечение, честота и топографско разпространение на епилептичните разряди в ЕЕГ, наличие на атипични гърчови и ЕЕГ характеристики) (Miziara et al., 2012).

Получените от нас резултати показват, че ранното начало на епилептичните пристъпи оказва влияние върху стойностите на IQ ($p=0,041$), но не и върху резултатите от тестовете за внимание ($p=0,243$), краткосрочна ($p=0,288$) и дългосрочна вербална памет ($p=0,123$). Възрастта на изява на пристъпите е отчетена от редица автори като фактор, оказващ влияние върху когнитивните функции (Deltour et al., 2007, Fonseca et al., 2007, Ma et al., 2015, Piccinelli et al., 2008, Stefani et al., 2006). Други автори не посочват такава зависимост, както и корелация с продължителността на активната епилепсия (Tedruss et al., 2010). Все пак, обаче, по-кратката продължителност на епилепсията е свързана с по-добро представяне на тестовете за четене и спелуване (Deltour et al., 2007, Monjauze et al., 2005).

В настоящото проучване не е открита връзка между честотата на епилептичните пристъпи, от една страна, и стойностите на IQ ($p=0,221$) и резултатите на тестовете за внимание ($p=0,305$) и

паметови възможности ($p=0,271$), от друга. И според други автори факторът честота на пристъпите не е определящ за резултатите от различни психологични тестове (Fonseca et al., 2007, Goldberg-Stern et al., 2010).

В нашето изследване е установена статистически значима зависимост между стойностите на IQ ($p=0,022$) и резултатите от теста за внимание ($p=0,007$), от една страна, и наличието на ESES, от друга. Това наблюдение е в подкрепа на изтъкваната от някои автори основна роля за когнитивните нарушения, вкл. езиков дефицит, на честотата на епилептиформените ЕЕГ разряди (Deltour et al., 2007, Northcott et al., 2005, Piccinelli et al., 2008).

4.3 Електричен статус по време на бавновълновия сън

В настоящото изследване са анализирани особеностите в клиничното протичане и терапевтичните подходи при пациенти с идиопатичен електричен статус при роландова епилепсия и симптоматичен ESES. В идиопатичната група са включени само пациенти с роландова епилепсия, въпреки че подобни случаи с атипичен ход са описани в литературата (Fejerman et al., 2007), а усложнено протичане е наблюдавано и при три от изследваните деца със синдром на Panayiotopoulos. Симптоматичните случаи са около 30% от изследваните пациенти. Такива случаи на епилепсия с ESES, дължаща се на пре- или перинатални увреждания, кортикални малформации, съдови или възпалителни заболявания, са добре известни и описани в литературата (Brazzo et al., 2012, Djabraian et al., 1999, Guzzetta et al., 2005, Kramer et al., 2009, Loddenkemper et al., 2011, Veggiotti et al., 1999).

Получените от нас резултати за епидемиологичните характеристики и клиничното протичане на епилепсията при идиопатичните случаи, потвърждават основните особености в хода на идиопатичния ESES (Fejerman et al., 2007, Loddenkemper et al., 2011, Seegmuller et al., 2012):

- 1) Средната възраст на регистриране на ESES е 7 г., а средният период между началото на епилептичните пристъпи и манифестацията на ESES е 2 г. Само при два наши случая ESES е регистриран към момента на изява на епилепсията.
- 2) Клиничният ход на ESES показва типично двуфазово протичане (Brazzo et al., 2012) - регистрирането на ESES е съпроводено от значително зачестяване на съществуващите до този момент пристъпи при 2/3 от нашите пациенти, от появата на нов тип пристъпи (атипични абсанси, атонични, миоклонични и миоклонично-астатични пристъпи) при 37% от децата и от когнитивен регрес или поведенчески промени при половината

болни. Острата фаза е последвана от фаза на ремисия, характеризираща се с клинично подобрене с ремисия на пристъпите при всички дълго проследявани пациенти. Същата тенденция към нормализация е в сила и за ЕЕГ, а описаните продължително проследявани пациенти с ESES са на възраст, при която се очаква ремисия на електричния статус.

- 3) Наблюдавахме двигателен дефицит при около 23% от идиопатичните случаи, предимно под формата на атаксия или идиопатична пареза. Такива случаи отчетохме и при симптоматичната група, въпреки че при тези деца неврологичната оценка е много по-трудна, предвид предшестващия двигателен дефицит. Подобни са и наблюденията на други автори, според които персистирането на епилептиформената активност в ЕЕГ може да доведе до изявата на атаксия, диспраксия, дистония или фокален моторен дефицит (Kramer et al., 2009, Loddenkemper et al., 2011, Veggiotti et al., 1999).
- 4) Наблюдаваният невро-когнитивен дефицит при изследваните от нас деца включва широк кръг от когнитивни и/или поведенчески проблеми - хиперактивност и дефицит на вниманието, агресивно или импулсивно поведение, речеви дефицит, нарушение на паметта, водещи до обучителни затруднения, емоционална лабилност и нарушение във възможностите за социално общуване.

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

Повечето от нашите пациенти с идиопатичен ESES имат същите първоначални пристъпи като децата с типична роландова епилепсия (Fejerman et al., 2007). При сравняване, обаче, на клиничния ход на епилепсията с този на типичната ВЕСТС, са установени следните особености: 1) пристъпите започват на много по-ранна средна възраст (5 г.) отколкото при типичните роландови случаи (7 г.), половината от пациентите са на възраст до 5 г. към момента на регистриране на първите епилептични пристъпи, за разлика от типичните ВЕСТС случаи, от които само 1/4 са с толкова ранни пристъпи; 2) първоначалните фокални и (В)ГТКП са повече от 6 при 84% от пациентите и многобройни - при 55% от тях, докато при типичната роландова епилепсия 32% от децата имат над 6

пристъпа и само 11% са с многобройни пристъпи; 3) атипични белези се наблюдават по-често - постиктална пареза на Todd е регистрирана при 35% от случаите в сравнение със само 10% от тези с типична ВЕСТС, а дневни пристъпи са описани при 45% от децата с атипична ВЕСТС в сравнение с 34% от децата с типична роландова епилепсия. Ранната възраст на начало на епилептичните пристъпи ($p=0,0002$), наличието на многобройни пристъпи ($p=0,0000$) и на пристъпи с постиктална пареза ($p=0,0000$) са рискови фактори за атипична еволюция с изявата на ESES като нашите данни потвърждават наблюденията на други автори (Fejerman et al., 2009, Saltik et al., 2005).

Въпреки че при 1/3 от идиопатичните случаи е постигнат добър контрол с пълна ремисия на ESES, при останалите 2/3 от нашите пациенти е налице значителна терапевтична резистентност, наблюдавана също от редица автори (Inutsuka et al., 2006, Kramer et al., 2009, Liukkonen et al., 2010, Van Bogaert et al., 2006, Veggiotti et al., 1999, Wang et al., 2008).

Независимо че още няма големи проспективни проучвания, проведеното от нас изследване потвърждава наблюденията на други автори за благоприятния ефект на CS (Buzatu et al., 2009, Kramer et al., 2009, Loddenkemper et al., 2011, Okuyaz et al., 2005, Sinclair et al., 2005, Veggiotti et al., 2012). С прилагането на CS е постигната първоначална ремисия на ESES при 81% от нашите пациентите (17/21). Ефектът обаче е преходен за 76% от тях (13/17) като рецидив на ESES е отчетен 2 до 10 мес. след първоначалната ремисия. Подобни са и резултатите по отношение на ефекта върху пристъпите - първоначално при 91% от децата (19/21) е постигната ремисия, но ефектът е преходен с рецидив след няколко месеца при 73% от тях (14/19). Получените резултати, отнасящи се до краткосрочната ефективност на CS, показват по-голяма ефективност на медикамента спрямо резултатите на Kramer и съавт., но подобно на тях, също отчетохме висока честота на рецидивите. Този факт се определя от Kramer като фактор против необходимостта от дългосрочна терапия (Kramer et al., 2009). За разлика от тези резултати, в друго изследване на 44 пациенти, лекувани със стероиди за 21 месеца, е наблюдавано подобрене при 77% от пациентите, с нормализация на ЕЕГ при 50% от тях, като дългосрочни положителни резултати са отчетени при по-голям процент от децата (45%) (Buzatu et al., 2009). Подобно на резултатите на тези автори, в проведеното от нас изследване е отчетен добър ефект и при двете деца, лекувани продължително (6-12 мес.) с кортикостероиди. И при двамата пациенти е отчетена трайна за периода на наблюдение ремисия на ESES и въпреки че в края на курса, при ниски дози на медикамента, е регистриран

рецидив на пристъпите, и в двата случая пристъпите са с много по-ниска честота от първоначалната.

В проведеното от нас изследване кортикостероидите са въведени "самостоятелно" (първа група) или паралелно с друг АЕМ (втора група). Отчетени са подобни резултати при първоначалното повлияване на пристъпната честота (при 91% (19/21) от случаите от първата група и при 92% (24/26) - от втората група), но по-добра първоначална ефективност върху ЕЕГ при самостоятелно въвеждане на CS (при 81% (17/21) от децата от първата група в сравнение с 65% (17/26) от втората група, като тази разлика не е статистически значима - $t_{\text{ем}}=1,1784 < t_{\text{кр}}=2,0141$). Приблизително еднакъв е процентът на пациентите с постигната трайна ремисия на пристъпите в двете групи (26% (5/19) от случаите от първата група и 29% (7/24) - от втората група), но по-голям процент трайна ремисия на ESES е постигнат при "комбинирано въвеждане на кортикостероиди с друг АЕМ" (при 47% (8/17) от случаите от втората група в сравнение с 24% (4/17) от децата от първата група). Този факт, обаче, не може самостоятелно да оправдае едновременното въвеждане на няколко АЕМ и винаги подходът трябва да е индивидуален като се взема предвид по-голямата вероятност за изява на странични реакции в тези случаи.

В проведеното изследване е отчетен добър ефект при използването на LEV, ESM, CZP и STM, подобно на предходни проучвания (Fejerman et al., 2012, Gross Selbeck et al., 1995, Inutsuka et al., 2006, Loddenkemper et al., 2012, Ribacoba et al., 1997, Veggiotti et al., 2012, Wang et al., 2008, Yasuhara et al., 1991).

От новите антиепилептични лекарства най-добри са резултатите, постигнати с LEV (Aeby et al., 2005, Atkins et al., 2011, Capovilla et al., 2004, Chhun et al., 2011). Резултатите от настоящото изследване по отношение на първоначалното повлияване на ESES са подобни на тези на Aeby и съвт. (Aeby et al., 2005) - при половината от нашите пациенти е постигната първоначална ремисия на ESES, но само при 30% от наблюдаваните случаи е отчетен рецидив. Wang и съвт. наблюдават клинично подобрене при 5 от 6 пациенти с ESES, лекувани с LEV (Wang et al., 2008). Въпреки това след 4 - 5 мес. те наблюдават нов рецидив с когнитивен регрес и поява на атипични абсанси при 1/3 от децата. Според авторите, въпреки че LEV е ефективен, трябва да се има предвид и вероятността за изявата на някои странични реакции, особено тези, засягащи поведението и емоциите, по-често наблюдавани при деца с предшествващи невропсихиатрични проблеми. Поведенчески проблеми с или без дефицит на вниманието, следствие на терапия с LEV, са наблюдавани при няколко наши пациенти като само при едно дете са довели до спиране на лечението.

В настоящото изследване, подобно на други автори (Fejerman et al., 2012, Gross Selbeck et al., 1995, Wirrell et al., 2006), също са отчетени добри резултати при използване на STM - първоначална ремисия на ESES при половината пациенти, която, обаче, е била преходна в почти всички случаи. STM за пръв път е използван при 5 г. дете с ESES като след един месец лечение авторите отчитат пълно нормализиране на ЕЕГ и значително подобрене в поведението (Wirrell et al., 2006). Поради това те препоръчват STM преди въвеждане на кортикостероиди. Fejerman и съавт. отчитат по-добри резултати - подобрене при 19 от 28 деца със симптоматична и при 21 от 25 деца с идиопатична епилепсия (Fejerman et al., 2012). Според Gross-Selbeck комбинацията от STM и CLB е ефективна (Gross Selbeck et al., 1995).

Бензодиазепините също трябва да се имат предвид при лечението на ESES (De Negri et al., 1995, Inutsuka et al., 2006, Kawakami et al., 2007, Kramer et al., 2009, Loddenkemper et al., 2011, Pacheva et al., 2006., Van Bogaert et al., 2006., Veggiotti et al., 2012, Yan Liu et al., 2000). Подобно на други наблюдения (Yasuhara et al., 1991), в настоящото изследване е отчетен позитивен ефект върху ESES при почти 2/3 от лекуваните с CZP пациенти, въпреки че при 45% от първоначално повлиялите се ефектът е преходен. За разлика от предишни наблюдения за добрия отговор при използването на CLB (Gross Selbeck et al., 1995, Kramer et al., 2009, Veggiotti et al., 1999), в настоящото изследване е отчетена само преходна ремисия при 2 случая. Броят на пациентите, при които е използван медикаментът, обаче, е твърде малък, за да могат да се направят сигурни заключения.

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

Въпреки че има единични съобщения за добър отговор при използването на фенитоин и за липсата на агравация при използването

на CBZ (Gross Selbeck et al., 1995, Loddenkemper et al., 2011), е прието, че тези медикаменти не бива да се използват в случаите на усложнено протичане с ESES (Fejerman et al., 2009, Veggiotti et al., 1999). При използването на LTG също е възможно влошаване с агравация на пристъпите и ЕЕГ (Fejerman et al., 2009). Получените при настоящото изследване резултати подкрепят тези наблюдения.

Разочароващи са резултатите, които отчетохме при медикаментозното лечение в симптоматичната група с ESES. Трайна ремисия наблюдавахме само при един пациент след въвеждане на LEV и кортикостероиди. В настоящото изследване ефектът върху ESES е основно бързопреходен и е отчетен при лечение с LEV, ESM, CZP и CS. Добрите резултати на епилептичната хирургия при трима наши пациенти подкрепят ролята ѝ при лечението на определени симптоматични случаи с добре дефинирани лезии (Peltola et al., 2011).

Етиологията оказва голямо влияние върху терапевтичните резултати и изхода от заболяването. При сравняване на ефекта от лечението на различни АЕМ върху ЕЕГ находката не отчетохме статистически значима разлика по отношение на първоначалното повлияване на ESES. При нито един пациент от симптоматичната група, обаче, не е постигната трайна ремисия с използването на LEV, CZP, CS, STM и ESM като разликата в дългосрочната ефективност достига статистическа значимост само при използване на LEV ($t_{em}=2,7596 > t_{кр}$). При сравняване на ефектите от АЕМ върху пристъпната честота, не отчетохме статистическа разлика по отношение на първоначалните ефекти, но при значително по-малък процент от симптоматичните ни случаи се наблюдава трайна ремисия на пристъпите при използването на LEV (13% спрямо 40% трайна ремисия при идиопатичните случаи), ESM (0% спрямо 45% трайна ремисия при идиопатичните случаи) и CS (8% спрямо 24% трайна ремисия при идиопатичните случаи), независимо че тази разлика не е статистически значима. В края на настоящото изследване само 25% (5/20) от симптоматичните случаи са без пристъпи и само едно дете е с нормална ЕЕГ след хирургично лечение. Почти всички пациенти са с персистиращ или рецидивиращ ход на SESES (19/20) в сравнение със само 67% (30/45) от идиопатичните случаи.

4.4 Синдром на Panayiotopoulos

Синдромът на Panayiotopoulos е вторият по честота епилептичен синдром от групата на идиопатичните фокални епилепсии. Той се отличава с характерни епидемиологични особености и клинична манифестация, които са описани в литературата (Caraballo et al., 2007, Ferrie et al., 1997, Kivity et al., 2000, Lada et al., 2003,

Panayiotopoulos et al, 2002, Specchio et al., 2010) и се потвърждават от проведеното от нас изследване:

- 1) Средната възраст на начало на епилептичните пристъпи е 4 г., значително по-ранна в сравнение с роландовата епилепсия (7 г.). В настоящото изследване преобладава засягането на женския пол (65% от изследваните деца) за разлика от роландовата епилепсия, факт, отчетен и от други автори (Lada et al., 2003, Specchio et al., 2010).
- 2) Пристъпите настъпват по-често по време на сън - при около 2/3 от изследваните пациенти. При голяма част от болните (50% от изследваните деца) са налице пристъпи с продължителност над 5 min, като при 23% от тях пристъпите са с характеристиката на епилептичен статус с продължителност над 30 min. Подобни са резултатите на Caraballo и съавт., които описват преобладаващи нощни пристъпи и парциален епилептичен статус при 1/3 от пациентите си (Caraballo et al., 2007). Въпреки голямата продължителност на пристъпите, при всички пациенти се отчита напълно възстановяване без остатъчен дефицит, вкл. и при проследените случаи. Това прави синдромът уникален с голямата честота на епилептичните статуси, които не са съпроводени с развитието на неврологичен дефицит (Ferrie et al., 2007, Lada et al., 2003). В настоящото изследване е установено, че наличието на продължителни пристъпи не е свързано с риск от по-голям брой пристъпи ($p=0,7233>\alpha$), което потвърждава наблюденията на Specchio и съавт. (Specchio et al., 2010).
- 3) Автономната симптоматика е най-честата иктална изява. Водещ симптом в клиничното протичане при изследваните деца е гаденето, съпроводено или не с повръщане (при 95% от изследваните деца). Другите автономни симптоми като бледост, световъртеж, коремна болка, изпускане на тазови резервоари, слюноотделяне и др. също са налице, но с много по-малка честота. Слюноотделянето и говорните нарушения са редки симптоми и показват припокриване с роландовите пристъпи. Изявата на зрителна симптоматика не е отчетена в първоначалните описания на синдрома (Panayiotopoulos et al., 1989), но в следствие е наблюдавана от редица автори (Ferrie et al., 1997, Kivity et al., 2000, Lada et al., 2003). Зрителна симптоматика е отчетена при 10% от нашите пациенти като някои автори поставят пациентите с подобна симптоматика в група с припокриваща се клинична картина между синдрома на Panayiotopoulos и синдрома на Gastaut (Ferrie et al., 1997, Kivity et al., 2000). Епилептичният нистагъм е рядка иктална изява (Lada et al., 2003), отчетена при двама от нашите пациенти.

От неавтономните симптоми най-честа е девиацията на погледа с или без девиация на главата (при 50% от наблюдаваните случаи), факт отчетен и от други автори (Caraballo et al., 2007, Lada et al., 2003).

- 4) Прогнозата по отношение на хода на епилепсията е добра, най-голям процент от нашите болни (65% от изследваните деца) имат между 2 и 6 пристъпа, 7,5% са само с един пристъп. Трябва да се има предвид обаче, че една част (17,5%) от децата могат да имат многократни пристъпи или ходът на епилепсията да се усложни с изявата на ESES, когнитивен регрес и/или изява на атипични абсанси, миоклонични и атонични пристъпи (Caraballo et al., 2007, Saitoh et al., 2006). Такъв атипичен ход е наблюдаван при трима от изследваните пациенти като изявата на ESES е съпроводена с поведенчески проблеми и в трите случая. В изследване на Caraballo и съавт. атипична еволюция е описана при 5 деца (Caraballo et al., 2007).

Въпреки че ЕЕГ е основната диагностична процедура, трябва да се има предвид, че синдромът на Panayiotopoulos не е еквивалентен на "окципитална епилепсия" (Lada et al., 2003). В оригиналното изследване на Panayiotopoulos окципитални острия са описани при 57% от изследваните пациенти, а при другите са регистрирани екстраокципитални острия, генерализирана пароксизмална активност или нормална ЕЕГ (Panayiotopoulos et al., 1989). В проведеното изследване ЕЕГ показва голямо разнообразие по отношение на локализацията на епилептиформената активност (Ferrie et al., 1997) - при 57,5% от изследваните пациенти първоначално е регистрирана окципитална епилептиформена активност, самостоятелно или в комбинация с острия в други области, при 30% - са регистрирани екстраокципитални разряди, при едно дете - ГПА, четири деца са с нормална ЕЕГ. При провеждане на статистически анализ установихме, че клиничното протичане на епилепсията (брой пристъпи, денонощно разпределение на пристъпите и продължителност на пристъпите) и семиологията на пристъпите (наличие на гадене, повръщане и девиация на очите/главата) са подобни, независимо от разположението на епилептиформените разряди в ЕЕГ ($p > \alpha$).

Според литературните данни повечето от пациентите нямат нужда от АЕМ (Kivity et al., 2000, Lada et al., 2003, Panayiotopoulos et al., 2002), а лечение се препоръчва при случаите с повече пристъпи или когато пристъпите нарушават качеството на живот на пациента. До настоящия момент няма доказателства за оптимално антиепилептично лечение, въпреки че основно се препоръчват CBZ или VPA (Ferrie et al., 1997, Lada et al., 2003). В настоящото

изследване основно е използван VPA, с който е постигната трайна ремисия на пристъпите при над 50% от пациентите. Подобни са резултатите на Specchio и съавт. като основният използван от тях медикамент също е VPA (Specchio et al., 2010). Проведеното изследване показва, че наличието на голям брой пристъпи (над 6), на дневни пристъпи и на продължителни пристъпи не оказва влияние върху терапевтичния ефект ($p > \alpha$).

Роландовата епилепсия и синдромът на Panayiotopoulos имат много общи черти:

- 1) Пиковата възраст на роландовите пристъпи съвпада с пиковата възраст на С-Т острия (7-9 г.) така, както и пиковата възраст на синдрома на Panayiotopoulos съвпада с пиковата възраст на окципиталните острия (4-5 г.) (Caraballo et al., 2007).
- 2) Част от типичните за роландовата епилепсия иктални симптоми - слюноотделяне, дизартрия, се наблюдават и при синдрома на Panayiotopoulos (при 17% от нашите пациенти).
- 3) При част от пациентите ни със синдром на Panayiotopoulos се описва С-Т епилептиформна активност, при едно дете в следствие се изявяват и роландови пристъпи (2,5%). Тези наблюдения подкрепят резултатите на други автори (Caraballo et al., 2007, Ferrie et al., 1997, Kivity et al., 2000). Caraballo описва роландови пристъпи при 4,1% от наблюдаваните деца със синдром на Panayiotopoulos, а Ferrie и съавт. наблюдават такива пристъпи при 3,5% от своите пациенти.
- 4) Според редица автори синдромът на Panayiotopoulos е генетично детерминиран, подобно на роландовата епилепсия (Ferie et al., 1997, Lada et al., 2003, Specchio et al., 2010, Taylor et al., 2008). В литературата се описва фамилна обремененост с епилепсия при 7-30% от пациентите (при 12,5% от децата в настоящото изследване) и висока честота на фебрилните гърчове - между 4-17% (Specchio et al., 2010). Честотата на фебрилните гърчове е ниска в настоящото изследване (5%), подобно на резултатите на Lada и съавт. (4,4%) (Lada et al., 2003).

4.5 Синдром на Gastaut

Синдромът на Gastaut е най-рядко срещаният епилептичен синдром от групата на идиопатичните фокални епилепсии, като според Panayiotopoulos и съавт. той е около пет пъти по-рядък от синдрома на Panayiotopoulos (Panayiotopoulos et al., 2010). В настоящото изследване обаче синдромът се среща по-често, като съотношението между децата със синдром на Panayiotopoulos и синдром на Gastaut е 3:1.

Синдромът на Gastaut, според литературните данни и според резултатите от нашето изследване, се отличава с характерно клинично протичане (Caraballo et al., 2008, Kivity et al., 2000, Panayiotopoulos et al., 1999), което се различава в значителна степен от това при синдрома на Panayiotopoulos:

- 1) Пристъпите започват по-късно (средната възраст на начало на пристъпите при нашите пациенти е 8 г. 9 мес.), въпреки че в настоящото изследване двама от пациентите са на възраст 3 г. 6 мес. и 4 г. 6 мес., наблюдение, описано и от други автори (Kivity et al., 2000), но в противоречие с изследването на Panayiotopoulos, според което зрителна симптоматика рядко се изявява преди 8 год. възраст. Всички пациенти от проведеното изследване имат дневни пристъпи, макар че при около половината от тях се отчитат и нощни. Преобладават пациентите с над 6 пристъпа (62%), като при 1/2 от тях пристъпите са многобройни.
- 2) Пристъпите протичат с водеща възбудна (при 84% от изследваните деца) или отпадна (при 54%) зрителна симптоматика. От моторните симптоми основен е отклонението на погледа, съчетано (31%) или не с отклонение на главата (46%). Постикталното главоболие е често - при 60% от изследваните деца, което е повече отколкото отчетеното в изследване на Caraballo и съавт. (48%) (Caraballo et al., 2008).
- 3) Основната находка в ЕЕГ е окципиталната епилептиформена активност като в проведеното изследване тя е регистрирана при 2/3 от децата към момента на пос-тавяне на диагнозата, а при останалите 5 - и в динамика при проследяване.

Описаните от нас два редки случая на ИФФЕ илюстрират трудната диференциална диагноза със синдром на Gastaut. И двата синдрома имат подобно клинично протичане с пристъпи най-често с елементарни зрителни феномени, отпадна зрителна симптоматика и отклонение на погледа/главата с възможна мигренозна симптоматика. Наличието на провокиращ светлинен стимул от околната среда е ключово за поставянето на диагнозата при ИФФЕ, но не винаги доказването му е лесно, особено при малките пациенти. Интерикталната ЕЕГ е с окципитална епилептиформена активност или генерализирани разряди, а наличието на окципитален фотопароксизмален отговор или генерализирани разряди при интермитентна фотостимулация потвърждават диагнозата при този рядък епилептичен синдром от групата на рефлексните епилепсии.

При синдрома на Gastaut, за разлика от синдрома на Panayiotopoulos, обикновено е необходимо терапевтично лечение (с VPA, CBZ, ОХС) поради честите пристъпи (Caraballo et al., 2008,

Caraballo et al., 2009, Fejerman et al., 2007, Panayiotopoulos et al., 1999). В настоящото изследване основният използван медикамент е ВРА, с който е постигнат първоначален ефект върху пристъпната честота при около 2/3 от болните с последващ рецидив при около 1/2 от тях. Въпреки обикновено добрия контрол на пристъпите (Fejerman et al., 2007), Panayiotopoulos препоръчва бавно спиране на медикаментите при пациентите в ремисия, поради високия риск от рецидив.

Подобно на други автори (Caraballo et al., 2008), в нашето проучване също е проследен случай на пациент със синдром на Gastaut, при който се описват пристъпи с характеристиката на роландови в по-ранна възраст. От децата със синдром на Panayiotopoulos са проследени двама пациенти с първоначални автономни пристъпи, с последваща изява на пристъпи с водеща зрителна симптоматика и на фокални моторни пристъпи в първия случай, и на такива с роландова семиология във втория. И при двете деца в ЕЕГ са регистрирани роландови пароксизми. При 5 от пациентите ни със синдром на Gastaut се описват пристъпи с иктално повръщане, а при 4 от децата със синдром на Panayiotopoulos се отчита иктална зрителна симптоматика. При един от пациентите ни с ИФОЕ след безпристъпен период от 3 год. са регистрирани типични роландови пароксизми, без клинична изява на роландови пристъпи до настоящия момент. Тези наблюдения се потвърждават и от други автори (Kivity et al., 2000, Lada et al., 2003) и са в съгласие с концепцията за BCSSS (Caraballo et al., 2011, Panayiotopoulos et al., 2010).

При две от нашите деца с роландова епилепсия са регистрирани типични абсанси, с последваща изява на роландови пристъпи. При два случая на деца със синдром на Gastaut успоредно са наблюдавани типични окципитални, фокални пристъпи и пристъпи с характеристиката на абсанси, съпроводени с генерализирана пароксизмална активност в ЕЕГ. Подобни случаи са описани в литературата (Taylor et al., 2008, Verotti et al., 2010) и показват връзката на идиопатичните фокални с идиопатичните генерализирани епилепсии.

ИЗВОДИ

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

- 1) Типичната ВЕСТС се характеризира с благоприятно протичане, с редки, предимно нощни пристъпи и с характерна ЕЕГ находка. Случаите с атипичен ход се отличават с: по-ранна възраст на начало на епилепсията; чести пристъпи; по-чести пристъпи в будно състояние и такива с постиктална пареза; развитие на временен или траен когнитивен дефицит при много пациенти. Ранната възраст на начало на пристъпите (под 5 г.), наличието на многобройни пристъпи, на пристъпи в будно състояние и на постиктална пареза са рискови фактори за атипична еволюция.
- 2) Случаите на типична ВЕСТС показват добър отговор към първия използван антиепилептичен медикамент като средства на първи избор най-често са VPA, CBZ или OXC. VPA превъзхожда CBZ както по първоначалната, така и по-дългосрочната си ефективност. Ранната възраст на начало на епилептичните пристъпи, наличието на голям брой пристъпи, вкл. и на многобройни пристъпи, и на пристъпи в будно състояние са рискови фактори за терапевтична резистентност.
- 3) Добър терапевтичен ефект при децата с атипична ВЕСТС се отчита при приложение на бензодиазепини, ESM, LEV, а използването на CBZ, OXC или LTG е свързано със значителен риск от влошаване. Най-добър терапевтичен ефект имат кортикостероидите. Липсата на първоначално повлияване на пристъпната честота при използване на OXC, LTG или CBZ, както и липсата на трайна ремисия при лечение с VPA, LEV, OXC, CZP и LTG могат да се използват като фактори за подбор на пациенти с по-голям риск за атипичен ход на епилептичния синдром.
- 4) Децата с ВЕСТС имат интелектуално функциониране в рамките на нормата за съответната възраст, макар и с по-ниски резултати на IQ спрямо здрави контроли. Налице са паметови нарушения и дефицит на вниманието, особено в случаите на атипично протичане на епилепсията с изява на ESES. Налице е връзка между по-ниските стойности на IQ, от една страна, и по-ранната възраст на начало на пристъпите и наличието на ESES, от друга. Не се регистрира зависимост на когнитивния дефицит от честотата на пристъпите.

- 5) Епилепсиите с ESES се характеризират с типично двуфазно протичане с период на влошаване с чести пристъпи, възможен двигателен и когнитивен дефицит и период на ремисия, който при всички болни с идиопатична епилепсия се характеризира с трайна ремисия на пристъпите и с тенденция за нормализация на ЕЕГ, независимо от хода на епилепсията. Ранната възраст на начало на епилептичните пристъпи, наличието на многобройни пристъпи и на пристъпи с постиктална пареза са рискови фактори за усложнено протичане с изява на ESES при пациентите с роландова епилепсия.
- 6) Идиопатичният ESES се отличава със значителна терапевтична резистентност, като най-добри резултати са постигнати с използването на CS, ESM, LEV. Етиологията оказва голямо влияние върху терапевтичните резултати и хода на епилепсията. Симптоматичните случаи се повлияват по-трудно от идиопатичните, а трайна ремисия на пристъпите и ESES се постига рядко. Епилептичната хирургия има своето място при определени симптоматични случаи с добре дефинирани лезии.
- 7) Синдромът на Panayiotopoulos се отличава с характерно протичане с редки, предимно нощни и с голяма продължителност пристъпи, както и с типична клинична картина с водеща автономна симптоматика. Клиничното протичане на епилепсията и семиологията на пристъпите са подобни, независимо от разположението на епилептиформените разряди в ЕЕГ. Пристъпите се отличават с добро терапевтично повлияване, като броят на пристъпите, тяхната продължителност и денонощно разпределение не оказват влияние върху терапевтичния отговор.
- 8) Синдромът на Gastaut е най-рядко срещаната идиопатична фокална епилепсия. Синдромът се характеризира с типично клинично протичане с кратки, дневни и често многобройни пристъпи. Като медикаменти на първи избор най-често се използват VPA, CBZ, а лечението обикновено е продължително поради високия риск от рецидиви.
- 9) Наличието на припокриващи се белези в клиничната картина на пристъпите и ЕЕГ находката, както и регистрирането на два вида идиопатична фокална епилепсия при един пациент е в съгласие с концепцията за BCSSS.

ПРИНОСИ

- 1) За първи път в България е проведено комплексно изследване на пациенти с идиопатична фокална епилепсия.
- 2) Описана е рядка мутация с.1174G>A (p.R333Q) в KCNQ2 гена при пациент с роландова епилепсия, което показва ролята на генетичния фактор в етиологията на роландовата епилепсия.
- 3) Определени са факторите в клиничното протичане при пациенти с роландова епилепсия, показващи по-висок риск за атипична еволюция (ранна възраст на начало на пристъпите под 5 години, наличие на многобройни пристъпи, на пристъпи в будно състояние и на постиктална пареза).
- 4) Анализирани са ефектите на медикаментите при лечение на деца с типична и атипична роландова епилепсия и са определени медикаментите с най-висока ефективност. Определени са факторите, показващи по-голям риск за развитие на терапевтична резистентност при деца с роландова епилепсия (ранна възраст на начало на епилептичните пристъпи, наличие на многобройни пристъпи и на пристъпи в будно състояние). Посочени са фактори при проследяване на медикаментозното лечение, позволяващи подбор на пациенти с по-голям риск за атипичен ход на епилепсията.
- 5) За пръв път в България са изследвани IQ и някои когнитивни функции при деца с типична и атипична роландова епилепсия и са посочени рисковите фактори за възникване на когнитивен дефицит - ранна възраст на начало на пристъпите и наличие на ESES.
- 6) За пръв път в България е проведено комплексно изследване на пациенти с ESES. Анализирани са ходът на епилепсията и резултатите от медикаментозното лечение като са посочени медикаментите с най-висока ефективност. Определени са факторите в клиничното протичане, показващи по-голям риск за атипична еволюция с изява на ESES при пациентите с роландова епилепсия.
- 7) За пръв път е осъществено комплексно изследване на пациенти със синдром на Panayiotopoulos и синдром на Gastaut. Определена е ефективността на медикаментите при лечение на двата епилептични синдрома.
- 8) Описани са случаи на пациенти с припокриващи се белези в клиничната картина и ЕЕГ находката, случаи с изява на два вида идиопатична фокална епилепсия при един и същ пациент, както и случаи с изява на идиопатична фокална епилепсия и идиопатична генерализирана епилепсия при един пациент, което подкрепя концепцията за BCSSS и показва връзката на идиопатичната фокална епилепсия и идиопатичната генерализирана епилепсия.

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации в списания

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

НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ

Орални презентации

1. Aleksandrova, I., V. Bojinova, P. Dimova. Electrical status epilepticus in sleep (ESES): etiology, clinical picture and course. EPNS congress, 24-28 September 2013, Brussel, Belgium.
2. Dimova, P., I. Aleksandrova, V. Bojinova. Treatment of electrical status epilepticus in sleep (ESES): efficacy and unsolved questions. EPNS congress, 24-28 September 2013, Brussel, Belgium.
3. Александрова, И., П. Димова, В. Божинова. Роландова епилепсия - клинични характеристики, терапия, прогноза. Шестгодишен опит на една университетска клиника. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието с международно участие, 18-20.10.2012, София, "Парк Хотел Москва". Програма и резюмета, с.52.
4. Александрова, И., П. Димова, В. Божинова. Електричен статус по време на сън - етиология, протичане и медикаментозно повлияване. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието с международно участие, 18-20.10.2012, София, "Парк Хотел Москва". Програма и резюмета, с.53-54.

Постери

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

Участия в научни проекти, свързани с темата на дисертационния труд

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

SUMMARY

Idiopathic focal epilepsies (IFE) are the most common form of childhood epilepsy. They are characterized by a variable course and some of the cases show an atypical evolution that can lead to cognitive decline.

The aims of the study were to analyze the clinical course, the possibility of an atypical evolution and the risk factors for a complicated evolution and to summarize the therapeutic responses and determine the most effective drugs.

Materials and methods: We have studied 343 children with rolandic epilepsy (66 with an atypical evolution), 51 children with idiopathic ESES, 20 children with symptomatic ESES, 40 children with Panayiotopoulos syndrome and 13 - with Gastaut syndrome.

Results: Rolandic patients showed the typical for the disease clinical course: 56,3% had rare seizures (between 2 and 6 for the disease course), and 66,4% had only nocturnal seizures, permanent seizure remission was achieved in half of the patients with the first antiepileptic drug. The atypical rolandic cases showed more aggressive course: a higher percent of secondary generalized tonic-clonic seizures (82% vs. 69), earlier mean age of seizures' onset (5 vs. 7), a higher percent of cases with atypical clinical features (daytime seizures - 50% vs. 30%, postictal paresis - 33% vs. 10%), cognitive deficit or behavioral changes in 47%. The analysis of the clinical course of the rolandic patients showed that earlier age of seizure onset (below 5 years), the multiple and daytime seizures and the postictal paresis are risk factors for complicated course and atypical evolution.

Analysis of the treatment responses in typical rolandic epilepsy (TRE) showed that Valproate (VPA) exceeds Carbamazepine (CBZ) in terms of its initial and long lasting effects concerning seizure remission. In the cases of an atypical evolution the most promising were the results with corticosteroids (CS), Levetiracetam (LEV), Ethosuximide (ESM), Benzodiazepines, but in general a significant therapeutic resistance was presented. The lack of an initial seizure remission or reduction with Oxcarbazepine (OXC), Lamotrigine (LTG) and CBZ and the lack of permanent seizure remission with VPA, LEV, OXC, CZP и LTG should be considered as factors for a selection of patients with a risk for an atypical course.

The patients with rolandic epilepsy (n=32) had normal IQ but the results were lower than those of healthy controls. The statistical analysis found a correlation between the lower IQ scores and the earlier age of seizures' onset and the appearance of ESES. No connection between the cognitive deficit and the daytime distribution of seizures and the

number of the seizures was established. Patients with rolandic epilepsy showed memory problems and attention deficit that correlated with the presence of ESES.

The cases with ESES were characterized by a typical biphasic evolution and a significant therapeutic resistance. In the idiopathic cases the most promising were the results with CS, LEV, ESM. The symptomatic cases were more difficult to treat as seizures and ESES remission was rarely achieved.

Panayiotopoulos syndrome was characterized by a typical course - mostly nocturnal (in 67,5% of the cases) and rare (72,5% of the children had below 6 seizures for the entire disease course) seizures with leading autonomic symptoms. Occipital epileptiform activity was registered in only 57% of the patients at the time of the diagnosis. The clinical course and the seizures' semiology were similar despite the localization of the epileptiform activity. The analysis of the clinical course showed that the number, the daytime distribution and the duration of the seizures did not affect the treatment responses. Patients with Gastaut syndrome had mostly daytime and multiple seizures, VPA and CBZ were the drugs of choice but the treatment was long lasting because of the significant risk of seizures' relapse.

Conclusion: IFE are characterized by a favorable course but the possibility of an atypical evolution should be considered as those patients need close supervision with neuropsychological assessment and EEG monitoring and appropriate and prompt treatment.