



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
ДОКТОРСКЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ

НЕУРОФИЗИОЛОШКИ АСПЕКТ ПРВЕ КРИЗЕ СВЕСТИ

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: Проф. др Весна Иветић

Кандидат: др Станчетић Бачванин Љиљана

Нови Сад, 2015.године

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
НАЗИВ ФАКУЛТЕТА : Медицински

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА

Редни број: RBR	
Идентификациони број: IBR	
Тип документације: TD	Монографска документација
Тип записа: TZ	Текстуални штампани материјал
Врста рада: VR	Докторска дисертација
Име и презиме: AU	Љиљана Станчетић Бачванин
Ментор : MN	Проф.Др.Весна Иветић
Наслов рада: NR	Неурофизиолошки аспект прве кризе свести
Језик публикације: JP	српски
Језик извода: ЈИ	срп. / енгл
Земља публикавања: ZP	Република Србија
Уже географско подручје: UGP	Војводина
Година: GO	2015
Издавач: IZ	Ауторски репринт
Место и адреса: MA	Република Србија,Нови Сад , Ул. Хајдук Вељкова 3
Физички опис рада: FO	(9 поглавља /232 странице/ 18 слика/ 48 графикона/ 75 табела/ 220 референци/ 2
Научна област: NO	Медицинске науке
Научна дисциплина: ND	Неурофизиологија

Предметна одредница, кључне речи: РО	Кризе свести, Епилепсија, Електроенцефалографија, Неурофизиологија, Дијагноза
UDK	616.853-073:612.8
Ћuva se: ЋU	Библиотека Медицинског факултета, Хајдук Вељкова 3, Нови Сад
Важна напомена : VN	нема

Извод:
IZ

УВОД: Епилепсију карактерише појава рекурентних непровоцираних напада који су манифестација појачане активности појединих епилептички измењених неуронских група у мозгу. Електроенцефалографија (ЕЕГ), је једина метода која може открити присуство фокалних или генерализованих епилептиформних пражњења, и пружити податке који су неопходни за синдромску класификацију епилепсија.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ: Истраживање је обухватило 229 особа након првог епилептичког напада. Све особе су испитиване према дијагностичком протоколу који је обухватио анамнестичке и клиничке податке као и резултате допунских ЕЕГ и неурорадиолошких (СТ, MRI) испитивања. Патолошки ЕЕГ налаз је описан као епилептиформан или неепилептиформан, генерализованог, нелатерализованог или фокалног типа. Неурорадиолошки снимак је сматран патолошким уколико је откривена потенцијално епилептогена лезија. Класификација типа и етиологије првог епилептичког напада је извршена у односу на важеће критеријуме.

РЕЗУЛТАТИ: Нападе непознатог узрока је имало 51% особа, док је 49% особа имало симптоматске нападе. Најчешћи су били напади генерализованог типа (примарни или секундарни). Патолошки измењен ЕЕГ је регистрован код 76% особа, 47% је имало регистровану интерикталну епилептиформну активност (28% фокалну, 16% генерализовану), а

	<p>у 31% EEG регистрација је бележена спора интериктална активност. Након депривације спавања, епилептиформна активност која је регистрована на EEG-у код 60% особа, била је најчешће фокалног типа (37%). Фактори који су дали статистички значајан допринос појави интерикталне епилептиформне активности су били старост ($p = 0,000$; OR 1,036; 95%CI 1,021-1,051) и тип првог напада ($p = 0,016$; OR 1,00^a - 1,937; 95%CI 1,130-3,319). Ризик од рекурентних напада је био највиши код жаришних лезија ($p=0,012$) које су смештене у фронталном или темпоралном региону ($p=0,012$).</p> <p>ЗАКЉУЧАК: У периоду након првог непровоцираног напада епилептиформна активност је била чешћа код особа млађе старостне доби са генерализованим типом напада у односу на старије особе са жаришним типом напада. Иако EEG може помоћи у сагледавању епилептичке природе кризе свести, посебно код млађих особа, ипак код многих, дијагноза епилепсије зависи од појаве поновног епилептичког напада.</p>
--	--

Датум прихватања теме од стране НН већа: ДР	17.06.2015.
Datum odbrane: DO	
Чланови комисије: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) КО	Председник: Проф.др Нада Наумовић, редовни професор Медицински факултет Нови Сад, члан: Проф. др Ксенија Божић, редовни професор Медицински факултет Нови Сад, члан: Проф. др Марија Поганчев, редовни професор Медицииски факултет Нови Сад члан: Доц.др Ксенија Гебауер Букуров, доцент Медицински факултет Нови Сад члан: Доц.др Стева Лукић, доцент Медицински факултет Ниш

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph D thesis
Author: AU	Ljiljana Stančetić Bačvanin
Mentor: MN	Proffessor Vesna Ivetić PhD
Title: TI	Neuropshysiological aspect of the first seizure
Language of text: LT	serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbian
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2015
Publisher: PU	Authors reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	(Number of chapters 9/ pages 232/ pictures 18 / graphs 48/ tables 75/ references 220/ supplements 2)
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Neurophysiology
Subject, Key words SKW	Seizures, Epilepsy, Electroencephalography, Neurophysiology, Diagnosis

UDC	616.853-073:612.8
Holding data: HD	Library, of Medical Faculty Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	none

<p>Abstract: AB</p>	<p>INTRODUCTION: Epilepsy is characterized by recurrent, unprovoked seizures defined as the manifestation of epileptic excessive activity of neurons in the brain. Electroencephalography (EEG) provides a different focal and generalized epileptiform discharges and essential information for the syndromic classification of epilepsy.</p> <p>MATERIALS AND METHODS: The investigation included 229 patients with first epileptic seizure. Assessment of the first seizure presentation requires systematic clinical approach and diagnostic tests such as EEG and neuroradiological methods. In all the patients first time EEG had been performed within a month of the event. The presence of abnormal EEG activity was classified as epileptic or non-epileptic, of focal, nonlateralized or generalized type.</p> <p>RESULTS: 51% of all persons had a presumed seizure of unknown origin and 49% had presumed remote symptomatic seizures. About 73% had generalized seizures (primarily or secondarily). Abnormal single EEGs were present in 76%, with epileptiform activity in 47% (28% focal, 16% generalized), and nonepileptic slowing activity in 31%. Epileptiform EEG activity was present in 60%, and was predominantly focal (37%) if registration was done after sleep-deprivation. Statistical significance on interictal epileptorm activity was registered in younger age of first seizure oncet (p 0,000; OR 1,036; 95%CI 1,021-1,051) and with generalized seizures (p 0,016; OR 1,00^a - 1,937; 95%CI 1,130-3,319).</p>
-------------------------	--

	<p>Reccurence risk increased in presence of focal type first seizure (p=0,012), and in frontal or temporal localization of epileptogenic lesions (p=0,012).</p> <p>CONCLUSION: Following a single unprovoked presumed seizure epileptiform activity was most common in younger patients with generalized seizures compared with older individuals with focal seizures. Reccurence risk increased in focal frontal and temporal seizures. Although the EEG is particularly helpful in supporting the epileptic nature of the event in younger patients, still many patients need further seizure reccurence, to be diagnosed.</p>
--	--

Accepted on Scientific Board on: AS	17.06.2015.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>President: Nada Naumović M.D., Ph.D., full-time professor, Medical faculty Novi Sad</p> <p>Member: Ksenija Božić M.D., Ph.D., full-time professor, Medical faculty Novi Sad</p> <p>Member: Marija Pogančev M.D., Ph.D., full-time professor, Medical faculty Novi Sad</p> <p>Member: Ksenija Gebauer Bukurov M.D., Ph.D., docent, Medical faculty Novi Sad</p> <p>Member: Steva Lukić M.D., Ph.D. docent, Medical faculty Niš</p>

Садржај

УВОД	17
1.1. СВЕСТ И ЕПИЛЕПСИЈА	18
1.1.1. Свест као функција мозга.....	18
1.1.2. Дводимензионални аспект епилептичке кризе свести	19
1.1.3. Неуронске мреже у епилепсији	21
1.1.4. Епилептогенеза	23
1.1.4.1. Епилептогенеза епилепсије темпоралног режња.....	24
1.1.4.2. Инфламаторни механизми у епилептичком поремећају.....	25
1.1.5. Прогресивни и непрогресивни епилептички синдроми.....	27
1.1.6. Епилептички напад	27
1.2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА ЕПИЛЕПСИЈА	29
1.2.1. Рекурентност након првог напада	32
1.2.2. Акутни симптоматски напад.....	33
1.3. ЕТИОЛОГИЈА ЕПИЛЕПСИЈА	34
1.3.1. Идиопатске епилепсије.....	35
1.3.2.Симптоматске епилепсије	36
1.3.2.1. Посттрауматска епилепсија	37
1.3.2.2. Епилепсија васкуларне етиологије.....	38
1.3.2.3. Епилепсија и тумори	39
1.3.2.4. Инфективне болести ЦНС-а и епилепсија.....	40
1.3.2.5. Епилептички напади код системских болести.....	41
1.3.3. Криптогене епилепсије.....	42
1.3.4. Преципитација епилептичких напада: провоциране и рефлексне епилепсије	42
1.4. МЕТОДЕ У ЕТИОЛОШКОЈ ЕВАЛУАЦИЈИ ЕПИЛЕПСИЈА.....	43
1.4.1. Зоне епилептичке дисфункције	43
1.4.2. Компјутеризована томографија мозга	44
1.4.3. Магнетна резонанција мозга.....	45
1.5. КЛАСИФИКАЦИЈА ЕПИЛЕПСИЈА.....	47
1.6. КЛИНИЧКА СЛИКА ЕПИЛЕПТИЧКИХ НАПАДА.....	48

1.6.1. Генерализовани епилептични напад	48
1.6.2. Фокални епилептички напади	50
1.6.2.1. Локализаторни и латерализациони значај епилептичких знака и симптома ..	51
1.6.2.2. Епилепсија фронталног режња	52
1.6.2.3. Епилепсија темпоралног режња	53
1.6.2.4. Епилепсија паријеталног режња	54
1.6.2.5. Епилепсија окципиталног режња	55
1.6.3. Епилептички статус	55
1.7. КАРАКТЕРИСТИКЕ СКАЛП ЕЕГ НАЛАЗА У ЕПИЛЕПСИЈА	56
1.7.1. Интериктална епилептиформна мождана абнормалност	58
1.7.2. Интериктална неепилептиформна мождана абнормалност	60
1.7.3. Иктални ЕЕГ налаз	60
1.7.4. Поузданост ЕЕГ налаза	61
1.8. ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА ЕПИЛЕПСИЈЕ	63
1.8.1. Синкопа	63
1.8.2. Психогени напади	64
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА	66
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	68
3.1. ПОПУЛАЦИЈА ИСПИТАНИКА	68
3.2. МЕТОДЕ	69
3.2.1. ЕЕГ истраживање	69
3.2.2. Неурорадиолошко истраживање (СТ, MRI мозга)	70
3.2.3. Класификација типа напада	70
3.2.4. Етиолошка класификација напада	71
3.3. ЕТИЧКИ АСПЕКТ И ИСТРАЖИВАЊА	71
3.4. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	72
4. РЕЗУЛТАТИ	73
4.1. ДЕСКРИПТИВНА СТАТИСТИКА	73
4.1.1. Демографске карактеристике испитаника	73
4.1.1.1. Старост испитаника	74
4.1.1.1.2. Дистрибуција година старости према половима	74
4.1.2. Фактори ризика за настанак епилепсије	75
4.1.2.1. Фактори који могу преципитирати нападе	75

4.1.2.2. Удео испитаника са патолошким неуролошким налазом.....	77
4.1.3. НАЛАЗ У ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАМУ (EEG).....	77
4.1.3.1. Налаз у интерикталном EEG-у.....	77
4.1.3.1.1. Налаз у интерикталном EEG-у у будном стању.....	78
4.1.3.1.2. Налаз у интерикталном EEG-у у спавању.....	78
4.1.3.1.3. Ефекат понављаних EEG регистрација.....	79
4.1.4. Налаз на компјутеризованој томографији и магнетној резонанци.....	80
4.1.4.1. Дистрибуција болесника са изолованом епилептогеном лезијом, дуалном патологијом и нормалним налазом на СТ, MRI.....	81
4.1.4.2. Типови епилептогених лезија.....	83
4.1.4.3. Анатомска локализација епилептогене лезије.....	84
4.1.4.4. Однос места лезије и типа епилептичке лезије.....	85
4.1.5. Типови првог епилептичког напада.....	87
4.1.5.1. Генерализовани напади.....	88
4.1.5.2. Фокални напади.....	89
4.1.5.3. Некласификовани напади.....	93
4.1.5.4. Епилептички статус.....	94
4.1.6. Етиологија првог епилептичког напада.....	95
4.1.6.1. Симптоматски напади.....	96
4.1.6.1.1. Васкуларна етиологија.....	98
4.1.6.1.2. Посттрауматска етиологија.....	98
4.1.6.1.3. Инфламаторна етиологија.....	99
4.1.6.1.4. Неопластичка етиологија.....	100
4.1.6.1.5. Поремећај развоја ЦНС.....	100
4.1.6.2. Криптогени напади.....	101
4.1.6.3. Идиопатски напади.....	102
4.1.6.4. Провоцирани напади.....	103
4.1.7. Рекурентност напада.....	104
4.2. ИНФЕРЕНТНА СТАТИСТИКА.....	105
4.2.1. Анализа односа демографских фактора, клиничких параметара и учесталости типова напада.....	105
4.2.1.1. Однос демографских фактора и клиничких параметара.....	105
4.2.1.1.1. Полна дистрибуција и настанак кризе свести.....	105

4.2.1.1.2. Однос старости, пола и етиологије напада.....	106
4.2.1.1.3. Однос старости, пола и фактори ризика за настанак епилепсије.....	107
4.2.1.1.4. Однос старости, пола и типа напада	113
4.2.1.1.5. Однос старости, пола и интерикталног EEG налаза.....	115
4.2.1.1.6. Однос старости, пола и неурорадиолошког налаза	125
4.2.1.1.7. Однос старости и пола према рекурентности напада.....	128
4.2.1.1.8. Однос етиологије и типа напада.....	129
4.2.2. Анализа међуодноса клиничких параметара.....	130
4.2.2.1 Однос типа лезије и карактеристика интерикталног EEG налаза.....	130
4.2.2.2. Место лезије на неурорадиолошком налазу у односу на интериктални налаз EEG-а.....	143
4.2.2.3. Неурорадиолошки налаз и тип напада.....	149
4.2.2.4. Тип напада и EEG	152
4.2.2.4. Епилептички синдром и EEG	157
4.2.3. Анализа односа клиничких параметара и рекурентности напада.....	160
4.2.3.1. EEG у будном стању и рекурентност у односу на године живота.....	160
4.2.3.2. EEG у спавању и рекурентност у односу на старостну доб	162
4.2.3.3. EEG у току целог праћења и рекурентност у односу на старостну доб	163
4.2.3.4. Неурорадиолошка лезија и рекурентност у односу на старостну доб.....	165
4.2.3.5. Неурорадиолошки налаз и тип првог напада	166
4.3. МУЛТИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА.....	167
4.3.1. Анализа фактора који утичу на појаву интерикталне епилептиформне активности	167
4.3.2. Анализа фактора који утичу на појаву рекурентности напада.....	169
5. ДИСКУСИЈА.....	171
5.1. ПРОЦЕНА БИОЕЛЕКТРИЧНЕ АКТИВНОСТИ МОЗГА НАКОН ПРВЕ КРИЗЕ СВЕСТИ.....	171
5.1.1. Демографске особине особа анализираних у студији	172
5.1.2. Тип првог напада	173
5.1.3. Ризико фактори за настанак епилепсије	177
5.1.4. Налаз неурорадиолошког испитивања.....	178
5.2. ЕТИОЛОГИЈА И ТИП ПРВЕ КРИЗЕ СВЕСТИ.....	180

5.3. КАРАКТЕРИСТИКЕ СУМАРНЕ БИОЕЛЕКТРИЧНЕ АКТИВНОСТИ У ОСОБА СА ПРВОМ КРИЗОМ СВЕСТИ.....	183
5.3.1. Регистровање фокалних EEG епилептиформних промена.....	184
5.3.1.1. Регистровање EEG-епилептиформних промена код темпоралних епилепсија.....	184
5.3.1.2. Регистровање EEG-епилептиформних промена код фронталних епилепсија.....	185
5.3.2. Регистровање регионалне и нелатерализоване интерикталне епилептиформне EEG активности	186
5.3.3. Регистровање генерализоване епилептиформне EEG активности.....	186
5.3.4. Регистровање не-епилептиформне EEG активности.....	188
5.3.5. Регистровање EEG активности након депривације спавања.....	188
5.3.6. Ефекат понављаних EEG регистрација.....	192
5.3.7. Повезаност неурорадиолошког налаза и EEG-а	193
5.3.8. Анализа спољних фактора који утичу на биоелектричну активност мозга.....	196
5.4. Рекурентност испољавања напада.....	199
5.4.1. Рекурентност испољавања напада у зависности од налаза на EEG-у	199
5.4.2. Рекурентност испољавања напада у зависности од других фактора	201
5.5. Презентација прве кризе свести у односу на регистровану биоелектричну активност	202
5.6. Мултифакторска анализа фактора који утичу на интерикталну EEG активност и рекурентност напада.....	205
6. ЗАКЉУЧЦИ	207
7. Прилози.....	212
8. Листа скраћеница.....	214
9. Литература.....	217

УВОД

Епилепсија је једно од најстаријих познатих неуролошких обољења чија је преваленција 0,5-1%. Епилепсију као поремећај функције мозга карактерише предиспозиција да генерише епилептичке нападе (ЕН), и који има неуробиолошке, когнитивне, психолошке и социјалне последице (1). Дијагноза епилепсије се може поставити уколико је потврђено постојање најмање два одвојена непровоцирана (или рефлексна) напада која су се десила у периоду дужем од 24 сата; у случају једног непровоцираног (или рефлексног) напада где постоји велика вероватноћа од појаве поновног напада која одговара оној вероватноћи појаве рецидива као што је након два непровоцирана напада у току 10 година (најмање 60%); или ако се ради о дефинисаном епилептичком синдрому (1). Уколико су напади последица нагло насталог оштећења мозга или системских промена које ремете хомеостазу, а нису последица перзистентног епилептичког поремећаја, они се не могу сматрати епилепсијом.

У терминологији епилептичких поремећаја појединачни напад без електроенцефалографских (EEG) или неуролошких промена је назван изоловани напад. Назив напад, указује на постојање епилептичког поремећаја у случајевима: појединачних напада у једном дану; поновљеног напада у току 24 сата или епилептичког статуса. Епилептички статус (ЕС) подразумева појединачни напад или серију напада који трају дуже од 30 минута између којих функција мозга није потпуно опорављена, а тиме ни свест. Натанак више напада у 24 сата и епизода епилептичког напада изван тога се подразумевају као појединачне епизоде. Уколико се истог дана десио напад или више напада и епилептички статус, ови напади се подразумевају као ЕС.

1.1. СВЕСТ И ЕПИЛЕПСИЈА

1.1.1. Свест као функција мозга

Објашњење мистериозне природе и механизма свести представља изазов у различитим областима клиничке медицине и неуронаука, као и психологије и филозофије. Свест је најочигледнија карактеристика наших мисли, а почетни степен у њеном разоткривању је схватање неуролошких процеса који, уз очувану перцепцију и способност адекватне интеракције са окружењем, омогућују субјективно доживљавање одређеног садржаја (2,3).

Ови сложени механизми свесне перцепције и адекватног искуственог реаговања, последица су постојања развијених међусобно повезаних локалних неуронских мрежа и других пројекција у целом мозгу (4). У овом сложеном систему локалних мрежа и других конекција са удаљеним регионима мозга, кохерентну активност одржава стабилна двосмерна (усходна и нисходна) амплификација. Синхронизоване осцилације дуж линија координације између удаљених кортикалних ареала су у оквиру алфа, бета и тета фреквенце док је гама активност доминантна у синхронизацији локалних мрежа. Ова усходно нисходна синхронизација мрежа неурона представља фундамент свести. Наиме, у сваком тренутку постоје мождане неуронске мреже које паралелно активно и несвесно процесуирају информације, а сама свест кореспондира са ширењем ових информација у глобалну мрежу чиме оне постају доступне различитим когнитивним процесима као што је перцептуална категоризација, дугорочно упамћивање, евалуација и усмеравање пажње (4). У овом процесу главну улогу играју префронтални кортекс посебно предњи цингулатни регион, паријетални кортекс и региони који их повезују (5). Неурофизиолошко испитивање сензорних модалитета је поткрепило ову хипотезу улоге других конекција између неуронских мрежа, утврђивањем трајања присутне латенце између надражаја и свести о истом (6). Хомеостазу неуронских мрежа може нарушити глио-неурална дисфункција или поремећен однос ексцитаторних и инхибиторних механизма.

Сам појам свести обухвата: свесност (будност, искуство, размишљање) и самосвесност (само-детекција, само-препознавање, знање о себи, свесност о свести). Као основни анатомски субстрат будности од раније је препозната асцедентна активирајућа

понтomezодиенцефалична ретикуларна формација. Претпоставља се да неуролошка основа свесности лежи у реверберативној активности таламокортикалних петљи које се називају 40-Hz таламокортикалне осцилације. Ограничене лезије мозга које захватају ретикуларну формацију и/или неспецифичне таламичне нуклеусе (nucleus reticularis, intralaminaris nucleus) доводе до тешког поремећаја свести све до коме или перзистентног вегетативног стања (7-8).

1.1.2. Дводимензионални аспект епилептичке кризе свести

Обзиром да је свест тешко дефинисати, измењена свест је детерминисана као епизода нереаговања или смањене способности за реаговање које није узроковано изменом моторне активности. У епилептологији се често користе термини „ губитак контакта са околином“, „поремећај“ или „губитак свести“ у описивању икталног поремећаја свести. Поремећај свести је дуго био кључни показатељ присуства болести, а њен формални значај у ЕН је истакнут у ревидираној класификацији епилептичких напада из 1981. год. дефинисањем једноставних и комплексних парцијалних напада. И док сам ЕН представља појаву знака и симптома који су последица хиперсинхроне активности епилептички измењених мрежа неурона, даља пропација овакве активности ремети синхронизацију дугих конекција ка префронталном и паријеталном кортексу- и води поремећају или губитку свести. У којој мери ће се утицај епилептичке активности проширити, како ће се манифестовати и завршити ЕН зависи од односа ексцитаторних и инхибиторних механизма у сложеним синаптичким и несинаптичким интеракцијама.

У потпуној процени појединих димензија поремећене свести у ЕН, важан је квалитет њихове квантитативне анализе али и детаљна анализа субјективног осећаја пацијента у току напада који зависи од комуникације на релацији пацијент-лекар. Као пример покушаја квантификовања степена поремећаја свести у употреби су многе скале, а једна од њих је скала процене степена поремећаја свести у току напада Consciousness Seizure Scale (CSS) (Прилог 1.) (9).

У разматрању епилептичког поремећаја анализирају се две димензије свести: квалитет и квантитет. Овај развијени дводимензионални модел поремећаја свести се базира на клиничким манифестацијама, EEG-у и неурорадиолошким истраживањима. У здраве

особе у будном стању свесност је скоро увек на високом нивоу, док је садржина субјективног искуства варијабилна и зависи од околне стимулације и унутрашње фокусираности индивидуе. Супротно овоме, у току генерализованог ЕН ни будност ни садржај свести не постоје. Да су будност и садржај свести две независне карактеристике ЕН примери су фокални напади са искуственим садржајем у току кога ниво будности јако варира, уз богатство садржине субјективног искуства. У току лимбичког ЕС ниво будности може бити и појачан али је садржај свести измењен, осиромашен (10). Поремећај или потпуни губитак свести у ЕН је манифестација примарно генерализоване епилепсије или секундарне генерализације након фокалног напада. При томе изостанак предзнака напада не мора неизоставно да указује на генерализовану епилепсију (ГЕ), јер се и тада на EEG-у могу јавити знаци суфицијентни да укажу на фокални почетак напада што указује на брз развој секундарне генерализације. Док ГЕ карактерише абнормална електрична активност у обе хемисфере и комплетан губитак свести, у случају фокалних напада може настати ограничен поремећај сензорног процесуирања, перцепције, меморије, пажње, или пролазна моторна или сензорна афазиа, који се могу погрешно интерпретирати као губитак свести.

Дијалептички ЕН обухватају клинички сличне ЕН, које карактерише период поремећаја свести различитог степена, нереаговање на спољне стимулусе и амнезија. Ови ЕН се разлукују према регистрованим EEG променама, које могу бити генерализоване или фокалне (10).

И амнестичка стања која су повезана са епилепсијом захтевају посебну анализу јер могу бити последица поремећаја свести али дисфункције одређених региона у току напада. Постојање ретроградне или антероградне амнезије код темпоралимбичне парцијалне епилепсије, не мора обавезно значити да је постојао прекид континуитета свести, већ може указивати на присуство икталне ангажованости меморијских центара у току ЕН. У вези са тим је Интернационална лига за борбу против епилепсије (International League Against Epilepsy - ILAE) 2001.год. унела новину у класификацији једноставних и комплекс парцијалних напада, дефинишући их као једноставне сензорне, и једноставне сензорне са искуственим симптомима (11,12).

1.1.3. Неуронске мреже у епилепсији

Неурони чине 80% церебралног кортекса. Неуронске мреже су састављене од различитих типова ћелија нервног система које су повезане синапсама и чија је активност посредована екстрацелуларним окружењем. Аксо-аксоналне синапсе како електричног тако и ГАВА-ергичног и глутаминергичног типа између главних неокортикалних ћелија су неопходне у синхронизацији акционих потенцијала. У хиперексцитабилној епилептичкој неуронској мрежи, без обзира на механизме њеног настанка, постоји поремећен однос ексцитаторне и инхибиторне активности.

У функционисању неурона важну улогу имају јонски канали који регулишу проток јона двосмерно: ка ћелији или из ње. Јонски канали за Na^+ и K^+ се налазе већином на мембрани саме неурона, док се на дендритима претежно налазе канали за Ca^+ . За време епилептичког напада јонским изменама путем ових канала долази до накупљања Na^+ у неуронима, а K^+ екстрацелуларно. То доводи до активације Na^+ - K^+ пумпе са тежњом ка хиперполаризацији каква се успоставља након епилептичког пражњења. Уколико је ова пумпа неефикасна, накнадна хиперполаризација је непотпуна што може водити епилептичком статусу (13).

Ексцитаторне глутаминергичне пирамидалне ћелије учествују у кортико-кортикалним везама и имају пројекције ка субкортикалним ареалима. Ексцитаторни лиганди у кортексу се најчешће везају за глутаматне рецепторе: NMDA (N-metil-D-aspartat), АМРА(α -amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazol-4-propionska kiselina) и отварају јонске канале пропустљиве за јоне Ca^{2+} . Снажном стимулацијом глутаматних рецептора долази до претеране неуроналне деполаризације и пораста интрацелуларног калцијума. Ca^{2+} улази преко канала глутаматних рецептора и калцијумових волтажно зависних канала, или се ослобађа из интрацелуларних депоа, а од калцијума зависни механизми даље воде до патофизиолошких и патоморфолошких промена. При том се повишен ниво Ca^{2+} у неуронима који настаје у епилептичком статусу одржава знатно дуже од трајања статуса, што може указивати на његов значај на хомеостазне механизме како у индукцији тако и у одржавању епилептичког стања (13). Након иницијалног оштећења можданим инзултом настаје латентни период који је различитог трајања, у току којег се одвија епилептогенеза, пре настанка епилепсије, у коме глутаматергички систем изгледа да не игра важну улогу. У периоду епилептогенезе у хипокампусу, долази до

измене дистрибуције инхибиторних и ексцитаторних синапси интернеурона и телу пирамидних неурона прве зоне Амоновог рога (Cornu Ammonis -CA) (14).

Ексцитабилност неуронске мреже је контролисана и GABA-ергичним неуронима који су у мањини и чине 25% неуронске популације. Везивањем лиганда за рецептор GABA отвара се јонски канал за Cl⁻, након чега јон Cl⁻ излази из ћелије што води стању хиперполаризације неурона, или, уколико је смер пумпе ка унутрашњости ћелије настаје деполаризација GABA потенцијал. Ослобођена GABA се везује за један од два типа рецептора: GABA_A који контролише улазак хлора у ћелију, или GABA_B који повећава пропуштање јона K⁺, смањује указак јона Ca⁺ и зауставља пресинаптичко ослобађање других трансмитера. Понављана блокада GABA рецептора води ка ефекту који је сличан потпаљивању (kindling), док појачана GABA инхибиција може спречити касну епилептогенезу (13). Улогу GABA инхибиције доказује и удруженост неких идиопатских епилепсија са мутацијом GABA_A рецептора (15).

Интернеурони чине 20% неуронске популације. Они се аксонима повезују међусобно, и/или са пирамидним неуронима, а по својој природи могу бити инхибиторни и ексцитаторни. Уколико су интернеурони међусобно повезани, они пале асинхроно и пропагирају активност чиме инхибирају активност хетерогене мреже (16). Астроцитна дисфункција путем прекомерног ослобађања аденозин-три-фосфата и глутамата као и повишењем и ометањем редистрибуције јона K⁺ у синаптичкој пукотини могу појачати проконвулзивну активност (14). Синхрона интернеуронска активност је вероватно најзначајнији моменат преласка из интерикталног у иктално стање у CA-3 пољу хипокампуса.

Неколико истраживања је показало да смањење стварања норадреналина и допамина снижава праг за нападе у експерименталном моделу. Ослобађање норадреналина за време напада ограничава ширење и трајање напада, вероватно механизмом активације секундарних гласника за циклични аденозин-монофосфат и гванозин-монофосфат (13). У оквиру норадренергичке дисфункције, регистровано смањење нивоа α₁-адренорецепторске mRNA у хипокампусу и амигдалама, као и поремећај α₁A-адренорецепторске фацитације GABA-ергичке инхибиције. Ова дисфункционалност може представљати везу између епилепсије и неких емоционалних поремећаја (17). Као један од показатеља значаја допамина у настанку епилепсије је појава

фотосензитивности, која је повезана са дефицитом кортикалне допаминергичне трасмисије.

1.1.4. Епилептогенеза

Епилепсија је узрокована аберантном динамиком и структуром неуронских мрежа. Као и у експерименталним моделима (потпаљивање, генетички модели, хемијска стимулација, електростимулација), тако и у људи, код стечених епилепсија, у процесу епилептогенезе долази до ремоделовања неуронске мреже и настанка патолошке хиперсинхроније. Епилептогенеза је вишефазни процес којим се од захваћених повређених неурона који су преживели акутни инзулт, заједно са очуваним неуронима, прогресивно формира хиперекситабилна епилептичка неуронална мрежа чија активност кулминира у иктогенези (18). Активност неурона у епилептичким мрежама карактерише пароксизмални помак деполаризације односно изненадна масивна деполаризација великог број неурона, и настанак хиперсинхроних пражњења брзих акционих потенцијала у виду шиљака. Након пароксизмалног помака деполаризације настаје инхибиторна фаза у виду хиперполаризације ћелијске мембране и појаве инхибиторних постсинаптичких потенцијала. Потпаљивање (kindling) је феномен у ком понављање иницијално субконвулзивног можданог стимулуса доводи до постепеног настанка промена неурона које доводе до ЕН. Овај процес води хроничним променама у реорганизацији неуронске мреже, селективном губитку инхибиторних GABA-ергичких интернеурона, формирању нових ексцитаторних мрежа, неурогенези, аксоналном и дендритском ремоделовању, инфламацији, променама у рецепторима и јонским каналима, које заједно воде настанку епилептогене зоне. Сама стабилност мреже зависи од односа адаптабилности ексцитаторне и инхибиторне популације неурона у њој. Овај процес се не завршава настанком првог епилептичког напада већ се може интензивирати уз пораст фреквенције спонтаних напада (19). У току секундарне епилептогенезе након понављање стимулације пражњења се појачавају и шире до базалних ганглија (neostriatum, substantia nigra) чиме се стварају услови за развој генерализованог напада. При киндлингу других структура пражњења се прво шире на амигдала па на друге структуре. Уколико се секундарна пражњења одигравају у контралатералним хомологних регионима у процесу секундарне епилептогенезе настају „жаришта у огледалу“ (mirror focus) (13).

1.1.4.1. Епилептогенеза епилепсије темпоралног режња

Хипокампус је део унутрашњег појаса лимбичке коре којег граде Амонов рог (СА) и дентатни гирус (ДГ), који је функционално блиско повезан са субикулумом, енториалном кором и амигдалама.

Амонов рог се састоји из четири поља: СА1-СА4. Код разних врста сисара осетљиви неурони СА3 поља могу да генеришу спонтана пражњења, док неурони СА1 и СА2 поља то могу тек након постизања блокаде инхибиције.

Дентатни гирус је једна од главних инхибиторних структура која контролише СА3 ексцитабилност. Утицај долази из енториалног кортекса преко перфорантног пута ка ћелијама грануларног слоја, а одакле иду дугим аксонима до СА3 поља хипокампуса. Маховинасте ћелије дају аксоне који се простиру уназад ипсилатерално и контралатерално до дендрита грануларних ћелија и до ГАВА-ергичких кошарастих ћелија, на које имају ексцитаторни утицај. На овај начин, везама грануларних ћелија и СА3 пирамидних неурона па преко кошарастих ћелија и маховинастих влакана, функционише повратна спрега која врши инхибицију грануларних ћелија ДГ (20). Пирамидне ћелије СА3 региона спроводе сигнале до СА1 хипокампуса. Уколико је епилептичка активност у енториалном кортексу снажна или дуготрајна, филтрирајућа улога гирус дентатуса се губи, па се епилептичка активност шири у структуре хипокампуса и доводи до активације пирамидних ћелија СА3 поља. Неурони слоја СА3 поља играју улогу предводника епилептичких високофреквентних пражњења која зависе од глутаматне ексцитаторне синаптичке трансмисије, а допунски утицај имају хормони хипоталамуса. Због хроничних промена које се одиграју у току понављане електричне стимулације, касније у хипокампо-парахипокампаљним структурама настају спонтани ЕН.

Према моделу комплексног фебрилног напада, за који се сматра да је догађај који води настанку епилепсије темпоралног режња у каснијем животу, одиграва се неправилна миграција грануларних ћелија у дентатном гирусу која заостаје и у одраслом добу. Аксони ектопичних грануларних ћелија се шире у правцу СА3 поља и спољном слоју дентатног гируса где са пирамидалним неуронима формирају абнормалне кругове који се конектују назад на грануларне ћелије.

Према моделу пластичности хипокампуса као реакција на стрес настаје ремоделовање пирамидних неурона у СА3 сектору са порастом дужине и броја апикалних дендрита уз пораст неурогенезе грануларних ћелија ДГ, а пад нивоа неуротрофичног фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor -BDNF) доприноси даљој атрофији пирамидних ћелија.

Киндлинг се у амигдалиодним једрима (АЈ) развија много брже него у хипокампусу репетитивном стимулацијом и активацијом глутаматергичне трансмисије до појачане спонтане глутаматергичке активности и евоцираних синаптичких одговора посредованих AMPA и NMDA рецепторима (glutamat-kindling like efekat). Епилептогенезом су највише захваћене структуре базалних и латералних пројективних АЈ, као и инхибиторни интернеурони који садрже соматостатин због њихове велике осетљивости на епилептичко пражњење. Посебно су апострофирани глутаматни рецептори- 5 (GluR5) у индукцији и експресији лимбичких напада. Последица рекурентних напада је и неурогенеза у АЈ која се региструје 24 сата након напада и траје више дана. Као одговор на сложене процесе јачања ексцитације, настају и компензаторне промене у јонским KCNQ2 подјединицама- K^+ канала чија је улога у стабилизацији мембранског потенцијала. У процесу епилептогенезе у АЈ неуропетидни фактори могу имати епилептогено (BDNF, неуропептид Y) и/или антиепилептогено дејство (BDNF) (15).

Као финални резултат ових оштећења настаје смањена GABA-инхибиција и генерисање епилептичких напада порекла АЈ који су препознатљиве семиологије са карактеристичним осећајем страха у току самог напада и продуженом постикталном конфузијом. Са друге стране, због захваћености АЈ епилептичким процесом могу се развити когнитивни и емоционални поремећаји, као и сексуална дисфункција која често прати епилепсију.

1.1.4.2. Инфламаторни механизми у епилептичком поремећају

У компликованом процесу епилептогенезе удео различитих механизма зависи од њене етиологије. Два типа инфламаторних процеса се могу повезати са ЕН: у првом је неуроинфламација присутна у епилептичном мозгу која иницира иктално пражњење, а у другом, присутна системска инфламација ремети јонску или неуротрансмитерску

хомеостазу и узрокује епилептиформна пражњења. Док неуроинфламација директно утиче на неуроваскуларну и глијалну функцију, ефекат системске инфламације је посредован оштећењем функције крвно-мождане баријере (КМБ) системским факторима.

За време ЕН долази до ослобађања инфламаторних медијатора који могу имати утицај на процес епилептогенезе. Тако, ослобођена цикло-оксогеназа-2 и простагландини, иако иницијално имају неуропротективни ефекат узрокују одложену неуродегенерацију. Слично њима и васкуларни ендотелијални фактор раста (vascular endothelial growth factor - VEGF) који се ослобађа из неурона у току напада, стимулише ангиогенезу, васкуларно ремоделовање и повећава пропустљивост КМБ. Повећана пропустљивост КМБ узрокује улазак K^+ и екстравазацију албумина које преузимају астроцити, што додатно повећава накупљање K^+ и води деполаризацији неурона и њиховом учесталом пражњењу. K^+ доводи и до појачане активности проинфламаторног цитокина, интерлеукина -1β (IL- 1β). На овај начин је успостављен низ узрочно-последичних веза између повећане пропустљивости КМБ, пораста концентрације K^+ и проинфламаторних медијатора (21).

У случају Расмунсеновог енцефалитиса у možданој инфламацији доминирају Т ћелије и микроглијална активација, док су циркулишућа антитела нађена у различитим имунски посредованим епилепсијама укључујући и оне у лупусу и целијакији. У случају енцефалитиса са епилептичким нападима могу се детектовати аутоантитела на субјединице NMDA-репептора, затим на специфичне протеине K^+ канала, или на интрацелуларну декарбоксилазу глутаминске киселине. У пракси је повишена температура у пацијената са хроничним епилепсијама чест узрок ЕН. Ова је склоност честа у епилепсијама чији су узрок каналопатије (Na- волтажно зависан канал тип 1 (SCN1A)) или мутација гена који су основа развоја мозга и синаптичке трансмисије, као што је протокардхерин 19 (PCDH 19). У дечјем узрасту епилептички напади који се везују за повишење температуре и воде неуролошким оштећењима или менталној ретардацији су некад симптом идиопатског хемиконвулзија-хемиплегија-епилептичког синдрома, и епилепсије која је везана за фебрилну инфекцију (21).

Неки од инфламаторних молекуларних патофизиолошких механизма сем у епилепсији су у основи и других болести мозга као што туберозна склероза и мултипла

склероза где постоји повећана пропустљивост КМБ, присуство аутоантитела у серуму и абнормални нивои проинфламаторних цитокина. Стечене каналопатије су аутоантителима посредовани поремећаји нервног система које се могу развити након инфекције или могу бити паранеопластичне. Ова група обољења обухватају Расмунсенов енцефалитис (форма болести са антителима на GluR3), паранеопластичну и не-паранеопластичну форму лимбичног енцефалитиса (апострофирани су GluR5) као и случајеве субакутне епилепсије темпоралног лобуса у одраслих у којих су често регистрована антитела на волтажно-зависне K^+ канале (21).

1.1.5. Прогресивни и непрогресивни епилептички синдроми

Са напредовањем епилептичког субстрата епилепсија може попримити прогресивни ток уз застој укупног развоја, металном ретардацијом или фокалном дисфункцијом као што је случај у прогресивних миоклоничких епилепсија. Прогресиван ток са погоршањем напада и фокалном дисфункцијом може имати и епилепсија темпоралног режња (ЕТР). Уколико је епилептички процес сам по себи довео до поремећаја церебралне функције ради се о епилептичкој енцефалопатији. Промене које епилепсију чине прогресивном су често појачана блокада GABA рецептора ДГ, повишење нивоа IGFBP-6 (insulin -like growth factor binding protein- 6) који врши супресију трофичне активности на GABA-ергичним неуронима ДГ, и трајан губитак неуроналног глутаматног транспортера који се налази на унутрашњем молекуларном слоју ДГ због кога је појачан ефекат глутамата са терминалних крајака маховинастих влакана. Ефекат ових промена је рекурентна ексцитација ДГ (19).

1.1.6. Епилептички напад

Сам ЕН је процес амплификације и синхронизације неуронског паљења, који укључује интеракцију ексцитаторних и инхибиторних механизма. Синхронизација интериктусних догађаја се одвија синаптичким и несинаптичким (ефатичке интеракције, електротонусне спојнице) механизмима који се међусобно допуњују. За синхронизацију пражњења важне су Ca^{2+} струје Т типа које омогућавају настанак абсанса, затим Ca^{2+} IQ струје које проузрокују накнадну деполаризацију после хиперполаризационог догађаја, и дуготрајне Na^+ струје које изазивају ритмичну деполаризацију (13). Код епилепсије темпоралног режња повратне ексцитаторне везе

између неурона слојева CA1 и CA3 представљају главни начин синхронизације хипокампаљних региона.

У току напада степен синхронизације се мења. Он је највиши на почетку и крају, а опада током ширења и средином напада. Електрично пражњење акционих потенцијала појачава неуроналну синхронију и ритмичну активност дуж мреже коре и таламуса. Пражњења која се дешавају по принципу „све или ништа“ су резултат пораста електричне енергије у току епилептичке активности која захтева већи прилив крви, глукозе, кисеоника и аденозин-3-фосфата као и појачану гликолизу (22). Брзина ширења ЕН зависи од броја захваћених неуронских мрежа и стања у ком се оне налазе, затим од интензитета регрутовања неурона путем повратне спреге, као и укупног односа снаге инхибиције и ексцитације. ЕН ће се проширити кроз неуронску мрежу само ако је ексцитаторна глутаматергична трансмисија способна да се супротстави GABA_B посредованој инхибицији. Велика мрежа на почетку напада се дели на мање мреже током пропагације, затим се мале мреже поново уједињују у доминантну мрежну компоненту како се фокални напад ближи крају (23). У току напада долази до масивног пораста мембранске проводљивости, прекида синаптичке интеграције, пада ефикасности укупне трансмисије који уз пораст инхибиторне трансмисије доводе до прекида напада (14).

У генерализованим епилепсијама основна је кортико-таламо-кортикална мрежа. Иако се дуго сматрало да напади започињу дуж целог кортекса, новији подаци указују на фокалан почетак са тренутним ширењем ка осталим зонама до генерализације ЕН. На моделу генерализоване епилепсије изазване пеницилином је показано да је напад резултат интеракције између неокортекса и повезаних релејних једара таламуса, од којих сваки има посебну и комплементарну улогу у генерисању и одржавању напада. При том улога неокортекса је да одржава ексцитацију, а таламус је организује у регуларни шиљак талас шаблон у неконвулзивном генерализованом нападу.

У случају фокалних епилепсија напад се шири на суседне регионе или ка другим регионима путем директних веза. У синдрому мезијалне темпоралне склерозе (МТС) постоје показатељи снажне повезаности амигдала, енториналног кортекса, хипокампуса и вероватно парахипокампаљног гируса у иницијацији напада. Претпоставка је да епилептичка активност реверберира кроз трисинаптички круг који

чине енториални кортекс, дентатни гирус и хипокампус пре него што се прошири на суседне регионе. Другу мрежу чине дивергентно-конвергентни кругови који чине два различита лимбичка пута: субикулум-префронтални кортекс, и пириформни кортекс-енториални кортекс. Неокортикални фокус иницира круг симултаним ширењем ка релејним једрима и у таламични ретикуларни нуклеус (nRT). Након тога организовано иктално пражњење се шири преко медијалних таламичних једара дуж лимбичког система и у бројне неокортикалне зоне (24). Код епилепсије темпоралног режња главни инхибиторни утицај региону даје nRT и ДГ, који заједно контролишу ексцитабилност СА3 поља. Аксони таламокортикалних неурона се завршавају и четвртном и шестом слоју коре мозга остварујући ексцитаторни утицај, док други крак повратне спреге полази из шестог слоја коре и врши инхибицију таламичних једара. Фокални и генерализовани напади не рефлектују процесе у епилепсији који су мултифакторијелни са аспекта електрофизиологије, налаза на прегледу магнетном резонанцом (magnetic resonance imaginig-MRI), геномике и неурохемије. Као пример тога се често наводи фокално порекло генерализованих спазма код Sindrom West и Sindrom Dravet.

1.2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА ЕПИЛЕПСИЈА

Епидемиолошке студије доприносе дефинисању учесталости епилепсија у укупној популацији, установљавању приоритета, ране детекције и превенције, као и планирању лечења епилепсије. Оне су значајне и са аспекта процене потребе у едукацији и опреми здравствених служби, у промоцији ефикасне здравствене службе и програма подршке оболелим од епилепсије. ILAE (ILAE Epidemiology Commission Report 2011.) промовише стандарде у дефинисању појмова и стандарде метода популационих епидемиолошких студија у циљу квалитетног прикупљања података (25). Од поузданости прикупљених података зависи и вредност епидемиолошких резултата па су у том смислу проспективне лонгитудиналне студије најпоузданије. У току епидемиолошких разматрања и поступака неопходно је разјаснити димензије проблема (укупан број оболелих, инциденцију, морталитет, и преваленцију), дефинисати популацију са највишим ризиком обољевања од епилепсије (демографске карактеристике), утврдити повезаност ризико-фактора и узрока, тежину болести и исход.

Неквалитетни подаци везани за напад добијени од пацијента и неприступачност дијагностичких метода на нивоу примарне здравствене заштите могу бити узрок одлагања постављања дијагнозе или погрешног дијагностиковања. Супротно од тога, недовољни анамнестички подаци уз прецењено тумачење потенцијалне епилептогености MRI приказаних лезија могу довести до неоправданог постављања дијагнозе епилепсије.

ILAE је предложила концептуалну и оперативну дефиницију епилепсије. Концептуална дефиниција у клиничкој пракси, дефинише епилепсију као поремећај који је карактерисан дуготрајном склоношћу да генерише епилептичке нападе, који има неуробиолошке, когнитивне, психосоцијалне и социјалне консеквенце. Сам епилептички напад је дефинисан као транзиторна појава знака и симптома који су последица абнормалне, ексцесивне или синхроне неуроналне активности у мозгу (12). У епидемиолошким студијама се користи оперативна дефиниција која је базирана на концептуалној дефиницији и у пракси епилепсију дефинише као два или више непровоцирана напада између којих је протекло више од 24 сата (26). Поновна појава напада у епилепсији је у епидемиолошким студијама најбољи показатељ „дуготрајне предиспозиције за епилептичке нападе“, а која као фактор није присутна код акутних симптоматских напада (27).

Преваленција епилепсије у различитим крајевима света се разликује и креће од 2.2 - 41.0/1000, а у западним земљама 2,7 до 7,0/1000. Јавља се у сваком узрасту са већом вероватноћом за настанак у раном детињству и код старих особа. Процењена инциденција (годишња стопа појаве ново-оболелих) епилепсија, која је дефинисана као рекурентни непровоцирани напад, је просечно 50/100 000, док је инциденција првог непровоцираног напада 41 до 69 /100 000 становника (28). Специфична инциденција према полу је нешто виша у мушкараца 51.8/100 000, а нижа у жена 46.2/100 000. Специфична инциденција према узрасту висока је у најмлађе деце због генетских фактора или перинаталног оштећења и током првих десет година живота . Око 50-60% случајева епилепсије почињу пре 16-те године. Инциденција епилепсије у средњем добу је 20-30/100 000.

У старијих особа и преваленција и инциденција епилепсија расту. Након 60-те године инциденција достиже 127/100 000, а 140-150/100 000 око 80-те (29). У ових пацијената

у 25-40%, цереброваскуларна болест је узрок напада. У старијих особа, епилептички статус се јавља чешће него у млађим узрастима, што утиче на укупан пораст морталитета и морбидитета. Клиничка слика ЕН посебно жаришног дискогнитивног типа је различита код старије и млађе популације, па је епилепсију у старијих често теже дијагностиковати. Тако постиктална конфузност након напада у старијих може трајати 1-2 недеље и често се замењује са другим поремећајима. Неуропсихијатријски поремећаји као што су депресивност и анксиозност су у старијих, такође чешћи (13, 30). Кумулативна инциденција епилепсије представља збир специфичних инциденција епилепсије прама узрасту. Процент популације који у току живота доживи афебрилни напад је 5-6%, а ризик од понављаних афебрилних напада у току живота износи 2-3%.

Инциденција епилепсије према узрочном фактору у знатној мери зависи од старостне групе оболелих. Најчешће су идиопатске и криптогене епилепсије, а у групи симптоматских, најчешће су оне изазване васкуларним, конгениталним или трауматским фактором (Табела 2).

Табела 1. Инциденција епилепсија према етиологији (31).

Етиологија	Заступљеност (%)
Идиопатска и криптогена	65,5
Васкуларна	10,9
Конгенитална	8,0
Трауматска	5,5
Неопластична	4,1
Дегенеративна	3,5
Инфекције	2,5

Према: Engel J Jr, Pedley TD (eds), 1998.

Један од показатеља морталитета од епилепсије је стандардизована стопа морталитета (ССМ), која је дефинисана као количник опсервираног броја смртних случајева у проучаваној популацији са епилепсијом и очекиваног броја умрлих у проучаваној популацији, ако су за пол и узраст специфичне стопе морталитета биле исте као оне у стандардној популацији (13). У односу на ошшту популацију оболели од епилепсије

имају 2-3 пута већи морталитет, а уколико је пацијент неадхерентан (што чини приближно четвртину пацијената) морталитет је виши и 5 пута. Виши степен морталитета је забележен и у деце са комплексним фебрилним нападима. Степен морталитета зависи и од старости, пола и удруженог коморбидитета (32).

У вези са тим је и разматрање утицаја епилепсије на кардиоваскуларни и ендокрини систем, па је откриће фамилије натриуретичких пептида (НП) који се ослобађају у току ЕН омогућило помак у сагледавању нервно-срчано-ендокрине осовине току самог напада. Ослобођени НП порекла зида срчаног мишића или хипокампуса, узрокује вазодилатацију, повећава натриурезу, и инхибира симпатичке ефекте на кардиоваскуларни систем (33).

Пацијенти са епилепсијом имају повишен ризик од настанка нагле и неочекиване смрти (SUDEP - sudden unexpected death in epilepsy) који је виши код рефрактерних, симптоматских напада, код епилепсија које почињу у ранијој доби, затим у пацијената на политерапији, и код особа мушког пола.

1.2.1. Рекурентност након првог напада

Ризик од поновног напада је укључен у актуелну дефиницију епилепсије која је обухватила и оне случајеве са једним непровоцираним или рефлексним нападом, у којих постоји присутан висок ризик од рекурентног напада (1). Овај ризик зависи од типа епилепсије, старости, епилептичког синдрома, етиологије, фотосензитивности, лечења и многих других фактора (34). Ризик од појаве новог напада је највиши у периоду непосредно након првог напада, износи 48% у току 2 године, а најнижи ризик постоји од напада код којих се провоцирајући фактор може избећи. Ризик од рекурентног напада након два непровоцирана напада виши је него након првог и износи 60-90% (35). Уколико се поновљен напад десио у току 24 сата након претходног, ризик од рекурентног напада је исти као након првог непровоцираног напада (36). Ризик од поновне кризе, након првог потврђеног епилептичког напада се сматра повишеним у особа са ранијим васкуларним, запаљенским или трауматским оштећењем мозга, постојање епилепсије код бар једног рођака, у оних са парцијалним типом напада, са неуролошкиом испадима при првом прегледу, и са епилептиформним променама на електроенцефалографском (EEG) прегледу (37). Као и у одраслој

популацији, процењени ризик у деце је виши уколико постоји структурална лезија мозга и епилептиформне промене на EEG. У деце која су имала епилептиформне промене на EEG након првог напада ризик од поновног напада у следеће две године је износио између 56-71% (38, 39). У случају Јувенилне миоклоничке епилепсије или структуралних лезија мозга као што су малформације кортикалног развоја или кавернозне малформације, ризик од рекурентних напада је различит и може бити присутан и неколико декада (40,41). Ризик од рекурентног напада временом опада али никада не достиже ниво здраве особе која није имала нападе. Након првог непровоцираног напада, у приближно 80-90% особа са поновним нападом рецидив се деси у току следеће две године (42).

Обзиром да први напад може бити манифестација наступајуће епилепсије или остати изоловани догађај неопходно је што тачније проценити ризик за појаву поновног напада. Неопходност благовременог и тачног дијагностиковања епилепсије се наметнула и због случајева погрешно постављене дијагнозе епилепсије или негирања њеног постојања који могу имати озбиљне негативне медицинске и социоекономске последице на пацијента. Према различитим студијама удео погрешно постављене дијагнозе епилепсије износи 4,6-30% (43). Саму дијагнозу епилепсије некада отежава недостатак валидних документованих података из дужег периода који је претходио првом епилептичком нападу и који је са аспекта постојања претходних напада-неизвестан. Због тога се инциденције новонастале епилепсије (након поновљеног епилептичког напада) и новодијагностиковане епилепсије (која се дијагностикује након више од два епилептичка напада) разликују (44).

1.2.2. Акутни симптоматски напад

Претпоставља се да искуство акутног симптоматског напада (АСН) у току живота доживи око 8% особа. За разлику од епилептичног напада који је резултат предиспозиције мозга да генерише епилептичке нападе, АСН су манифестација изазваног акутног поремећаја функције мозга. У ову групу поред фебрилних напада у новорођенчади и мале деце и неонаталних напада у деце млађе од 28 дана, спадају и АСН који су у блиској временској вези са акутним системским поремећајем, или акутним оштећењем централног нервног система које може бити различите етиологије (26). Препорука је да се као АСН сматра напад који се десио у првих седам дана након:

можданог удара, трауматске повреде мозга, аноксичне енцефалопатије, интракранијалне операције, или као иницијална манифестација хроничног субдуралног хематома, током активне инфекције централног нервног система, или у активној фази мултипле склерозе и других аутоимуних болести. У факторе који могу провоцирати нападе спадају и: токсичне супстанце, лекови (кинолон, пеницилин, цефалоспорини, трициклични антидепресиви, антиеметици, нестероидни антиреуматици, литијум, антипсихотици); узимање дрога (кокаин, метамфетамин), прекид узимања алкохола и бензодиазепина; пад Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , глукозе у крви, а пораст Na^+ и азота у крви. Ови напади се не могу сматрати епилепсијом, и као такви се у епидемиолошким студијама посматрају одвојено. Напади који повезани са узимањем алкохола, су или последица акутне интоксикације, или се могу јавити у току 7-48 h од прекида његовог конзумирања. АСН се чешће јављају код коришћења кокаина и крека, у односу на хероин и марихуану (44). Према неким проценама АСН чине трећину свих афебрилних напада, а половину свих афебрилних и фебрилних напада. Најчешћи узрок су цереброваскуларна болест, траума, инфекција централног нервног система (ЦНС), и обустава лекова. Инциденција АСН је висока у детињству због инфекција ЦНС, након чега опада, да би се у мушкараца старих 65-74 године јако повећала (55,1/100 000 становника), у односу на жене (15,5/100 000). Са аспеката морталитета и рекурентности напада прогноза након првог АСН и првог непровоцираног напада је веома различита. Морталитет након АСН са присутном можданом лезијом је у односу на први непровоцирани напад 8,9 пута виши у следећих 30 дана, а у даљем периоду се не разликују. Особе са АСН у следећих 10 година имају 80% мању вероватноћу за поновљеним непровоцираним нападом у односу на оне са првим непровоцираним нападом (45).

1.3. ЕТИОЛОГИЈА ЕПИЛЕПСИЈА

Етиолошки аспект епилепсије је варијабилан, мултифакторијалан, и због тога је често арбитралан са аспекта генетских, стечених и провоцирајућих фактора (46). Идентификовање генетског фактора није увек могуће, иако је он у симптоматским и провоцираним епилепсијама несумњив. Уколико епилепсију схватимо као процес, са физиолошког и клиничког аспекта постоји разлика између „раног“ симптоматског- и

„каснијих“ напада (често је навођен пример посттрауматске епилепсије), јер се у току латентног периода од АСН до појаве непровоцираног напада одвијао процес епилептогенезе. Утврђивање етиологије епилепсије је важна основа за лечење и прогнозу болести, а развој нових технологија унапређује степен разоктривања структуралних, молекуларних и генетских поремећаја које су у основи многих епилепсија (Табела 2).

Табела 2. Етиолошке категорије епилепсија

1. Идиопатске
 2. Симптоматске
 3. Провоциране и рефлексне
 4. Криптогене.
-

Према:Shorvon SD (2011) (46)

1.3.1. Идиопатске епилепсије

Идиопатске епилепсије су оне са претпостављеним или јасним доминантно генетским пореклом без препознатљиве неуроанатомске или неуропатолошке абнормалности (Табела 3). Идиопатске епилепсије су честе у касном детињству и адолесценцији, док у укупној популацији пацијената са епилепсијом чине 20-30%. У прилог дијагнозе идиопатске епилепсије говори јављање напада пре 25-те године, са абсансним, миоклоничким, тоничко-клоничким и атоничким нападима. У достизању синдромске дијагнозе епилепсије користе фенотипски елементи као што су: тип напада, ЕЕГ абнормалности, одговор на антиконвулзивну терапију, узраст када почињу, постојање епилепсије у породици, присуство промена видљивих неурорадиолошких или патохистолошких прегледа и других неуролошких или психијатријских поремећаја или коморбидитетних стања (47).

Табела 3. Неки од хуманих гена који су идентификовани у идиопатским епилептичким синдромима:

Епилептички синдром	Хромозомска локација	Ген
Бенигне фамилијалне неонаталне конвулзије	20q13;8q24	KCNQ2;KCNQO3
Бенигни фамилијарни неонатални инфантилни напади	2q24	SCN2A
Тешка миоклоничка епилепсија детињства	2q24	SCN1A
Дечија абсансна епилепсија са фебрилним нападима	5q31	GABRG2
АД јувенилна миоклоничка епилепсија	5q34	GABRA1
Јувенилна миоклоничка епилепсија	6p21	EFHC1
АД идиопатска генерализована епилепсија	3q26	KLCN2
АД парцијална епилепсија са аудитивним знацима/ АД латерална епилепсија ТЛ	10q24	LGI1
АД ноћна епилепсија ФР	20q13; 1q	CHRNA4; CHRNB2
Генерализована епилепсија са фебрилним нападима+	2q24; 19q13	SCN2A;SCN1B

АД-аутозомно доминантна; ТЛ-темпорални лобус; ФЛ-фронтални лобус.

Према: *M.R. Winawer. Epilepsy & Behavior (2006) (47).*

1.3.2.Симптоматске епилепсије

Стечене епилепсије чине око 40% свих случаја епилепсија (31). Стечене епилепсије карактерише настанак спонтане рекурентне епилептиформне активности која је изазвана можданим оштећењем. У раном дечијем узрасту перинатални и конгенитални фактори су најчешћи узрок епилепсије. Епилепсије са почетком у одраслом добу припадају групи симптоматских или криптогених. У средњој доби траума је нешто чешћи узрок епилепсије, док је у укупној популацији пацијената са епилепсијом она узрок у 3-5%. У старијим старостним групама присутан је пораст удела епилепсија чији су узрок тумори (просечно 6%, 13% у старијих), и цереброваскуларни инзулт (просечно 15% , 30-50% у старијих) (13).

У оквиру симптоматских епилепсија налазе се и оне са преобладајућом генетским или развојним аномалијама мождане структуре (као што је фокална кортикална

дисплазија), и оне са преобладајућом стеченим узроком у склопу: раније васкуларне болести (мождани удар), трауме мозга, постинфективних промена паренхима мозга, церебралних тумора или имунолошких поремећаја (46). У поређењу са осталим етиолошким групама епилепсија, симптоматске епилепсије имају знатно већи степен морталитета, и то у односу на идиопатске два пута, а у односу на криптогене и до четири пута.

1.3.2.1. Посттрауматска епилепсија

Посттрауматску епилепсију (ПТЕ) карактерише рекурентна појава напада који су последица трауматске повреде мозга. Удео ПТЕ у свим симптоматским епилепсијама је 20%, а оне чине око 5% свих епилепсија.

Напади који настају као последица трауме мозга могу се јавити: непосредно у првих 24 сата, или као рани напади у току прве недеље након повређивања или у форми касних напада 8 и више дана након повреде. Инциденција непосредних напада је 1-4%, раних напада 4-25%, а касних посттрауматских напада 9-42%. У 80% свих пацијената са ПТЕ први напад се деси у току годину дана након повређивања. Настанку ПТЕ погодују трауматски едем, дифузна аксонална лезија, исхемија, нагомилавање гвожђа затим оштећење глутаматом, биоактивним липидима и слободним радикалима, и касније формирање цикатрикса. Вероватноћу настанка ПТЕ повећавају и дуг период губитка свести након повређивања, пост-трауматска амнезија ако је дужа од 3 дана, пробојни и хеморагични тип оштећења, дифузне мождане контузије, акутни субдурални хематом са хируршком евакуацијом, рани посттрауматски напад и фрактура лобање (48).

Процењени релативни ризик од напада је 1,5 код благих повреда праћених губитком свести који је краћи од 30 минута; након умерено тешких повреда он износи 2,9 (губитак свести 30 мин до 1 дан), а након тешких повреда (губитак свести преко 1 дан, са или без субдуралног хематома и контузија) релативни ризик од појаве епилептичких напада износи 17.2 (49). Највиши ризик од ПТЕ је код пенетрантних повреда мозга. Ризик од појаве рекурентних напада након раног посттрауматског напада је висок, али је још виши код касних пост-трауматских напада.

1.3.2.2. Епилепсија васкуларне етиологије

Епилепсија и мождани удар (МУ) спадају у честе и са аспекта онеспособљености, озбиљне неуролошке болести. У старијих особа МУ је узрок трећине нових симптоматских епилепсија. Годишња инциденција епилепсије износи 44/ 100 000, а код особа старијих од 60 година она је 127.2/100 000, повећава се на око 150,9/100 000 у особа 70-79 година, а цереброваскуларна болест је препозната као узрок у половини случајева (50). Инциденција раних напада после МУ се процењује између 2,4 и 5,4%, а касних је 3-15%. Ризик за настанком епилепсије у групи пацијената са раним нападима је око 30 %, а са касним је знатно виши и износи око 90%. Епилепсија након МУ је чешћа у млађих особа, код тешког и хеморагичног МУ, хеморагичне трансформације инфаркта мозга, и великих лезија које често прелазе лобарну границу. Присутан је став да да је тежина шлога у предикцији напада независна од величине исхемије на СТ-у, што је последица постојања пенумбре која је и сама епилептогена. Кортикални инфаркти у односу на величину МУ су независни ризико фактори од настанка епилепсије. У овој групи симптоматских епилепсија најчешће се јављају фокални, затим генерализовани напади, док је ЕС најређи (51). Док је епилепсија у пацијената са дубоким или лакунарним МУ ретка (у 1-2%), велики инфаркт у предњој циркулацији је релативно често удружен са настанком епилепсије (11%) (52). При том релативни ризик од касније епилепсије пропорционално расте са порастом пречника васкуларне лезије. Треба рећи да постојање ризико фактора за васкуларну болест, укључујући хипертензију, повишен холестерол и хипертрофију десне коморе, чак и у одсуству МУ, значи повишен ризик од настанка епилепсије.

Разматрајући механизме раних и касних ЕН након МУ може се подвући паралела са пост-трауматском и пост-инфективном епилепсијом. Док код раних напада главну улогу играју акутни хомеостатски поремећаји, укључујући и хипергликемију и поремећену ацидобазну равнотежу, у касним нападима селективна смрт неурона, пад инхибиторне синаптичне трансмисије, затим деаферентација и митохондријалне промене у процесу епилептогенезе резултују спонтаним ЕН. У овом процесу игра улогу и исхемична пенумбра у којој долази до оштећења мембранских фосфолипида, ослобађања ексцитотоксичног глутамата, лактата, пада GABA- функције, и развоја инфламаторних промена значајних у епилептогенези, и која и сама представља иритабилну зону и омогућава фокусну активност (51).

Улога EEG у периоду након МУ, је у идентификацији ЕН, не-конвулзивног ЕС. Присуство периодичне латерализоване епилептиформне активности након МУ се разматра или као манифестација оштећења мозга посебно уколико је прати хипергликемија и хиперпирексија, или као епилептички феномен (Миоклонички епилептички статус у коми) (51).

Поред МУ васкуларни узроци ЕН могу бити и: субарахноидална хеморагија (у 25% пацијената), артериовенске малформације (фокални напади се јављају у 17-40%), кавернозни хемангиоми (напади се јављају у 40-80%), интрацеребрална крварења (у хемисферама су удружени са нападима у 54%), хипертензивна енцефалопатија, тромбоза кортикалних венских синуса и артериосклероза крвних судова мозга (13).

1.3.2.3. Епилепсија и тумори

Туморима придружена епилепсија (ТПЕ) допунски погоршава квалитет живота пацијената са малигном болести. У којој ће мери тумор мозга бити удружен са епилепсијом зависи од типа тумора и његове локализације. Удруженост ТПЕ и тумора централног нервног система ЦНС је два пута чешћа код спорорастућих глиома и глионеуралних тумора у односу на брзорастуће глиоме у одмаклој фази болести. Због своје хетерогене структуре глионерални тумори садрже високо ексцитабилне зоне и најчешће су удружене са ТПЕ. Према хистопатолошким подтипovima удруженост астроцитома и олигодендроглиома са нападима износи до 80% (53).

Споро-прогредирајући тумори прожимањем структура мозга проузрокују глиозу и инфламаторну реакцију која изостаје у пацијената са туморима у којих се ТПЕ не јавља. Мултифакторијалност епилептогенезе ТПЕ се састоји у интеракцији генетских фактора, изменама перитуморског ткива, поремећеном ослобађању и поновном преузимању неуротрансмитера у синапсама као и у екситотоксичком ефекту глутамата. Уз то није занемарљив ни ефекат масе и прекид локалних неуронских мрежа у случају брзо растућих тумора, као и оштећење КМБ. У ткиву које окружује тумор доказан је пораст рН и лактата, пад протока крви и пад метаболизма глукозе. EEG студије су указале на присуство епилептиформне активности у окружењу тумора и на удаљености

до 2 cm. Супротно од малигнух тумора, менингеоми су неинфилтративни, обично екстрааксијални и ређе удружени са ЕН (у 13-26%) (54).

Утицај локализације тумора у знатној мери одређује учесталост појаве ТПЕ. Појава ТПЕ је виша у случају фронталног, темпоралног (глионеурални тумори) или тумора паријеталног режња у односу на туморе који су смештени окципитално. Уколико је менингеом смештен парасагитално/парафалсно у близини премоторног кортекса ризик од појаве ЕН је виша него уколико је он смештен у селарној регији (54).

Најчешћи типови напада у пацијената са ТПЕ су генерализовани тоничко клонички и фокални дискогнитивни напади, док су парцијални и секундарно генерализовани напади ређи (Табела 4).

Табела 4: Учесталост појединих типова напада у пацијената са ТПЕ

Типови напада	Учесталост напада (%)
Фокални без поремећаја свести	4,4-20
Фокални са поремећајем свести	16-36
Генерализовани	18-33
Секундарно генерализовани	6,7-17,8

Према: Cowie CJA. (2014) (54).

1.3.2.4. Инфективне болести ЦНС-а и епилепсија

Инфламаторни процеси могу бити узрок ЕН изазивањем неуроинфламације у епилептичном мозгу која утиче на неуроваскуларну и глијалну функцију и иницира иктално пражњење. Са друге стране, значајна системска инфламација посредством оштећења КМБ ремети јонску или неуротрансмитерску хомеостазу и узрокује епилептиформна пражњења. За време ЕН долази до ослобађања инфламаторних медијатора који узрокују неуродегенерацију, ангиогенезу и васкуларно ремоделовање. Кључна тачка овог механизма је повећана пропустљивост КМБ која узрокује улазак и накопљање K^+ што води деполаризацији неурона и њиховом учесталом пражњењу. Сем тога K^+ доводи до појачане активности проинфламаторног IL-1 β . Тиме је створен ланац узрочно-последичних односа од повећане пропустљивости КМБ, преко поремећене хомеостазе K^+ до проинфламаторних медијатора (21).

Од инфективних агенаса који узрокују хроничну епилепсију значајно је поменути бактеријске инфекције (менингитис, ризик за ЕН је повишен пет пута), туберкулозу ЦНС-а, вирусне енцефалитисе, синдром стечене имунодефицијенције, субакутни склерозирајући паненцефалитис, апсцес мозга (удруженост са ЕН у 33-72% преживелих пацијената) као и паразитозе (13).

У случају енцефалитиса који су удружени са епилептичким нападима могу се детектовати аутоантитела на субјединице NMDA-рецептора, затим на специфичне протеине K^+ канала, или на интрацелуларну декарбоксилазу глутаминске киселине. Склоност да се ЕН јављају уз повишену температуру постоји у епилепсијама узрокованим каналопатијама (SCN1A) или код мутације гена PCDH 19. У дечјем узрасту ЕН који се везују за повишење температуре и/или фебрилну инфекцију и неуролошка оштећења могу бити део посебних епилептичких синдрома (21).

1.3.2.5. Епилептички напади код системских болести

Системске болести и поремећаји могу изазвати акутне симптоматске нападе или бити узрок хроничној епилепсији. Од врсте органа или природе системског поремећаја зависи механизам настанка и манифестација напада и напokon, приступ болести и њено збрињавање који се првенствено усмерен на санацију примарног обољења.

Код акутне или хроничне бубрежне инсуфицијенције ЕН се јављају у трећине пацијената. Напади су најчешће генерализованог типа, могу бити и фокални, а понекад се региструју и миоклонизми. Епилепсија је ређе део клиничке слике хепатичке енцефалопатије, коју карактерише појава генерализованих или фокалних напада. Аноксично –исхемична енцефалопатија која настаје након пролазног срчаног застоја је удружена са појавом епилептичких напада у 15-44% пацијената, а појава напада у форми миоклоничког статуса је поуздан знак лоше прогнозе. У току акутних егзацербација астматичних напада може се развити хипоксијом изазван генерализован напад, док је настанак хроничне епилепсије у овим случајевима редак. Међутим токсички ефекат теофилина, или дејство изонијазида у пулмолошких пацијената може бити узрок настанка епилептичког напада. Тежи облици хипотиреозе као и само лечење тироксином могу бити узрок генерализованих напада у око 20% пацијената. У

случају целијакије и Виплове болести (Whipple) благовремено примењена дијета и адекватна терапија су удружене са повољним исходом (13).

1.3.3. Криптогене епилепсије

У случају криптогене епилепсије према семиологији напада и електрофизиолошком налазу, симптоматска етиологија је претпостављена иако се узрок доступним дијагностичким методама не може идентификовати (46).

1.3.4. Преципитација епилептичких напада: провоциране и рефлексне епилепсије

Уколико неки специфичан унутрашњи или спољни фактор узрокује ЕН у особе код које су одсутне јасне неуропатоанатомске промене, тада се ови напади сврставају у групу провоцираних. Да напади могу бити преципитирани знало се у Старом веку, а касније су као узрок често навођени стрес, инфекција, грозница, дентиција, алкохол, токсини, ендокрини поремећаји, опстипација, и дефицити витамина. Да свест о утицају преципитаната на појаву напада имају и сами пацијенти показује податак да 28 % њих сматрају да је 100% њихових напада повезано са преципитирајућим фактором, док половина пацијената сматра да је удео преципитирајућих фактора значајан у више од 50% напада. Овај аспект је посебно значајан у рефракторним епилепсијама, где би избегавањем преципитаната у барем петини случајева напади могли бити избегнути (55).

Рефлексне епилепсије су хетерогена група провоцираних епилепсија, које могу бити наследне (аудиогена, фотосензитивна, епилепсија узрокована врућом водом), или ненаследне као „startle“ епилепсија у лезијама префронталних региона која је везана за детињство и адолесценцију. Узрок рефлексних напада ретко могу бити и разни стресни стимулуси који путем хипоталамичко-питуитарно-адреналне мреже и симпатичко-адреналне-медуларне осовине могу утицати на праг за окидање напада, па је разликовање стресом-изазваних напада и псеудоепилептичких напада приоритет, у чему значајну улогу има провокација у току EEG мониторинга (56).

Катаменијалну епилепсију карактерише егзацербација напада која је у вези са менструалним циклусом. Најчешће ЕН настају 3 дана пре и после крварења.

Егзацербација напада се везује за нагли пад прогестерона у пременструалном периоду, који има за последицу пад GABA- инхибиције. Уз то и други неуроактивни стероиди као што је дехидроепиандростерон-сулфат и тетрахидродеоксикортикостерон који су модулатори GABA_A рецептора могу играти значајну улогу у егзацербацији епилептичких напада (57).

Са аспекта узрока, типова напада, неурорадиолошког и EEG налаза, ЕН удружени са узимањем алкохола представљају разнолику групу. Уколико се јави напад који је кратак, генерализован тоничко клонички, у оквиру 6-48 h од задњег узимања алкохола, или су то мултипли напади, најчешће у периоду од 6 часова, напад може бити део апстиненцијалног синдрома. Опрез је потребан код појаве парцијалних напада као и епилептичког статуса који су много чешће удружени са структуралном лезијом мозга. Проблем се може посматрати са аспекта високог ризика од пострауматских и напада након цереброваскуларног инzulта који постоје у зависника од алкохола. Сматра се да је половина свих напада у ових зависника последица придружених болести и стања за која ови пацијенти носе ризик, а то су сем последица кранијалног трауматизма и можданог удара, такође и постојање идиопатске генерализоване епилепсије, тумора, инфекција, глиозе, и токсичко-метаболичког поремећаја. Зато је и у случајевима напада који су на први поглед повезани са алкохолом, неопходно спровести потребну неурорадиолошку и EEG дијагностику (58).

1.4. МЕТОДЕ У ЕТИОЛОШКОЈ ЕВАЛУАЦИЈИ ЕПИЛЕПСИЈА

Метод клиничке обраде оболелих од епилепсије карактерише посебност и систематичност како клиничког прегледа, почев од анамнезе, хематолошко-биохемијских, све до допунских неурофизиолошких, неурорадиолошких и неуропсихолошких испитивања.

1.4.1. Зоне епилептичке дисфункције

Епилептогена лезија се дефинише као поремећај мождане структуре који је директан узрок епилептичког напада. Налази као што су: хипокампадна склероза, кортикалне

дисплазије, каверноми, фокалне глиозе, атрофије или енцефалитис, мањи ембрионални тумори или хамартоми, указују на присуство епилептогене зоне у околини.

Зона икталног почетка је део кортекса из којег се напади генеришу и која обухвата предводничку зону у којој се налазе неурони који започињу напад. Епилептогена зона је шира од зоне иктусног почетка и не мора да се поклапа са структурном лезијом.

Симпатогену зону чини део мозга који производи иницијалну иктусну клиничку симптоматологију. Иритативна зона је зона кортекса која генерише интериктусне шиљке, шира је од епилептогене зоне и може се ширити у обе хемисфере.

Зона функционалног дефицита је кортикални део у којој постоји неепилептичка дисфункција, која је последица структуралне лезије али и интериктусних и иктусних епилептиформних пражњења (13).

У евалуацији епилептогене лезије од користи су неурорадиолошке методе : компјутеризована томографија (СТ) и MRI.

1.4.2. Компјутеризована томографија мозга

СТ мозга, иако широко коришћена као неинвазивна и приступачна метода, има мале могућности за откривањем потенцијално епилептогене лезије, сем у случају МУ који је чест узрок епилепсије у старијих особа. Конгениталне аномалије: хидроцефалус, поренцефалија, хемиатрофија, агенеза жуљевитог тела су видљиве на СТ-у док је повезаност атрофије можданог кортекса и епилепсије непоуздана. Процењује се да је прецизност СТ-а у пацијената са ТУ мозга око 95%, (59). Сем овога овом неурорадиолошком методом се могу открити карактеристичне промене у пацијената са неурофиброматозом, код туберозне склерозе као и у случају Sy Sturge Weber, паразитоза и абсцеса мозга. Највиша је учесталост позитивних налаза на СТ-у код пацијената са посттрауматском епилепсијом, позних епилепсија неопластичке етиологије, са МУ и атрофијом, а најређа код деце са примарно генерализованим нападима и абсансима (13).

1.4.3. Магнетна резонанција мозга

У циљу свеобухватног лечења и ослобађања пацијента од напада неопходно је идентификовати сваки потенцијални узрок епилепсије. Преглед MRI у пацијената са епилепсијом обухвата протокол који укључује стандардне и допунске секвенце (Табела 5).

Табела 5: MRI секвенце у употреби код пацијента са епилепсијом

Стандарне секвенце	T2-weighted, аксијална, fast-spin echo (FSE)
	T2-weighted, коронална високе резолуције
	FLAIR
	T2-weighted, axial, fast-spin echo (FSE)
	T1-weighted, коронална, волуметријска аквизиција
	T2 релаксометрија хипокампуса.
Честе допунске секвенце	Аксијални DWI (diffusion weighted imaging)
	MR ангиографија
	MR спектроскопија
	Скенирање перфузије
	Пост-контрастно-гадолинијумом.

Према: Craven I, Griffiths PD, Hoggard N. *Clinical Radiology* (2011) (59).

Мезијална темпорална склероза се на MRI карактерише смањењем волумена хипокампуса, порастом интензитета сигнала, и губитком хипокампадне унутрашње структуре што се најбоље приказује „T1-weighted inversion recovery“ секвенцама, док је T2-weighted FLAIR секвенца важна у потврди присуства глиозе. Остали налаз који подржава ову дијагнозу је присуство истостране атрофије таламуса, форникса, или темпоралног лобуса који су присутни у 40-80% случајева (59). Најчешћи тумори су ганглиоглиоми, дисембриобластични неуроепителијални тумори, олигодендроглиоми, и „low-grade“ астроцитоме. Ређи су менингеоми, мултиформни глиобластом, лимфоми, метастазе.

Развој церебралног кортекса се одвија у три фазе: кортикалне пролиферације, миграције кортикалних неурона ка периферији, и организовање кортекса. Уколико се бар један од ових процеса не одигра како би требало, настају кортикалне абнормалности (Табела 6).

Табела 6. Преглед класификације кортикалних малформација

Поремећаји пролиферације

Не-неопластична

Хамартоми, Туберозна склероза

Хемимегаленцефалија

Кортикална дисплазија са балонираним ћелијама

Неопластична

Дисембриопластични неуроепителни тумор

Ганглиogliом/Ганглиоцитом.

Поремећај неуронске миграције

Лисенцефалија/субортикална тракаста хетеротопија

Хетеротопије

Субепендимална

Субкортикална

Маргинална глионеурална

Поремећај кортикалне организације

Полимикрогирија и схизенцефалија

Кортикална дисплазија без балонираних ћелија

Микродисгенеза

Кортикална дисплазија која није класификована на другом месту

Према: Craven I, et al. Clinical Radiology (2011) (59).

Артериовенске малформације (АВМ) са каверномима имају сличну MRI презентацију, а разликује их постојање крвног суда који храни АВМ, а који је одсутан у каверному. Прележане инфекције ЦНС-а, затим ранији МУ, траума, и операције, доводе до глиозе која је видљива на MRI.

MRI преглед деце се ретко индикује након првог епилептичког напада сем ако постоји фокусни неуролошки дефицит, фокусни спори таласи у EEG-у, ментална ретардација,

неурокутани синдроми или сумња на мождани дисморфизам. Код новорођенчета сива маса је у хиперсигналу, а бела у хипосигналу на T₁, а у хиперсигналу на T₂. Кортекс поприма сигнал као у одраслог у периоду 6-12 месеци, а MRI стиче изглед одраслог са 3-4 године живота (13).

1.5. КЛАСИФИКАЦИЈА ЕПИЛЕПСИЈА

Од прве публиковане класификације напада из 1960-те године до оних савременијих из 1981. (ILAE,1981) (11) и 1989. године за класификацију епилепсија су коришћена актуелна сазнања клиничких неуронаука, неурорадиолошких, геномских и молекуларних истраживања (27). Обзиром да су сазнања о генетици епилепсија и њеним механизмима побољшана, предложена је нова схема организације епилепсија и епилептичких синдрома 2010-те од стране ILAE (60). Сумарни приказ класификације епилептичких напада према месту настанка се налази у следећој табели (Табела 7.) (Прилог 2.) (60).

Табела 7. Класификација епилептичких напада према месту настанка.

1. Фокални

- Без поремећаја свести
- Са поремећајем свести
- Који еволуира у билатерални конвулзивни напад.

2. Генерализовани (билатералан симетричан без фокалног почетка)

3. Некласификовани напади (неадекватни или некомплетни подаци)

4. Епилептички спазми.

Према: Berg AT et al. Epilepsia (2010)(60).

Према новој предложеној терминологији организације напада и епилепсија из 2010 редефинисан је концепт генерализованих и фокалних напада и предложена употреба специфичних електроклиничких синдрома. Електроклинички синдром је комплекс клиничких карактеристика, знакова, и симптома који заједно дефинишу посебан, препознатљив клинички поремећај. Они су посебан објекат генетских, неурофизиолошких, неурорадиолошких анализа и испитивања начина лечења. У новој

терминологији организације напада из 2010-те предложена је „посебна група напада и хируршки синдроми“ (MTLE, Rasmussen sy, геластички напади са хипоталамичним хамартомом, хемиконвулзија-хемиплегија синдром); и група „не–синдромских“ епилепсија (епилепсије које карактерише структурално метаболички узрок, епилепсије непознатог узрока) (61).

1.6. КЛИНИЧКА СЛИКА ЕПИЛЕПТИЧКИХ НАПАДА

1.6.1. Генерализовани епилептични напад

Према новом концепту генерализовани ЕН се из одређене тачке шири обострано великом брзином захватајући билатералне неуронске мреже и при том може обухватити кортикалне и субкортикалне структуре и цео кортекс, некад уз извештан степен манифестне асиметрије (60). Током генерализоване епилептичке активности, fMRI (функционална магнетна резонанца) прегледи су указали на поремећај у темпоралним режњевима, таламусу, паријеталним и фронталним регионима, без промена у примарним зонама коре. Промене на fMRI студијама одговарају ексцесивној синхронизацији мреже која укључује таламус и паријетални кортекс, а постоје бројни докази да је деактивација прекунеуса и задњег цингулатног кортекса круцијални феномен који одређује настанак поремећаја свести у темпоралној епилепсији (61,62).

Генерализовани напади су често манифестација генетски узрокованих епилепсија дечијег доба и адолесценције, док су тонички и атонички напади чест симптом дифузног možданог оштећења у детињству.

Поремећај свести у класификацији епилепсија није кључни параметар, због доминације других карактеристика у току различитих напада (Табела 8). Тако, иако долази до губитка свести – слика захваћености моторне сфере и неким нападима доминира као што је случај са генерализовано-тоничко клоничким нападима. Неколико термина је у употреби за нападе којима је доминантни део семиологије поремећај свести. Тако периодични губици свести у епилептичком синдрому које карактерише иктални запис 3-Hz шиљак-талас-комплекса (ŠTK) у EEG чине генерализоване нападе абсансне епилепсије. Семиолошки сличан напад са сликом фокалног епилептиформног

пражњења на EEG је манифестација фокалног дискогнитивног напада. Према томе за доношење правилног закључка да ли ради о фокалном или генерализованом нападу неопходни су семиолошки критеријуми, EEG, и/или MRI мозга.

Табела 8. Напади сврстани према присутној моторној активности и степену поремећаја свести (63).

Тип напада		Моторни знаци		Свест
Аура		непромењења		нормална
Диалептички напад		одсутна или минимална		поремећена
Моторни напади	Једноставан моторни напад	Клонични напад	клонизми	Нормална или поремећена
		Тонични напад	Одржавана тоничка контракција	
		Тоничко-клонични напад	Тон-клон-покрети	
		Миоклонички напад	миоклонизми	
		Верзивни напад	Верзија	
		Епилептични спазам	спазми	
	Комплексан моторни напад	Аутомоторни напад	Дистални аутоматизми (рука, орални)	Нормална или поремећена
		Хипермоторни напад	Активност проксималне мускулатуре	
		Геластични напад	смех	
Специјални напади		Атонички напад	Редукција тонуса	Нормална/порем.
		Астатски напад	Падови	Нормална/порем.

	Акинетски напад	нема	Нормална
	Афазични напад	нема	Нормална
	Негативни миоклонички нап.	Кратка атонија	Нормална
	Хипомоторни напад	Минимална или одсутна	Не може да се интерпретира

Према: Noachtar S, Krotofil I. (2001) (63).

1.6.2. Фокални епилептички напади

Фокални епилептички напади су порекла кортикалних или субкортикалних неуронских мрежа које су локализоване у једној хемисфери. Уколико напади потичу из исте структуре њих карактерише истоветан иктални почетак и манифестације напада. Од врсте и броја захваћених неуронских мрежа зависиће број и тип напада. Поремећај свести настаје ширењем епилептичког пражњења ка кортикалним структурама контралатерално од извора напада. Он је чешћи код напада који захватају доминантну хемисферу.

Приближно 60% пацијената са епилепсијом болује од фокалног типа епилепсије. У трећине ових пацијената фокус је лоциран у темпоралном режњу, код исто толико пацијената фокус је у централној сензомоторној зони, док петина пацијената има фокус у фронталном режњу. Ређе су заступљени фокуси у другим кортикалним регионима. Екстратемпоралне епилепције од којих су најчешће фронтална и централна сензомоторна, често су последица цереброваскуларне болести. Етиолошки разјашњење фокусних епилепсија је могуће у мање од половине пацијената (64-66). Иктални феномени фокалних епилептичких напада могу бити припадати сфери перцепције, свести, моторике. Такође иктални почетак може имати вегетативне манифестације или "негативне" симптоме (атонички, астатички, хипомоторни, акинетски, и афазички напади) (67).

1.6.2.1. Локализаторни и латерализациони значај епилептичких знака и симптома

Клиничке карактеристике епилептичких напада које указују на епилептогену зону код фокалних епилепсија могу бити латерализациони и локализаторни. Хронолошка анализа редоследа икталних симптома у току напада у односу на делове захваћеног кортекса се назива семиологија напада (гр. σημεϊωτικός, семенитикос, – тумач знакова). Ова анализа указује на пут пропагације икталне активности из правца епилептогене зоне ка симпатогеној зони. Са аспекта семиологије, аура је део епилептичког напада кога дефинише искључиво појава субјективних симптома без објективних знака који би се могао документовати или обсервацијом потврдити, а која пружа значајне податке о зони почетка напада. Упоредном анализом EEG и семиологије напада долази се до значајних података о локализацији симптоматогене зоне.

Латерализациони знаци могу бити:

1. контралатерални (иктална имобилност руке, иктална дистонија, форсирана девијација главе у страну) или
2. ипсилатерални (рана нефорсирана девијација главе, унилатерални гестуални аутоматизми, постиктално брисање носа).

Латерализациони знаци могу указивати на захваћеност доминантне (постиктална афазија) или не-доминантне хемисфере (иктална очуваност говора, аутоматизми уз очувану реактивност). Појава да различите симптоматогене зоне буду истовремено захваћене или да се напади који почињу у различитим зонама могу проширити ка истој симптоматогеној зони умањује њихов локализаторни значај. Из тог разлога, сензитивни напади порекла примарне сензорне ареје контралатералне хемисфере имају висок степен локализаторне вероватноће, док семиологија суплементарне моторне коре због активације из праваца орбитофронталне или мезијалне паријето-окципиталне коре има мали локализаторни значај. Дијалептички напад који карактерише непокретност, зурење и нереаговање нема локализаторни значај сем уколико се не настави аутомоторном фазом са оралним или гестуалним аутоматизмима који су манифестација епилепсије темпоралног режња (ЕТР) (Табела 9) (68).

Табела 9: Приказ чешћих типова напада и њиховог порекла

Тип напада	Субтип	Симпатогена зона
Аура	Соматосензорна	Прим.соматосензорни кортекс (Бродманово поље 1,2, и 3b), Секундарни соматос.кортекс
	Једност.видна	Примар.визуелни кортекс (Бродманово поље 17, 18, и 19)
	Једноставна аудит.	Примар.аудиторни корт. (Бродманово поље 41)
	Вертигиозна	Темпороокципитални спој
	Олфакторна	Орбито-фронтални регион, амигдала, и инсула
	Абдоминална	Предња инсула, фронтални оперкулум, мезијални темпорални режањ, и SSMA
	Страх	Амигдала, хипокампус, мезијални фронтални режањ
	Déjà vu/jamais vu	Ункус, енториални кортекс, темпорални неокортекс
	Једноставни моторни	Примарни моторни кортекс (поље 4), премоторни
	Комплексни моторни	Предњи цингулум, орбитофронтални регион
	Геластички	Хипоталамус, антеромезијални фронтални регион, Базални темпорални део
	Диалептички	Лимбичке темпоралне структуре, цингулум, орбитофронтално и интермед фронтал. поље 8
	Аутономни	Амигдала, инсула, предњи цингулум

SSMA: епилепсија суплементарне сензомоторне ареје.

Преузето из: N. Foldvary-Schaefer, K. Unnwonngse. *Epilepsy & Behavior*; 20 (2011) (68).

1.6.2.2. Епилепсија фронталног режња

У серијама пацијената са епилепсијом који су хируршки лечени епилепсије фронталног режња (ЕФР) су чиниле до 30%, али је њихов удео био већи у пацијената који нису хируршки лечени. Типична клиничка манифестација напада је обухватала контралатералне клоничке покрете, једнострану или обострану тоничну моторну активност као и комплексне аутоматизме. У прилог ЕФР говори експлозиван почетак напада, брз развој, чести соматосензорни симптоми, хипермоторне манифестације, бипедални аутоматизми, гласна и неразумљива вокализација, комплексна постуралност у првој фази напада. У односу на епилепсију темпоралног режња напад је краћи, а ређе га прате аутоматизми, зурење и дуга постиктална конфузност.

Манифестације напада у току епилепсије фронталног лобуса зависе од икталне симптоматогене зоне, а њихов локализаторни или латерализациони значај зависи од једностране или обостране презентације. Тако фокални клонички напади порекла примарне моторне коре (Brodmann area 4) и њеног непосредног суседства, који се

манифестују гримасирањем, девијацијом погледа (Brodmann area 8) и тоничним феноменима, су последица епилептичне активности у зонама које су стриктно унилатерално локализоване. Потешкоће у дијагностиковању локализације фокуса постоје код напада порекла премоторног и суплементарног моторног кортекса са функцијама које имају обострану презентацију, као и код контралатералних епилептиформних пражњења у случају присутних мезијалних фронталних фокуса („парадоксна латерализација“) који су недоступни скалп-ЕЕГ-у (69,70,71). Због тога су латерализациони и локализаторни подаци које даје иктални и интериктални ЕЕГ у ЕФР мање сигурни него у темпоралној епилепсији (72), а допунски разлог је и велика брзина ширења епилептичких пражњења путем бројних веза између фронталних лобуса (73). Клиничка семиологија напада који почињу у фронталном или темпоралном режњу се у већини случајева разликују (74).

Асиметричан завршетак након секундарно генерализованог напада (16%) је значајно удружен са истостраним почетком напада. Изолована иктална вокализација је значајно чешћа у пацијената са почетком у десностраној хемисфери, док код неких пацијената она нема латерализациони значај. У ЕФР учесталост поремећаја стања свести је ређи код захваћености прецентралног гируса (у 25%), а уколико је захваћен и прецентрални и премоторни кортекс до поремећаја свести долази чешће (64%-78%). Иако се у оквиру префронталног напада уз икталну комплексну моторну активност не мора јавити поремећај свести, сећање везано на сам напад и повезане догађаје може изостати (75).

1.6.2.3. Епилепсија темпоралног режња

Епилепсије темпоралног режња (ЕТР) се најчешће манифестују парцијалним комплексним нападима. Семиолошки гледано почетак обично почиње ауром, затим настаје помућење свести, следи моторни застој који је у даљем току праћен аутоматизмима. Зависно од пропагације икталне активности може се јавити спектар моторних знакова који даље могу водити секундарној генерализацији. Након напада се може јавити различит степен конфузности. У зависности од структуре темпоралног режња који иницира епилептички напад, ЕТР се могу поделити у четири клиничка подтипа:

1. мезијална ЕТР -карактерише је епигастрична аура, страх, касни аутоматизми, касни губитак контакта, дуго трајање, ретка секундарна генерализација.
2. латерална ЕТР -карактеришу је: аудитивне халуцинације, илузије, вртоглавица, иницијални губитак контакта, краће трајање,честа секундарна генерализација. Немају фебрилне нападе у анамнези нити хипокампау склерозу на MRI.
3. мезио-латерална ЕТР -карактеришу је епигастрична аура, иницијални губитак контакта, рани ороалиментарни аутоматизми и вербални и вокални аутоматизми, дуго трајање напада.
4. темпорална „плус“ ЕТР (мултилобуларног порекла: темпоралног, орбито-фронталног, темпоро-паријето-окципитална раскрсница) -карактерише је густаторна аура, ротаторни вертиго, аудитивне илузије, контраверзија очију/главе, пилоерекција, ипсилатерална тоничка постуралност и постиктална дисфорија.

1.6.2.4. Епилепсија паријеталног режња

Епилепсије паријеталног режња (ЕПР) чине 1-2% фокусних епилепсија у неуролошким серијама, док је њихова заступљеност виша у неурохируршким серијама и износи око 6%. Клиничку слику епилепсија паријеталног режња чине позитивни и негативни иктусни симптоми који се често преплићу. При томе соматосензорни симптоми (трњење, дизестезије, болни осећаји, пролажење струје кроз неки део тела) имају латерализациони значај. Остали позитивни симптоми као што су гениталне сензације код захваћености парацентралног лобулуса, соматске илузије, интраабдоминални осећаји претакања, стезања или мучнине, затим ветриго и илузије покрета као и визуелни феномени указују на захваћеност осталих региона паријеталног режња. Утрнулост и асоматогнозија су знаци захваћености недоминантне хемисфере, док се дисфазичне сметње могу јавити код захваћености доминантног паријеталног режња. Ови напади теже секундарној генерализацији посебно код захваћености парацентралног лобулуса. Интериктални и иктални EEG је у огромној већини случајева негативан. Као најчешћи узрок ЕПР, помињу се тумори, траума, артериовенске малформације и поремећај кортикалног развоја (13).

1.6.2.5. Епилепсија окципиталног режња

Епилепсије окципиталног режња (ЕОР) су у односу на оне порекла паријеталног режња, нешто чешће и чине 5-10% свих епилепсија. Уколико се јаве у детињству оне су често идиопатске, док се симптоматске и криптогене могу јавити у сваком узрасту. У току напада могу се јавити визуелни и окуломоторни симптоми. Сложеност визуелних симптома (елементарне или сложене халуцинације, слепило, визуелне илизује и палинопсија) је различита, и зависи од правца и брзине ширења напада преко спленијума ка контралатералној хемисфери. Напади се углавном јављају дању, а нека се јавља и фотосензитивност. При том се ови надражајни и дефицитарни симптоми јављају у видном пољу које је контралатерално од захваћене кортикалне зоне. Девијација погледа и главе се сматра поузданим локализаторним знаком. Уколико се напад шири у правцу темпоро-паријетално-окципиталног споја јављају се сложене визуелне халуцинације, а прогресија у правцу зоне испод Силвијеве бразде изазива нападе латералне или мезиотемпоралне епилепсије. Уколико је ширење изнад Силвијеве бразде настају фокусни напади сензитивног или моторног типа. У случају секундарне захваћености темпоралног режња долази до помућења свести. Неки поремећаји могу показати склоност захватања окципиталног режња као што су целијакија, метаболички поремећаји и еклампсија, а ови напади могу бити иницијални знак развоја Лафорине миоклоничне епилепсије или митохондријалне болести. У око трећине окципиталних напада иктални EEG не приказује промене (13).

1.6.3. Епилептички статус

Сваки од напада могу прећи у епилептички статус уколико трају дуже од 30 минута. ЕС подразумева појединачни напад који траје дуже од 30 минута, или серију напада који трају дуже од 30 минута између којих функција мозга није потпуно опорављена.

Раније називан “психомоторни статус“ или “диалептички статус”, у семиолошкој класификацији лимбички епилептички статус (ЛЕС) изазива потешкоће. Тако је још Пенфилд описао епилептичног пацијента који је иако потпуно несвестан ходао улицом, возио кола, свирао клавир на необично ригидан начин чак четири сата, и све време је реаговао на покрете и говор. Слично је скорије описано и у пацијента који је у таквом стању возио бицикл. Овакав тип напада је назван „зомби модел“ када и поред уобичајене активности у току напада не постоји „унутрашњи живот“ односно изостају

субјективни осећаји (76,77). Уз ове нападе везује се и феномен „форсиране пажње“ који је дефинисан као поремећај вољне контроле пажње у току напада, често на почетку напада, а узрокује га ширење патолошких електрофизиолошких пражњења ка фронталним мрежама које контролишу пажњу (78).

1.7. КАРАКТЕРИСТИКЕ СКАЛП ЕЕГ НАЛАЗА У ЕПИЛЕПСИЈА

Иако у дијагностици епилепсија не постоји златан стандард и њену је дијагнозу често тешко потврдити или одбацити, у испитивању епилептогеног кортекса EEG уз новије комплементарне методе испитивања, представља најпоузданији метод. При том он може дати одговор на питање да ли пацијент има епилепсију и где се налази епилептогена зона, и помоћи у разликовању епилептичког од неепилептичког пароксизмалног напада.

У процени типа или етиологије епилептичког напада неопходно је разчланити да ли се ради о фокалној или генерализованој епилепсији, односно идиопатској или симптоматској етиологији напада. Уколико епилепсија има фокални почетак на EEG-у са или без секундарне генерализације, јасно је постојање епилептичког фокуса, па се ради или о криптогеној епилепсији, или о симптоматској епилепсији где је присутна неурорадиолошка структурална лезија.

EEG методом снимања се, скалп или кортикалним електродама региструју сумирани ексцитаторни и инхибиторни постсинаптички потенцијали апикалних дендрита пирамидалних неурона површних слојева кортекса. Због физиолошких механизма и неуронских мрежа ширења, сама локализација извора бележене активности може бити удаљена. Електрична пражњења током напада се могу регистровати путем електроенцефалограма и магнетоенцефалографије, а карактеришу их висока фреквенца и амплитуда електричних или магнетних сигнала.

Спавање има активирајући ефекат на учесталост интерикталних пражњења посебно у току спороталасног спавања 1 и 2 у пацијената са генерализованом или фокалном епилепсијом, а појава ових пражњења се везује и за дневне осцилације пажње након депривације спавања. Уколико је поред стандардног урађен и EEG након депривације спавања (DS-EEG) до 80% пацијената са епилепсијом ће имати потврду клиничке

дијагнозе, док продужено EEG снимање у току 24 сата повећава вероватноћу регистрације епилептиформне активности за 20% (79-83). Само јутарње спавање има комплексне ефекте на процесе регулације и хомеостазу, прати га пораст нестабилности дубине спавања, чешће су цикличне измене и појачана синхронизација у EEG-у, што води ка активацији интерикталне активности. При том изгледа да циклични алтернирајући ритам (CAP- cycling alternating pattern) има значајну улогу, и да је појава напада више везана за смањење дубине него за саму фазу спавања (84). Ипак, анализа ризика за појаву поновног напада, је указала да депривација спавања није независан предиктор рекурентности, што је у складу са препоруком ILAE да се напади који се јављају као последица депривације спавања не сматрају провоцираним (85).

Иницијални EEG после прве кризе свести, може бити нормалан, или може показивати епилептиформне или неспецифичне промене (86). Појава епилептиформних промена на раном EEG показују висок степен корелације са развојем епилепсије (87, 88). Сматра се да ће једна трећина особа након првог напада са нормалним или неспецифично измењеним EEG-ом, и 2/3 особа у случају иницијално регистроване епилептиформне активности, у току следеће две године имати поновни напад. Данас преовлађује мишљење да због високог ризика од рекурентног напада терапију треба предложити пацијенту након првог тоничко-клоничког напада који на EEG-у има интерикталне промене, или уколико се ради о дефинисаном епилептичком синдрому.

Сензитивност EEG методе је количник правих позитивних налаза и збира правих позитивних и лажно негативних налаза, и у пацијената са епилепсијом она износи око 50%. Специфичност која представља количник истински негативних резултата и збира правих негативних и лажно позитивних налаза EEG-а, у пацијената са епилепсијом је знатно виша. Тако и епилептиформни феномени који се у интерикталном EEG-у региструју, имају снажнију (3Hz шиљак-таласи, хипсаритмија, генерализовани фотосензитивни одговор) или слабију (фокални центротемпорални или окципитални оштри таласи) позитивну корелацију са клиничком епилепсијом. Учесталост интерикталне активности, зависи од узраста, учесталости напада, циркадијалне варијабилности напада, епилептичког синдрома, локализације фокуса, и расте са бројем понављања рутинског EEG-а (13). Према истраживањима, EEG је бележио значајно одступање од нормале у 8-50% након првог напада (89), а уколико је он учињен у првих 24 сата од настанка напада патолошки налаз се бележио чешће у

односу на EEG који је учињен касније (90). Активационе процедуре као што су хипервентилација, интермитентна фоно-фото стимулација, продужено снимање, депривација спавања и видео EEG повећавају проценат регистрованих патолошких EEG налаза.

У диференцијалној дијагностици епилептичког од неепилептичког напада избегавање погрешне интерпретације виђених варијација нормалне активности има велики значај. Неки физиолошки EEG графоелементи који могу бити погрешно протумачени као епилептиформни везани су за одређене кортикалне регионе као на пример: ритмична тета активност при дремању 4-7 Hz, мали шиљци, мали оштри-шиљци, 14 и 6 Hz позитивни шиљци, 6 Hz шиљак-таласи, субклиничка ритмична електрографска пражњења у одраслих, активност 5-6 Hz (84). EEG пружа вишеструке информације у правцу дијагнозе и процене типа напада или специфичног епилептичког синдрома. Значај прецизног дефинисања епилептичког синдрома, као што је то случај са идиопатским генерализованим епилепсијама (ИГЕ), доприноси правилном терапијском приступу и чини прогнозу тока болести извесном.

Након првог епилептичког напада се самом клиничком дијагнозом у мање од половине случајева може дефинисати тип епилептичког синдрома, док се број неклассификованих епи-синдрома смањује на петину након урађеног EEG и MRI прегледа. EEG је неопходан и у разликовању дискогнитивних напада фокалног или генерализованог (абсансног) типа.

1.7.1. Интериктална епилептиформна мождана абнормалност

EEG промене које се сматрају епилептиформним су: шиљци, полишиљци, оштри таласи, бенигна епилептиформна пражњења у деце, шиљак-талас комплекси, спори шиљак талас комплекси, 3 Hz шиљак талас комплекси, хипсаритмија, и критични образац самог епилептичког напада и статуса.

Тако се у ИГЕ бележе карактеристични шиљак или полишиљак таласи 3-5 Hz, нормална позадинска активност и висока инциденција фотосензитивности. Дечју абсансну епилепсију карактеришу билатерални синхрони 3 Hz шиљак таласи који трају 5-10 секунди у току типичних абсансних напада. И овде је интериктални EEG нормалан или показује окципиталну ритмичну делта активност (15–40%), која може

постојати у деце и након престанка напада. У овом случају маркер лошије прогнозе може бити фотосензитивност. У јувенилној абсансној епилепсији EEG карактеристично региструје полишиљке или шиљак-талас комплексе изнад 3 Hz без окципиталне делта активности, док јувенилну миоклоничку епилепсију неурофизиолошки дефинишу пароксизми полишиљак- таласа, различит степен асиметрије, фокални интериктални налаз као и честа појава фотосензитивности. Док епилепсија са генерализованим тоничко клоничким нападима при буђењу нема посебно карактеристичан EEG, разликовање атипичних и типичних абсанса се базира на присуству мање регуларних споријих шиљак таласа и абнормалне позадинске активности (81).

Прогресивне миоклоничке епилепсије имају заједничке неурофизиолошке карактеристике са генерализованим шиљак талас пражњењима, фотосензитивношћу, појавом „гигантских“ соматосензорних евоцираних потенцијала (SSEP), прогредирајући пораст спороталасне позадинске активности. Фотосензитивност се јавља у око 5% епилепсија, најчешће код ИГЕ и у прогресивним миоклоничким епилепсијама. Најчешће почиње до 20-те године, чешћа је у жена и не престаје са годинама. Док релативно карактеристичан налаз EEG код бенигне епилепсије са центротемпоралним шиљцима олакшава дијагнозу, за разноликост промена на EEG-у код бенигне окципиталне епилепсије детињства се то не може тврдити. Међутим појава електричног епилептичког статуса (ESES) или континуирана пражњења шиљак таласа у спавању јасно указују на синдром стечене афазije и епилепсије (Синдром Landau-Kleffner). У синдромској дијагнози мезијалне епилепсије темпоралног режња од велике је помоћи налаз предње темпоралне фокусне активности, док је тачна дијагноза породичне ЕТР са варијабилним фокусима уз клиничке манифестације темпоралних или екстратемпоралних напада, у одсуству позитивних херeditарних података- неизвесна. Слично је и код аутозомно доминантне ЕФР где је интериктални налаз обично нормалан. Латерализована епилептиформна активност се у највећој мери поклапа са страном код лезија темпоралног лобуса, а најмање код лезија паријетоокципиталног региона (91). Од значаја су регионални полишиљци који могу указати на екстратемпоралну епилепсију услед кортикалних малформација (92). Иктални EEG запис уз видео снимање напада је указао на различит локализаторни

значај икталних EEG промена код епилепсије темпоралног, фронталног и окципиталног лобуса (72).

На основу досадашњих искустава формирају се алгоритми са препорукама за поступак дијагностиковања и лечења пацијената након првог епилептичког напада, и они се стално дорађују јер су некомплетни. Према препорукама ILAE један од задатака неурофизиолога је даље дорађивање алгоритама. Тако се препоручује урадити EEG у одраслих током месец дана од прве кризе свести. У деце се EEG препоручује након друге кризе, а у младих особа са првим генерализованим нападом – у првих месец дана, са циљем одређивања епилептичког синдрома и откривања фотопароксизмалног одговора (93). При томе се не треба придржавати старостног ограничења јер се ИГЕ могу јавити и након адолесценције (94).

Епилептиформна пражњења на иницијалном EEG у пацијената са парцијалном и криптогеним епилепсијом могу бити предиктор лошијег одговора на први уведен антиепилептик (95), док њихово присуство пре и после оперативног лечења код темпоралне или екстратемпоралне епилепсије могу указивати на повратак напада и након операције.

1.7.2. Интериктална неепилептиформна мождана абнормалност

У односу на епилептиформну, неспецифично измењена позадинска активност у виду фокалне споре активности (делта - над темпоралним регионом, ритмична тета - над средњом линијом) или регионалне атенуације активности има мањи значај, иако она може указивати на постојање структуралне патологије или дифузне кортикалне дисфункције, и чешћа је уз неке фокалне или генерализоване епилепсије (96).

1.7.3. Иктални EEG налаз

Иктални EEG запис уз видео снимање напада је најсигурнија потврда постојања и типа епилепсије. При том је локализаторни значај икталног EEG код епилепсије темпоралног режња највећи, а мањи је код фронталне епилепсије и епилепсије окципиталног режња (72).

Почетак напада може бити у виду ниско-волтажног високо фреквентног икталног EEG пражњења која је последица дисинхибиције. Ова активност је обично удружена са

постикталном дисфункцијом и прогресивним секвелама. Уколико се у току напада исписују рекурентна хиперсинхрона шиљак–талас пражњења која су последица повишења и инхибиције и ексцитације, тада напади немају постикталне секвеле као у случају абсансне епилепсије, док неке могу показати прогресивност као напади из склеротисаног хипокампуса темпоралног режња код којих поремећај меморије прогредира.

1.7.4. Поузданост EEG налаза

У поступку дефинисања синдромске дијагнозе епилепсије, клиничка дијагноза је довољна за разликовање генерализованих или синдрома фокалних епилепсија у 47% случајева. Поређењем са налазом EEG-а овај проценат дефинисаности се повећава на 77%, а након урађене и MRI, преостаје око 19% неклассификованих епилепсија. Показано је да код пацијената са ИГЕ и бенигном роландичком епилепсијом, неурорадиолошки преглед није неопходан (97). Укупан ризик од рецидива напада у току две године у особа са нормалним EEG-ом је износио 27%, уколико се EEG бележио неспецифичне промене он је био 37%, а у случају иницијално регистроване епилептиформне активности је износио 58% (98).

Иктални EEG уз видео запис указује на латерализован иктални почетак код око 57% пацијената са фокалном епилепсијом, и при том нешто чешће код епилепсија темпоралног, фронталног и паријеталног режња, док је генерализован почетак чест код мезијалне фронталне епилепсије, и епилепсије окципиталног режња. У истој групи пацијената локализоване промене се бележе у око 2/3 пацијената, генерализоване у петине пацијената, док су латерализоване промене промењиве локализације најређе. Ограниченост EEG налаза постоји у бележењу лажне локализације или латерализације код епилепсија паријеталног или окципиталног режња (72). У око половине случајева упркос спроведеним дијагностичким анализама, није могуће идентификовати узрок напада (99).

Према препорукама за дијагностиковање и лечење епилепсије EEG је потребно урадити у одраслих и деце у којих постоји клиничка сумња да је напад који се десио епилептичког порекла у току првог месеца. Због честих лажно позитивних налаза на EEG-у као и постојања акутних симптоматских напада у овом узрасту, препорука је да

се у деце EEG уради након другог напада (National Institute for Clinical Excellence (NICE) Guidelines). Сличне препоруке се односе на EEG у младих особа са генерализованим нападима у сврху класификације и откривања фотопароксизмалног одговора (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)). При томе се не треба стриктно придржавати старостног ограничења јер се ИГЕ могу јавити и након адолесценције са истим електроклиничким карактеристикама као у младих особа (93, 100-102).

Епилептиформна пражњења на иницијалном EEG-у у пацијената са парцијалном епилепсијом могу бити предиктор лошијег одговора на први уведен антиепилептик. То се не односи на идиопатске епилепсије дечијег доба са центротемпоралним шилцима, или дечију абсансну епилепсију код којих је овај одговор претежно добар. Присуство епилептиформне активности је директно повезано са лошим исходом након операције односно присуство пре- и после оперативних епилептиформних пражњења код темпоралне или екстратемпоралне епилепсије могу указивати на повратак напада и након операције. Постојање оваквих пражњења у криптогеним епилепсијама где нема јасне MRI видљиве епилептогене лезије или можданог инzulта пре почетка епилепсије, су последица активности епилептогене зоне и могу бити предиктор лошијег одговора на новоуведену антиепилептичну терапију у односу на групу пацијената који су иницијално имали нормалан или неспецифично измењен EEG (94). Интериктални EEG има ограничену важност у праћењу тока епилепсије посебно уколико је она добро контролисана јер постоји слаба веза између учесталости забележене интерикталне активности и фреквенције напада, а ефекат антиепилептика на интерикталну активност се разликује. Изузетак од овога су ИГЕ где појава епилептиформних пражњења и фотопароксизмалног одговора може значити субоптимално лечење валпроатом или ламотригином.

У случајевима понављаних криза свести у процени њене генезе (епилептичне или неепилептичне), као и учесталости икталних догађаја али и класификацији типа напада или синдрома, од велике помоћи је видео-EEG или видео-телеметрија. То се посебно односи на случајеве када је клиничком анализом и стандардним EEG-ом наведено немогуће проценити.

У већине пацијената неинвазивне EEG технике уз методе неуросликања MRI или ПЕТ дају довољно електроклиничких и неурофизиолошких података о епилептогеној зони у случајевима мезијалне темпоралне склерозе. Инвазивна EEG снимања се врше само у случајевима уколико претходна испитивања нису дала довољно података о епилептогеној зони или је она сувише близу говорном кортексу, а примењују се код јасно присутне епилептогене зоне која је потенцијално ресектабилна уз мали ризик од могућих компликација, пласирањем посебних електрода.

1.8. ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА ЕПИЛЕПСИЈЕ

У разматрању постојања епилептичних и неепилептичних поремећаја, квалитетни анамнестички подаци могу указати на неепилептичку генезу губитка свести код синкопе или дисоцијативног (психогеног) и паничног напада.

1.8.1. Синкопа

Синкопа је губитак свести настао као последица пролазне глобалне мождане хипоперфузије. Карактерише је продромални период са слабошћу, мучнином, знојењем, поремећајем вида, наглим настанком, кратким трајањем и спонтаним потпуним опоравком што је разликује од шлога или епилепсије. Дужина синкопе је промењива, чешће је кратка не дужа од 20 секунди као код рефлексне синкопе, ретко и до 5 минута када је диференцијална дијагноза према другим губицима свести, отежана. Опоравак након синкопе је обично скоро моменталан и потпун.

Патофизиолошка класификација узрока синкопе обухвата различите узроке који доводе до пада системског крвног притиска и смањеног глобалног церебралног протока. На основу одговарајућих тестова закључено је да је систолни притисак од 60 mmHg или нижи, удружен са синкопом. Ниска периферна васкуларна резистенција је последица неодговарајуће рефлексне активности или дисфункције аутономног нервног система која доводи до вазодилатације и брадикардије и манифестује се као вазодепресорна, мешовита кардиоинхибиторна рефлексна синкопа. При том сваки нагли пад церебралног протока у трајању 6–8 s је довољан да изазиве комплетни пролазни губитак свести.

Према томе синкопе се могу класификовати у:

1. Рефлексне – посредоване нервним системом: (вазовагална, ситуациона, синкопа каротидног синуса, атипичне форме),
2. Синкопа као последица ортостатске хипотензије (код примарног или секундарног аутономног поремећаја, која је узрокована лековима, хиповолемијом),
3. Кардиогена-кардиоваскуларна синкопа (узрокована брадиаритмијом/тахикардијом или срчаном обољењима). Срчане синкопе су најчешће узорковане суправентрикуларним или вентрикуларним аритмијама које доводе до смањења срчане ефикасности и редукције церебралног протока. На овај начин синкопе су последица атриовентрикуларног блока (Mobitz II блок, блок високог степена, и комплетни атриовентрикуларни блок) (103).

Почетна евалуација пацијената са губитком свести захтева брижљиво узету анамнезу, физикални преглед, мерење крвног притиска и стандардни електрокардиограм. Ехокардиографски преглед је индикован код оних са познатом срчаном болести или пацијената чији налази упућују на структуралну болест срца и код свих секундарних синкопа кардиоваскуларног узрока. Ортостатске промене при промени положаја тела (легање, устајање, ортостатски тест и/или тест сагињања) се могу у циљу потврде дијагнозе провоцирати када је узрок синкопе одређени положај тела или код сумње на рефлексни механизам падова.

1.8.2. Психогени напади

Псеудоепилептички напади (ПЕН) су стања измењене активности, покрета, сензација, и искуства сличних епилепсији које узрокује психолошки процес. Према ICD-10, ПЕН припадају групи дисоцијативних поремећаја, док их DSM-IV класификује као соматоформни поремећај.

Колики дијагностички изазов они представљају говори и чињеница о просечно дугом периоду који је често потребан да би се дошло до исправне дијагнозе и који износи 7 година. Претпоставља се да око 10-30% пацијената који се лече у центрима за епилепсију, чине особе са псеудоепилептичним нападима. Сама епилепсија представља

ризикофактор за појаву псеудоепилептичних напада. Типични пацијенти припадају групама младих жена (65-80%) или старијим мушкарцима (104).

Пацијенти са ПЕН често пате од депресије, анксиозности, соматоформних симптома, дисоцијативног поремећаја, пост-трауматског стресног синдрома или психозе. Анамнестички се могу добити подаци о злостављању или некој психичкој трауми у детињству. У том смислу ПЕН се дефинише као дисоцијативни феномен генерисан траумом у детињству, кога карактеришу дужи напади, у форми билатералних конвулзија, са значајном клиничком варијабилношћу, одсуством повређивања и уједа језика, а самом нападу често претходни психолошки окидач. Међутим ове клиничке карактеристике, затим биохемијске анализе као што су мерење креатин киназе и пролактина нису довољни за разликовање епилептичког од псеудоепилептичног напада. У прилог постојања повезаности ПЕН и патолошких промена у мозгу у ових пацијената говори и њено чешће јављање након ресективне хируршке процедуре лечења епилепсије, појаве неспецифичних EEG интерикталних промена, везаност за патологију десног фронталног режња, неуропсихолошке промене, присуство промена на MRI. У диференцијалној дијагнози видео -EEG мониторинг се показао ефикасним у разграничењу природе поремећаја. Показано је да трећина пацијената са епилепсијом може имати и ПЕН. Већина ових пацијената је у току напада имала билатералне конвулзије, различите типове напада и губитак свести, а ретко ујед језика. Најчешћу конфузију изазивају епилептични напади фронталног режња који семиолошки могу личити на псеудоепилептичке нападе (104).

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

У складу са досадашњим покушајима дефинисања значајности неурофизиолошких промена у раној дијагностици епилептичког поремећаја након прве кризе свести главни циљеви докторске дисертације су:

1. Утврдити карактеристике сумарне биоелектричне активности спонтано и након депривације спавања у особа са првом кризом свести.
2. Извршити етиолошку класификацију првих епилептичких криза свести у односу на критеријуме Интернационалне лиге за борбу против епилепсије из 2011-те године (46).

У оквиру тога су постављени следећи подциљеви:

1. Утврдити учесталост и врсту промена у биоелектричној активности спонтано и након депривације спавања у особа након прве кризе свести.
2. Утврдити евентуалну полну и старостну разлику у биоелектричној активности спонтано и након депривације спавања у особа након прве кризе свести.
3. Утврдити значај присутних интерикталних промена на рекурентност испољавања напада.
4. Утврдити учесталост и врсту епилептичких лезија у особа са првом кризом свести.
5. Утврдити испољавање рекурентних епилептичких напада у односу на природу епилептичке лезије.
6. Утврдити предиктивни значај удруженог јављања EEG и епилептичких лезија на рекурентно испољавање епилептичких напада.
7. Утврдити тип и удео појединих типова испољавања криза свести у односу на биоелектричну активност.

8. Утврдити евентуалну разлику учесталости појаве инетрикталних промена спонтано и током спавања у особа након прве кризе свести.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. ПОПУЛАЦИЈА ИСПИТАНИКА

Истраживање је изведено као ретроспективна и проспективна студија у Општој Болници у Сремској Митровици. Студијом су обухваћени оболели са првом епилептичком кризом у периоду од 01.01.2009. до 31.07.2015. год. Анализирани су анамнестички и клинички подаци, као и резултати допунских прегледа код болесника узраста од 12-81 године, који су хоспитализовани или амбулантно испитивани у Амбуланти за пацијенте са епилепсијом. У студију су укључени болесници који су испуњавали критеријуме за дијагнозу епилептичког напада из дијагностичке категорије G40, која је утврђена након неуролошког прегледа и на основу клиничке презентације напада, према критеријумима Међународне класификације болести (ревизија ICD 10). Индикације за испитивање пацијената су биле: а) откривање присуства епилептиформних промена на EEG-у, б) утврђивање етиологије епилептичке кризе свести, в) утврђивање типа епилептичког напада, г) праћење рекурентности напада.

Из истраживања су искључени:

1. Особе са доказаном неепилептичком кризом свести: синкопом, трауматском или психогеном кризом.
2. Особе који су имали парцијалне епилептичне нападе без губитка свести.
3. Оне особе са акутним симптоматским или провоцираним нападима за које се претпоставило да неће сарађивати у процедурама дијагностике (безкућници, хронични алкохоличари, наркомани).
4. Особе код којих постоји податак о претходној доказаној епилептичкој кризи свести и/или лечењу епилепсије уназад до 5 година.

5. Особе код којих је етиолошки фактор који је довео до кризе свести, проузроковао перманентан квантитативан поремећај свести (кома, перзистентно вегетативно стање).

Сви пацијенти су подељени према старостној доби у седам група у интервалима од по 10 година (12-21, 22-31, 32-41, ... 72-81.).

За испитивање је сачињен дијагностички протокол за прву епилептичку кризу свести који су чинили следећи елементи: **а.** анамнеза о факторима ризика (перинаталне лезије, фебрилни напади, ранији кранијални трауматизам или запаљење нервног система, наследни фактор); **б.** анамнеза о факторима који могу провоцирати напад: депривација спавања, апстиненцијални синдром, акутна интоксикација алкохолом, акутна аноксична енцефлопатија, узимање дрога, треперава светлост, метаболички поремећаји: гликемија: <2 , или >25 mM, серумски Na <5 mM, серумски Ca $<1,2$ mM, Mg $<0,3$ mM, уреа $>35,7$ mM, креатинин >884 mM, акутна церебрална лезија (инфекција, траума, инфаркт, крварење), проконвулзивни лекови, акутни стрес; **в.** детаљан опис напада; **г.** анализа интерикталних EEG налаза у будном стању и након депривације спавања; **д.** неурорадиолошки преглед мозга (MRI или CT) ради анализе локализације и природе епилептогене лезије; **ђ.** подаци о започињању узимања антиепилептичке терапије; **е.** подаци о коморбидитету; **ж.** подаци о рекурентном нападу у току 12 месеци праћења; **з.** функционалне неурорадиолошке технике прегледа где је индиковано: позитронска емисиона томографија.

3.2. МЕТОДЕ

3.2.1. EEG истраживање

EEG истраживање је урађено 24 каналним дигиталним Micromed-EEG-ом коришћењем 0,1-70 Hz траке, скалп хлоридним електродама распоређених по Међународном систему 10-20 уз коришћење референтне и биполарне монтаже. Снимање је рађено у будном стању 30 минута, и у спавању након депривације спавања у току 120 минута. Прегледи су урађени у првих месец дана након првог епилептичког напада. EEG преглед у будном стању је поновљен након 4 и 9 месеци, односно у два наврата у току 12 месеци од прве кризе свести. Налаз је описан као патолошки епилептифоман када су

виђене промене у виду пароксизмалне активности као што су фокални, нелатерализовани или генерализовани оштри таласи, шиљци, полишиљак таласи. Патолошки неепилептифоман налаз је означио присуство фокалних или генерализованих спорих таласа. Етиолошка класификација и тип прве епилептичне кризе свести је извршен у односу на критеријуме (46, 60).

3.2.2. Неурорадиолошко истраживање (СТ, MRI мозга)

Неурорадиолошким прегледом СТ и/или MRI мозга су обухваћени сви пацијенти. Преглед мозга компјутеризованом томографијом је рађен на апарату: СТ-Somatom Emotion Duo SIEMENS. Преглед је допуњен и налазом MRI мозга уколико СТ није открио епилептогену лезију, а постојали су јасно фокални напади.

Преглед MRI мозга је рађен на апаратима типа Siemens Magnetom Essenza и Philips Intera снаге 1,5T, и Philips Intera снаге 3T. Уколико је клинички налаз или EEG указивао на посебну локализацију, MRI преглед мозга је рађен по протоколу за темпоралну или екстратемпоралну епилепсију. Снимак је анализиран од стране едукованих неуро радиолога. Контраст је даван према индикацијама које је поставио неурорадиолог. Индикација за додатним неурорадиолошким прегледима као што су функционална MRI (fMRI) или позитронска емисиона томографија (PET) је постављана од стране неурорадиолога и неуролога. Неурорадиолошки снимак је сматран патолошким када је откривена потенцијално епилептогена лезија као што је тумор, хеморагични или исхемијски мождани удар, малформације кортекса, енцефаломалација. Присуство лобарне лезије која је корелирала са клиничким и EEG налазом је сматрана индикативном за одговарајућу епилептогену лезију. Негативан налаз, присуство мултилобарних лезија или лезије у суседном региону у односу на очекивани у случајевима темпоралне или епилепсија фронталног режња није сматран неподударним.

3.2.3. Класификација типа напада

Напади су класификовани у складу са Међународном класификацијом Епилептичких напада (The new ILAE report on terminology and concepts for organisation of seizures and epilepsies: Report of ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009.).

Према типу напада извршена је подела на групу са: генерализованим, фокалним нападом (са поремећајем свести, са нападом који еволуира у билатерални конвулзивни напад), епилептичким статусом, и групу са неklasификованим нападима.

У случајевима подударности клиничке слике, EEG-а, и неурорадиолошког налаза са дефинисаним синдромом из Листе епилептичких синдрома ILAE назив синдрома је уведен у протокол.

Епилептички статус подразумева појединачни напад који траје више од 30 минута или серију напада који трају дуже од 30 минута. Мултипли напади у 24 сата и епизода епилептичког напада су подразумевани као појединачне епизоде. Уколико је у току истог дана био напад или мултипли напади и статус, напади су сврстани као статус. Напад није класификован када се није могао сврстати у неку од категорија или у недостатку допунске информације које би помогле доношењу потпуне дијагнозе.

3.2.4. Етиолошка класификација напада

Након постављања дијагнозе на основу анамнестичких, медицинских података и резултата неинвазивног испитивања (EEG, CT, MRI) извршена је етиолошка класификација првог епилептичког напада у четири групе, и то у оне са: идиопатском, симптоматском, провоцираном и криптогеном епилепсијом (Прилог 3). Лечење епилепсије је код свих пацијената спроведено по препорукама Националног водича добре клиничке праксе за лечење епилепсије увођењем адекватног антиепилептика.

3.3. ЕТИЧКИ АСПЕКТ И ИСТРАЖИВАЊА

Пацијентима који су укључени у ово истраживање дата је информација о анонимности студије, циљем и методама којим је планирано да буду испитани. Малолетним особама је дато лако разумљиво писмено објашњење са којим су упознати и њихови родитељи или старатељи и гарантована им је тајност података.

3.4. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Резултати су уношени у посебно креирану базу података у програму Статистика 7.0 и SSPS 15.0.

Статистичка анализа је изведена уз помоћ адекватних статистичких компјутерских програма и подразумева:

1. приказ података уз помоћ дескриптивних статистичких метода. Коришћене су и параметарске и непараметарске методе –табелани и графички прикази.

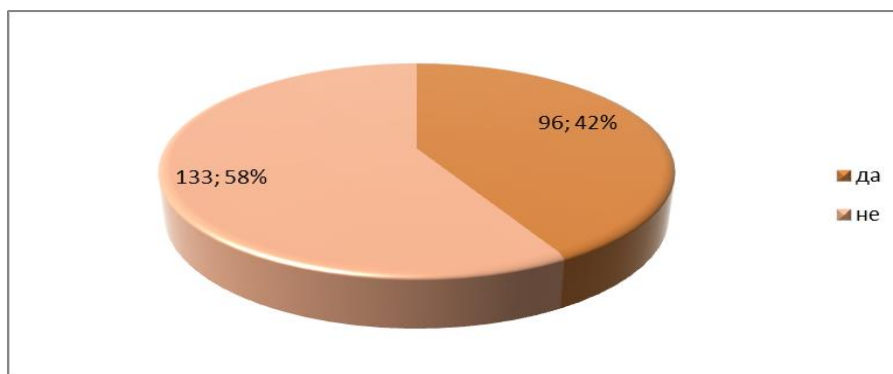
2. Значајност разлика између група је испитана Студентовим t-тестом и анализом варијансе (ANOVA).

3. За испитивање међусобног односа међу варијаблима су коришћене методе мултиваријабилне анализе (дискриминативна анализа, вишеструка регресиона анализа).

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1.ДЕСКРИПТИВНА СТАТИСТИКА

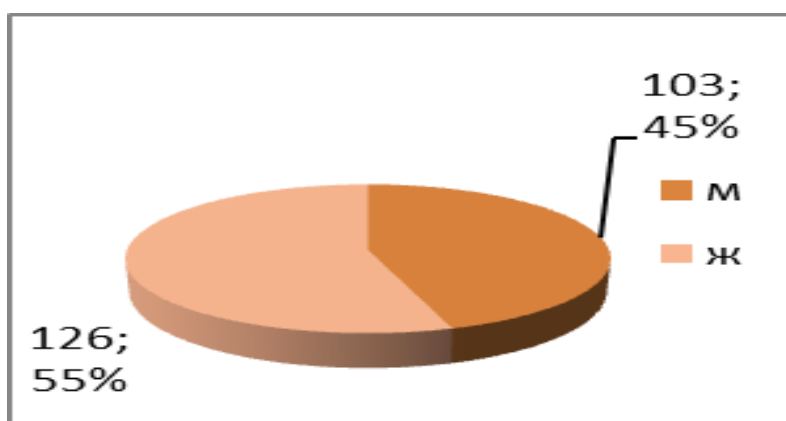
Истраживањем је обухваћено 229 особа од којих су 96 били хоспитализовани након прве кризе свести (Графикон 1).



Графикон 1. Приказан је заступљеност хоспитализованих пацијената у испитиваној популацији.

4.1.1. Демографске карактеристике испитаника

Од укупног броја испитаника, код 96 (41,92%) је спроведено хоспитално испитивање, а 133 (58,08%) је амбулантно праћено. Овим истраживањем је обухваћено укупно 229 оболелих: 103 мушкарца и 126 жена (Графикон 2).



Графикон 2. Дистрибуција испитаника према полу (n=229).

4.1.1.1. Старост испитаника

Просечна старост испитаника је била 41,71 годину (SD =20,75).

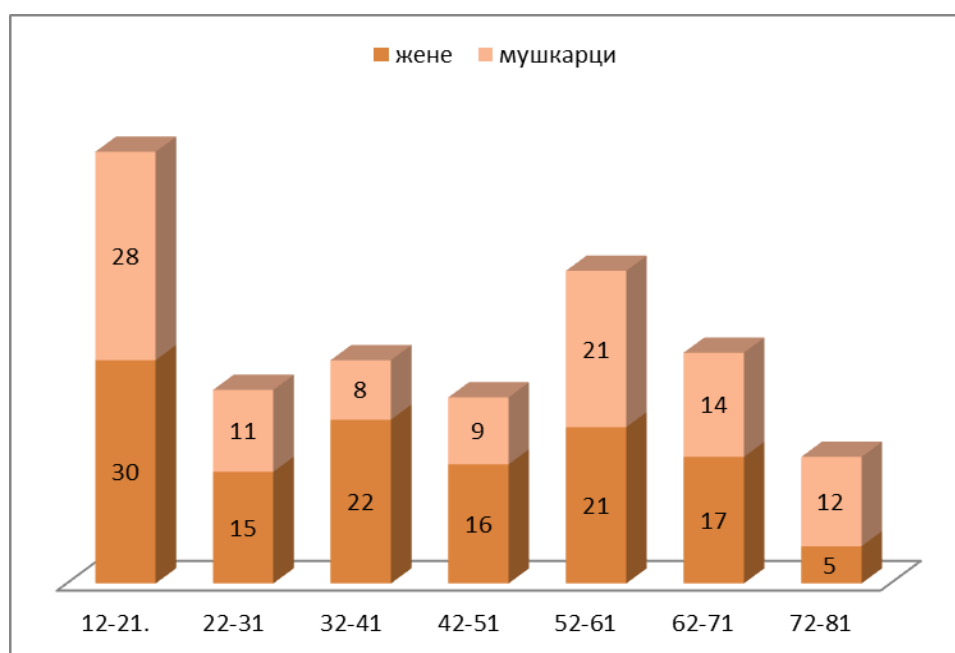
4.1.1.1.2. Дистрибуција година старости према половима

Просечна старост особа мушког пола је била 43,37 година. Просечна старост особа женског пола је била 40,35 година (Табела 10).

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
мушко	103	43,37	22,124	12	81
женско	126	40,35	19,536	12	81
Укупно	229	41,71	20,748	12	81

Табела 10. Дистрибуција година старости код испитаника према полу.

У испитиваној групи пацијената, особе оба пола, најбројније су биле особе старости 12-21 година, а затим оне старости 52-61 година (Графикон 3).



Графикон 3. Дистрибуција година старости према полу.

4.1.2. Фактори ризика за настанак епилепсије

Од укупног броја пацијената 64 (27,94%) су имали неки од фактора ризика за појаву каснијих епилептичких напада. Најчешћи фактори који су довели до настанка епилепсије у овој групи испитаника су били: кранијални трауматизам (19), позитиван фактор наслеђивања (18) и ранији цереброваскуларни изулт (16). Укупан број и дистрибуција фактора ризика за појаву епилепсије у испитиваној популацији је приказан на Табели 11.

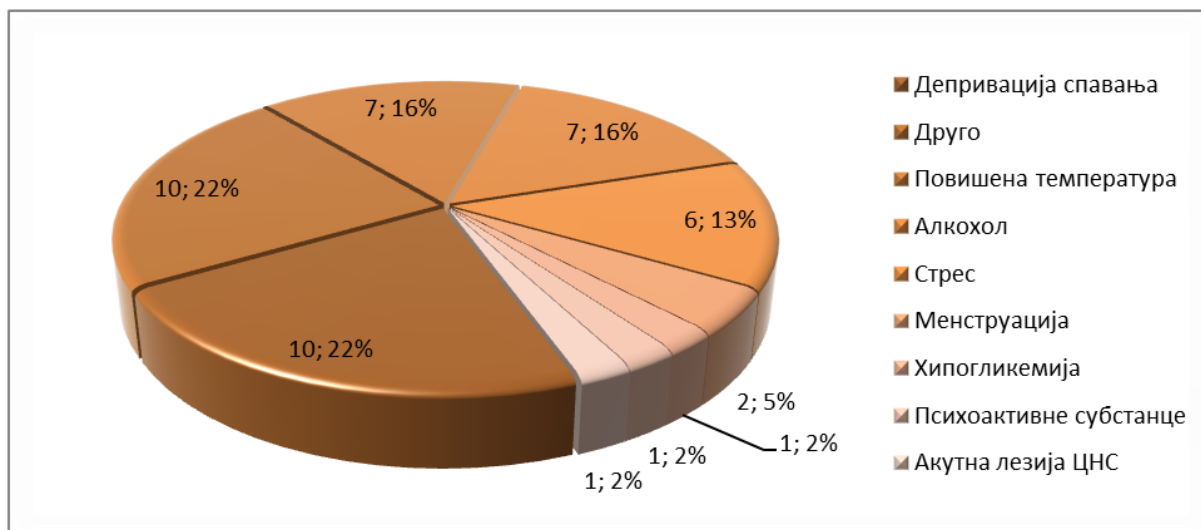
Табела 11. Фактори ризика за настанак епилептичког напада				
Фактор ризика за настанак епилепсије	Број	%	Кумулативни %	% у испитиваној популацији
Позитиван хередитет	18	28,12%	28,12%	7,86%
Кранијални трауматизам	19	29,68%	57,80%	8,30%
Претходни мождани удар	16	25,00%	82,80%	6,99%
Претходна инфекција ЦНС	5	7,81%	90,61%	2,83%
Перинаталне лезије	4	6,20%	96,81%	1,75%
Фебрилне конвулзије	2	3,10%	99,91%	0,87%
Укупно	64	99,91%		27,94%

4.1.2.1. Фактори који могу преципитирати нападе

Од укупног броја испитаника први епилептички напад је код 45 (19,65%) особа је био повезан са непосредним догађајем или стањем (Табела 12). У овој групи је најчешћи непосредни повод епилептичком нападу је била депривација спавања (22,22%), затим повишена телесна температура у одраслих (15,55%) и непосредно узимање алкохола особа који нису хронични етиличари (15,55%). Укупан број и дистрибуција преципитирајућих фактора епилептичких напада у испитиваној популацији је приказан на Графикону 4.

Преципитирајући фактори за појаву напада	Број	%	Кумулативни %
Депривација спавања	10	4,37%	4,37%
Друго	10	4,37%	8,64%
Повишена температура	7	3,06%	11,70%
Алкохол	7	3,06%	14,76%
Стрес	6	2,61%	16,78%
Менструација	2	0,87%	17,65%
Хипогликемија	1	0,44%	18,09%
Психоактивне супстанце	1	0,44%	18,53%
Акутна лезија ЦНС	1	0,44%	18,98%
Не постоји	184	80,34%	100,00%
Укупно	229	100,00%	

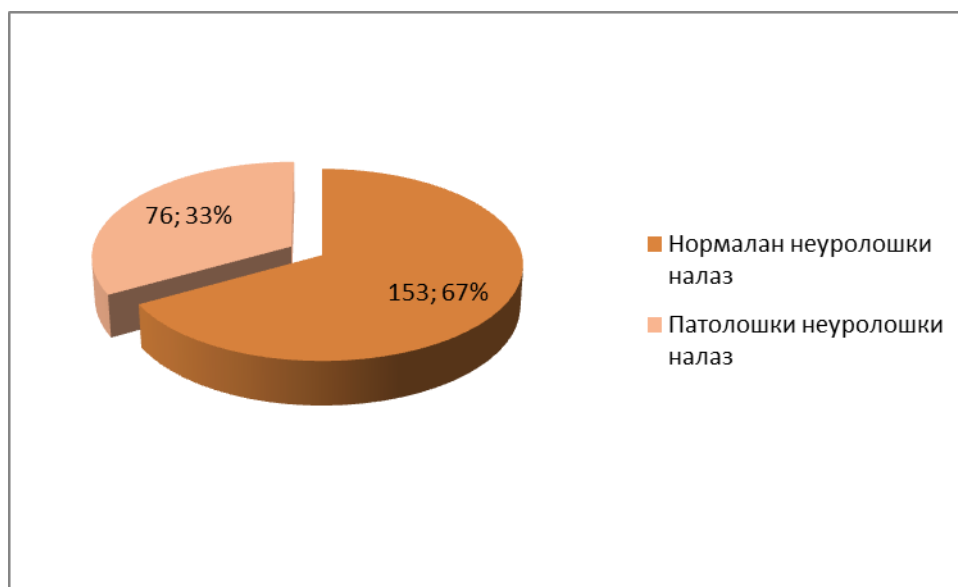
Табела 12. Приказ заступљености преципитирајућих фактора за појаву епилептичких напада у групи испитаника (n=229) .



Графикон 4. Приказана је дистрибуција преципитирајућих фактора у популацији са присутним преципитираним нападима (n=64) .

4.1.2.2. Удео испитаника са патолошким неуролошким налазом

У анализираној групи од 229 болесника, код њих 76 (33,19%) је откривен патолошки измењен неуролошки налаз (стечени или урођени пирамидни и/или сензитивни испад, когнитивно-мнестички поремећај и/или екстрапирамидални синдром) (Графикон 5).



Графикон 5. На графикону су представљен однос пацијената са нормалним и патолошким неуролошким налазом.

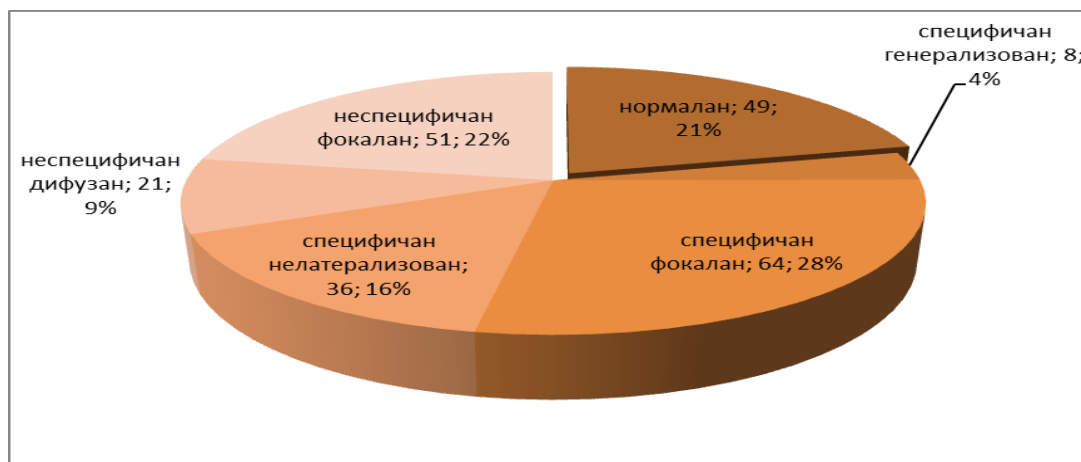
4.1.3. НАЛАЗ У ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАМУ (EEG)

4.1.3.1. Налаз у интерикталном EEG-у

Пацијенти су снимани EEG-ом у току првог месеца након појаве првог епилептичког напада, а код пацијената, код којих није регистрована епилептиформна (специфична) интериктална активност или природа измењене активности није била довољно јасна, учињено је допунско снимање EEG-а након депривације спавања (146; 63,75%).

4.1.3.1.1. Налаз у интерикталном EEG-у у будном стању

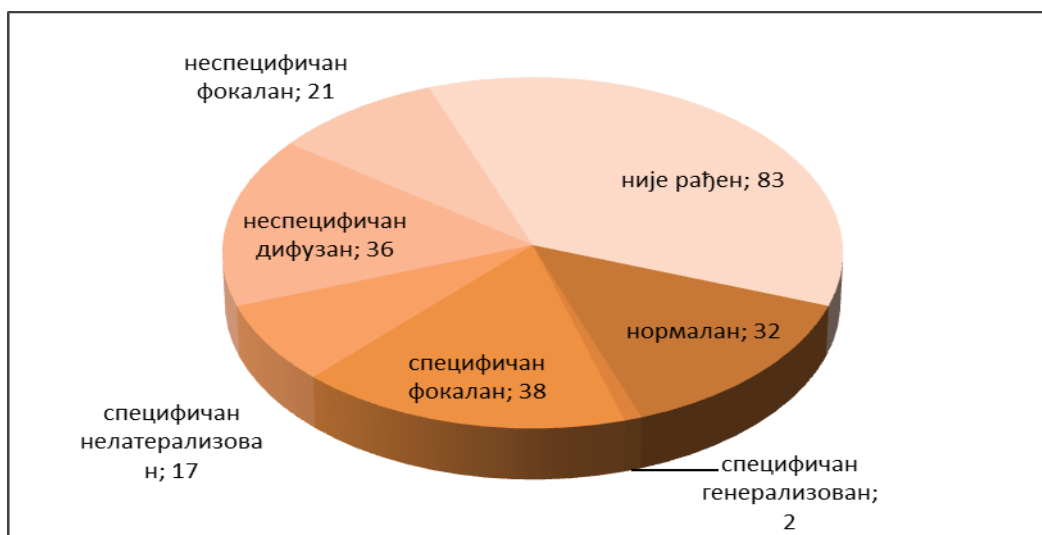
Дистрибуција пацијената са интерикталном специфичном EEG активношћу (108;47,16%), затим оних са неспецифичним EEG-ом (72;31,44%) и са оних нормалним налазом EEG-а (49;21,4%), приказана је на Графикону 6. У највећем броју регистрован налаз је био епилептиформан (специфичан) фокалан (64;27,95%).



Графикон 6. На графикону је представљена дистрибуција болесника у односу на налаз EEG активности.

4.1.3.1.2. Налаз у интерикталном EEG-у у спавању

DS-EEG-ом је констатована интериктална епилептиформна абнормалност код 24,89% анализираних у овој студији. Код 38 особа регистрован је специфичан фокалан EEG, док је 17 особа имало специфичну нелатерализовану абнормалност на EEG-у. Специфичну генерализовану активност се бележила код 2 пацијента, од тога је 1 пацијент је у току самог EEG прегледа имао манифестацију генерализованог напада. Код 94 особа EEG је бележио неспецифичну интерикталну активност. Дистрибуција популација интерикталних налаза на EEG-у након депривације спавања је приказана на Графикону 7.



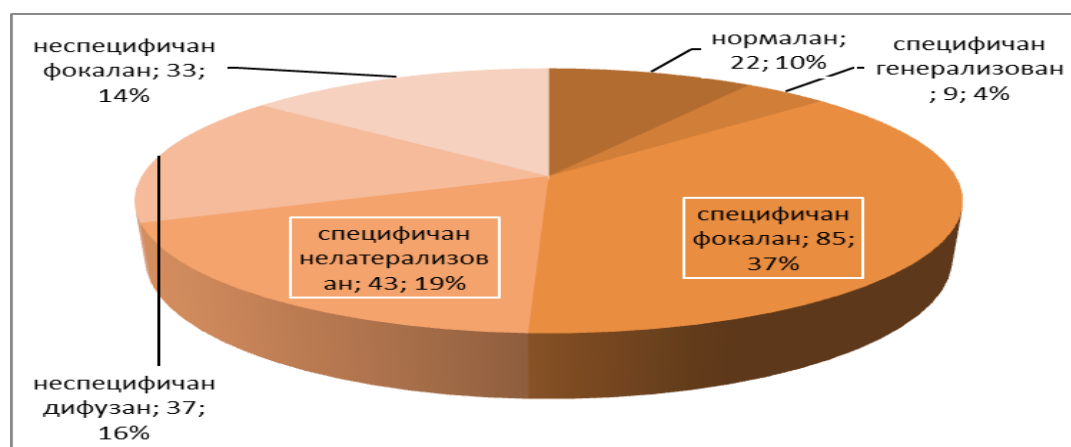
Графикон 7. Дистрибуција популација интерикталних налаза на EEG-у након депривације спавања (N=149).

Ефекат депривације спавања у активацији епилептиформне активности се показао у 18 од 72 (25%) пацијената са не-епилептиформним EEG-ом, када се у 13 (18%) пацијената бележио специфичан нелатерализован налаз а ређе фокалан налаз (5;7%). У 2/3 пацијената (44;61%) неспецифичне измене активности нису биле промењене. Уколико је EEG бележио нормалан налаз у току стандардног прегледа, након депривације спавања је код 7 (14,28%) пацијената бележена епилептиформна дисфункција, генерализованог или нелатерализованог типа (4;8,33%), или је била фокалног типа (3;6,25%). Код око половине пацијената није било промене активности (21;47,72%). Од укупног броја испитаника, код 28 (12,22%) особа код којих је стандардни EEG бележио суспектну епилептиформну дисфункцију, након депривације спавања, EEG је указао на постојање епилептичке електроцеребралне дисфункције код 22 (78%), док две особе (7,1%) нису имале дисфункцију на EEG-у. У 4 особе (14,3%) су се бележиле не-епилептиформне промене.

4.1.3.1.3. Ефекат понављаних EEG регистрација

Након првих и понављаних EEG регистрација на крају испитивања код 137 (59,82%) оболелих регистрована је интериктална епилептиформна абнормалност, код 70 (30,57%) особа EEG је бележио неспецифичне промене, док је код 22 (9,61%) EEG био

нормалан током периода праћења. Дистрибуција популација интерикалних налаза на EEG-у након понављаних регистрација је приказана графички (Графикон 8) (Табела 13).



Графикон 8. Дистрибуција популација у односу на типове интерикалних налаза током понављаних EEG регистрација.

Дистрибуција популација интерикалних налаза на EEG-у у току испитивања						
Налаз на EEG-у	S-EEG	%	DS-EEG	%	Понављане регистрације	%
Нормалан	49	21,40%	32	13,97%	22	9,61%
Епил.генерализован	8	3,49%	2	0,87%	9	3,93%
Епил.фокалан	64	27,95%	38	19,59%	85	37,11%
Епил.нелатерализов	36	15,72%	17	7,42%	43	18,77%
Неспец. дифузан	21	9,17%	36	15,72%	37	16,16%
Неспец.фокалан	51	22,27%	21	9,17%	33	14,41%
Укупно	229	100,0%	146	63,75%	229	99,99%

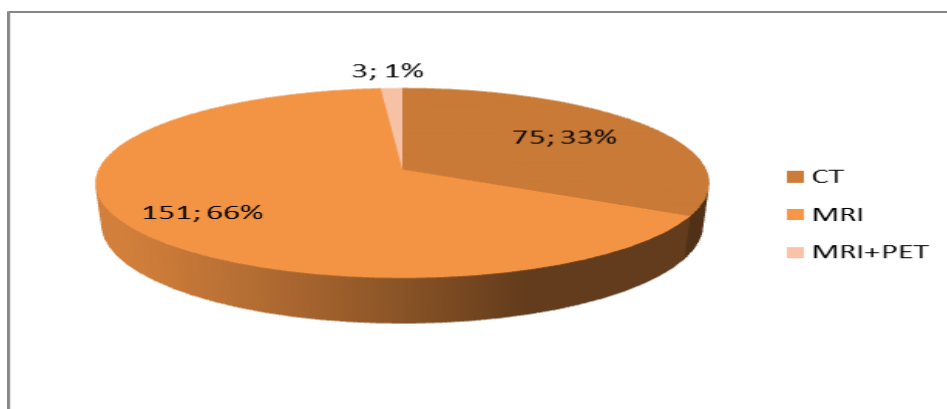
S-EEG-стандардни EEG; DS-EEG: EEG након депривације спавања; Епил.-епилептиформан; Неспец.-неспецифичан.

Табела 13. Дистрибуција популација у односу на типове интерикалних налаза током понављаних EEG регистрација

4.1.4. Налаз на компјутеризованој томографији и магнетној резонанци

У групи од 154 пацијента који су прегледани магнетном резонанцом (MRI), њих 3 је допунски прегледано на апарату за позитронску емисиону томографију, а код једног

пацијента је учињена функционална магнетна резонаца (fMRI) (Графикон 9).



Графикон 9. На графикону је представљен однос испитиваних пацијената који су неурорадиолошки прегледани (MRI, CT и позитронском емисионом томографијом) (n=229).

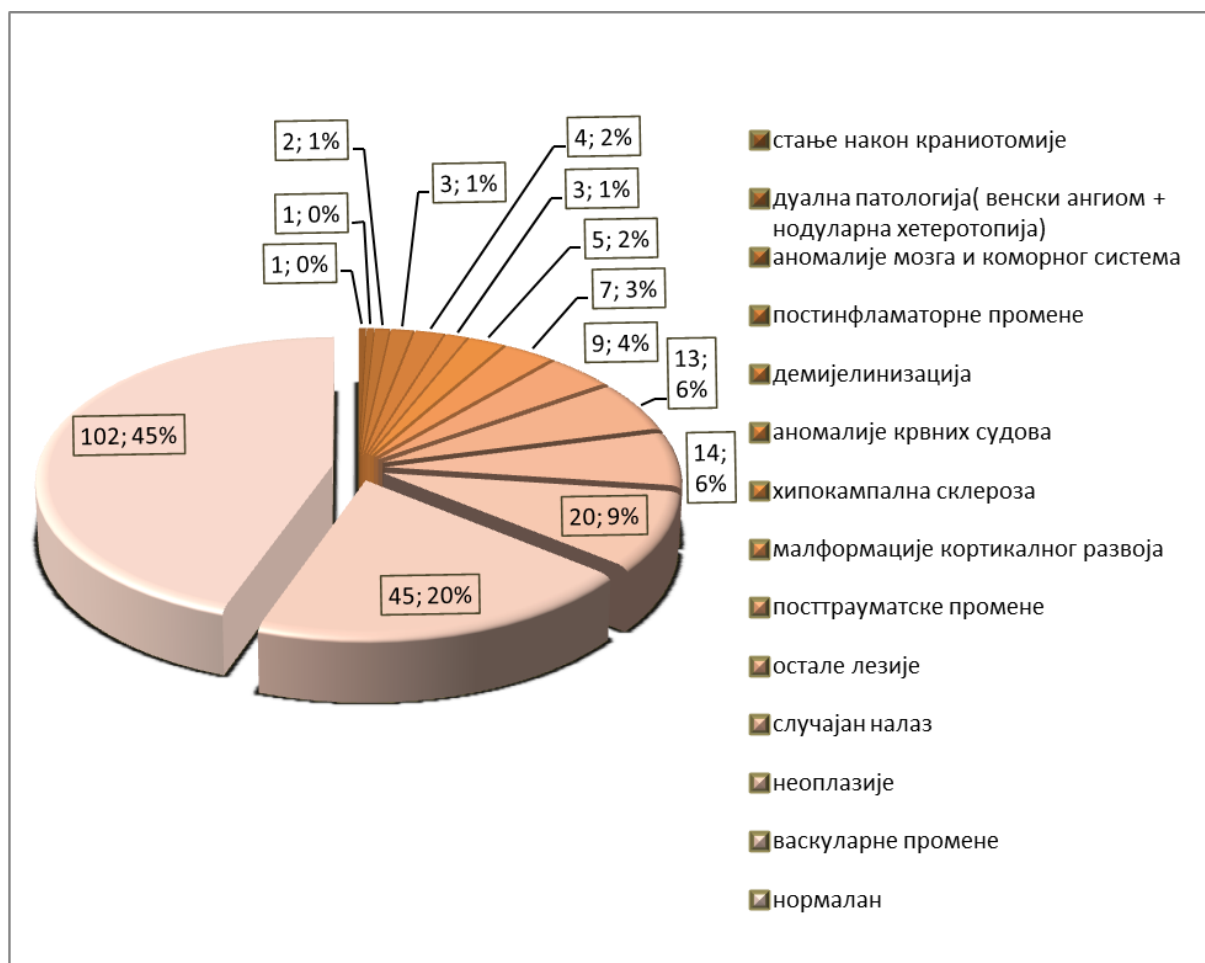
4.1.4.1. Дистрибуција болесника са изолованом епилептогеном лезијом, дуалном патологијом и нормалним налазом на CT, MRI

Од 127 особе у којих су виђене промене на неурорадиолошком прегледу, њих 113 је имало или изоловану епилептогену лезију или се радило о лезијама које су захватале више режњева, док је један пацијент имао неурорадиолошки потврђену дуалну етиологију епилептичког напада. Код 14 оболелих налаз је сврстан у „случајан“ јер се није могао повезати са појавом епилептичког напада. Особе које су на неурорадиолошком налазу имали арахноидалне цисте (6), изражене фокалне или дифузне атрофичне промене (6), или неурорадиолошки нејасне лезије (1), су сврстане у заједничку групу која је названа „остале лезије“ (Табела 14) (Графикон 10).

Табела 14. Дистрибуција болесника са појединим епилептогеним лезијама и нормалним налазом на CT, MRI

Редни број	Тип појединих епилептогенних лезија на СТ, MRI	Број	Процент	Кумулативни процент
1.	Васкуларне	45	19,65%	19,65%
2.	Неопластичке	20	8,73%	27,94%
3.	Случајан налаз	14	6,11%	34,05%
4.	Остале лезије (друго)	13	5,68%	39,73%
5.	Посттрауматске промене	9	3,93%	43,66%
6.	Кортикалне малформације	7	3,06%	46,72%
7.	Хипокампусна склероза	5	2,18%	48,90%
8.	Демиелинизација	4	1,75%	50,65%
9.	Постинфективне секвеле	3	1,31%	51,96%
10.	Краниотомија	1	0,44%	52,40%
11.	Аномалије мозга и коморног система	2	0,88%	53,28%
12.	Дуална патологија: венски ангиом и нодуларна хетеротопија	1	0,44%	53,72%
13.	Аномалије крвних судова мозга	3	1,31%	55,47%
14.	Није виђена промена	102	44,54%	100%
15.	Укупно	229	100%	

Код пацијената којима је урађена допунска дијагностика PET-ом или fMR-ом код три пацијента је потврђена је дијагноза нодуларне хетеротопије, а у једном случају радило се о Тејлоровој дисплазији. Код пацијента са дуалном епилептогеном неурорадиолошком лезијом виђен је ангиом темпоралног режња и нодуларна хетеротопија у фронталном режњу.



Графикон 10. Дистрибуција пацијената са епилептогеним лезијама у групи испитаника (n=229).

4.1.4.2. Типови епилептогених лезија

Код пацијената код којих је приказана солитарна изолована лезија, најчешће се радило о инфаркту мозга (15 пацијената са великим инфарктом режња и 10 пацијената са кортикалним инфарктом), а у 19 пацијената су виђене изоловане неопластичке експанзивне промене, а код 1 пацијента су виђене метастазе. Глиозу на терену раније трауматске лезије или краниотомије, или након запаљења мозга је имало 13 пацијената. Кортикалне малформације су виђене код 7 пацијената, а једна пацијент је имао дуалну патологију. Једнострану хипокампусну склерозу је имало 5 пацијената. У овој групи оболелих аномалије коморног система су виђене у 2 пацијента, а аномалије крвних судова мозга су виђене код 3 особе. Пацијенти са деменцијом (6) су имали атрофичне кортико-субкортикалне промене (3 пацијента са Алцхајмеровом деменцијом, по 1 са фронтотемпоралном, мултиинфарктном деменцијом и деменцијом у Паркинсоновој

болести). Код једне особе епилептогена лезија је одговарала фокалној атрофији у оквиру антифосфолипидног синдрома. Код 6 пацијената је виђена значајна арахноидалне циста. У групи пацијената са мултиплим кортико-субкортикалним лезијама мозга најчешћи су били они (16 болесника) са лакунарним исхемијама. Код 4 пацијента са мултиплом склерозом виђене су дифузне демиелинизационе промене. Код истог броја пацијената (4) су виђени каверноми мозга. Код једног пацијена са малигним тумором екстракранијалне локализације су откривене метастазе на мозгу (Графикон 11).



Графикон 11. Дистрибуција типова епилептогених лезија у групи пацијената са симптоматском епилепсијом (n=113)

4.1.4.3. Анатомска локализација епилептогене лезије

Неурорадиолошким прегледом утврђена је анатомска локализација епилептогене лезије у 113 особа. У односу на режњеве, најчешће је анатомска лезија била смештена у фронталном (36), затим у темпоралном (33) режњу (Графикон 12).



Графикон 12. Удео локализација епилептогенних лезија у испитиваној групи пацијената (n=229).

Дистрибуција локализације епилептогене лезије према режњевима у са анатомском лезијом је приказан на Графикону 13.



Графикон 13. На графикону је представљена знатно виша дистрибуција епилептогенних лезија у фронталном и темпоралном режњу и оних распоређених у више режњева, у односу на паријетални и окципитални режањ.

4.1.4.4. Однос места лезије и типа епилептичке лезије

У испитиваној популацији пацијената са анатомском лезијом темпоралног режња најзаступљеније су биле особе са инфарктом, затим глиозом и хипокампусном

склерозом. Нодуларна хетеротопија и Тејлорова дисплазија су биле ређе заступљене. Инфаркти режња и менингеоми су биле главне епилептогене лезије фронталног режња (Табела 15).

Тип лезије		Темпорални режањ	Фронтални режањ	Паријетални режањ	Окципитални режањ	Збир
Васкуларни тип	Кортикални инфаркт	2	6	1	0	9
	Инфаркт режња	3	7	0	1	11
	Лакунарне исхемије	2	1	1	0	4
Туморски тип	Менингеом	0	6	1	0	7
	Глиом	1	3	0	0	4
	Астроцитом	1	2	0	0	3
	Глионеурални глиом	1	0	0	0	1
	Субependимом	0	1	0	0	1
Аномалије крвних судова	AVM	0	2	0	0	2
	Каверном	1	1	0	1	3
	VA.	1	0	0	0	1
Глиоза	Постинфламат.	2	0	0	0	2
	Посттрауматска	2	4	1	0	7
	Краниотомија	1	0	0	0	1
Хипокампадна склероза		5	0	0	0	5
Атрофија		0	2	0	0	2
Кортикалне малформације		6	1	1	0	8
Друге аномалије мозга и коморског система		5	0	0	0	5
Укупно		33	36	5	2	76

AVM-артериовенска аномалија, AV-венски ангиом.

Табела 15. Приказ анатомских дистрибуција свих епилептогенних лезија у популацији пацијената са изолованим анатомским лезијама (n=76).

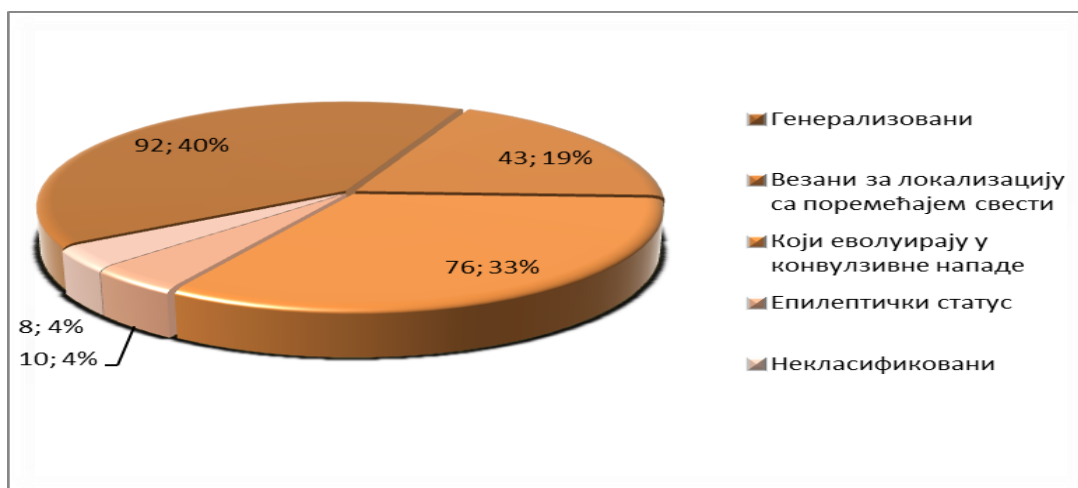
У више режњева су чешће биле присутне васкуларне лезије, затим демијелинизација и атрофија (Табела 16).

Тип лезије		Више режњева
Васкуларни тип	Кортикални инфаркт	1
	Инфаркт режња	4
	Лакунарне исхемије	12
	Липом	1
	Глиом	2
	Метастаза	1
	Каверном	1
Глиоза	Постинфламат.	1
	Посттрауматска	1
Демијелинизација		4
Атрофија		4
Друге аномалије мозга и коморског система		3
Укупно		35

Табела 16. Приказ дистрибуција епилептогених лезија у популацији пацијената са анатомским лезијама које захватају више режњева (n=35).

4.1.5. Типови првог епилептичког напада

Према подацима добијених након првих епилептичких напада у испитиваној групи оболелих (n=229), генерализоване нападе је имало 92 пацијента, нападе који еволуирају у билатералне конвулзивне нападе је имао 76 пацијената, нападе који су везани локализацију са поремећајем свести је имало 43 пацијента, а 10 пацијената је имало епилептички статус (Графикон 14).



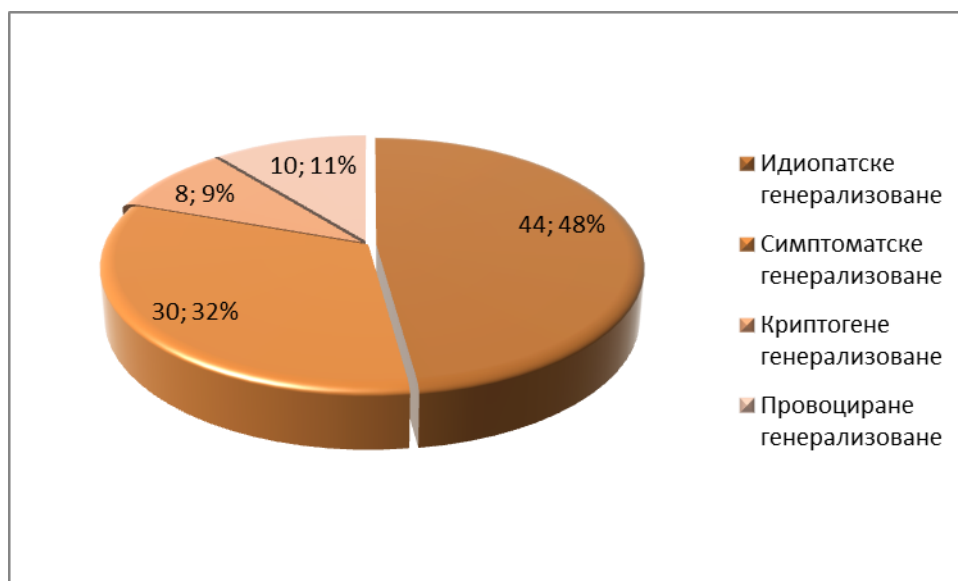
Графикон 14. На графикону је представљена процентуална заступљеност појединих типова напада у популацији пацијената са првим епилептичким нападом (n=229).

4.1.5.1. Генерализовани напади

У популацији пацијената са генерализованим нападима (92) најчешћи су били они са идиопатским генерализованим нападима (44), а најређи са генерализованим нападима који су етиолошки класификовани у групу криптогених (8;8,69%) (Табела 17) (Графикон 15).

Подела регистрованих генерализованих напада према етиологији			
Етиологија	N	%	У односу на испитивану групу %
Идиопатске генерализоване	44	47,82%	19,21%
Симптоматске генерализоване	30	32,61%	13,97%
Криптогене генерализоване	8	8,69%	3,49%
Провоциране генерализоване	10	10,87%	4,37%
Укупно	92	99,99%	41,04%

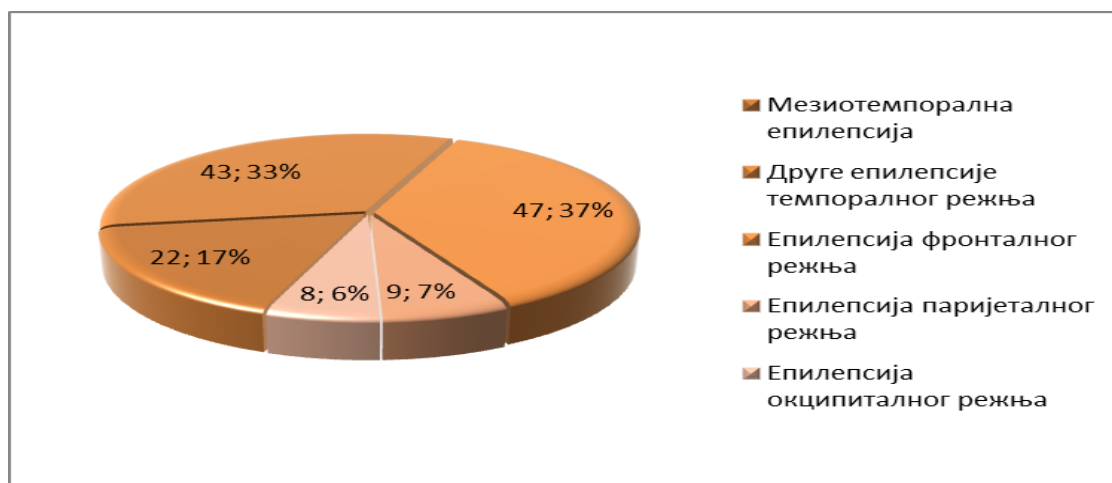
Табела 17. Табела приказује дистрибуцију генерализованих напада у односу на етиологију.



Графикон 15. Графикон приказује дистрибуцију етиолошких типова генерализованих напада у популацији испитаника са генерализованим падима (n=92).

4.1.5.2. Фокални напади

У групи пацијената са темпоралном епилепсијом (ЕТР) (64) мезиотемпорална епилепсија (МТЕ) била чешћа (43) од других епилепсија темпоралног режња. У односу на ЕТР, напади који су одговарали епилепсији фронталног режња су били ређи (47). Најређи напади су били по типу епилепсија паријеталног и окципиталног режња (Графикон 16).



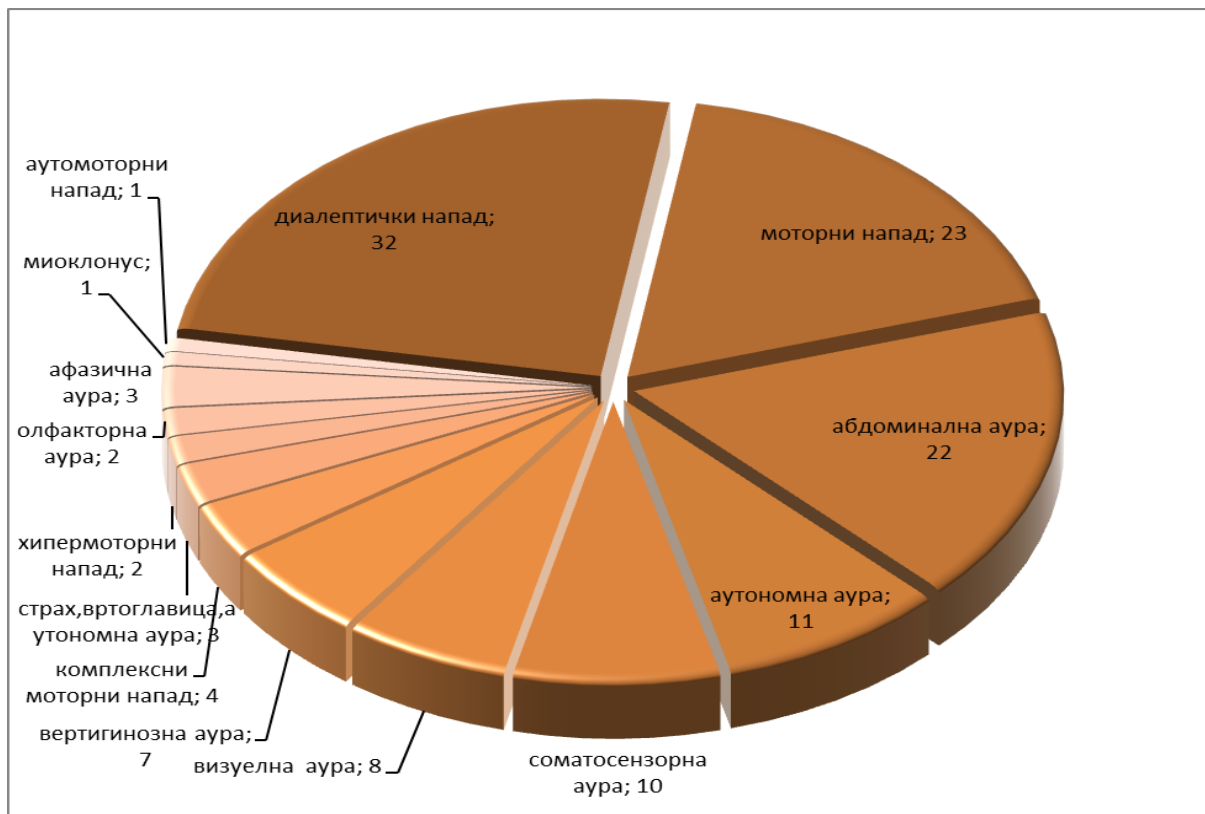
Графикон 16. Графикон показује процентуалну заступљеност појединих епилептичких лобарних синдрома.

Уколико се учесталост лобарних синдрома разматра у целокупној групи пацијената епилепсије темпоралног режња (65) чине 29,39%, а епилепсије фронталног режња (47) 20,52% (Табела 18).

Дистрибуција лобарних синдрома			
Лобарни синдром	Број	У односу на целокупну групу (n=229).	У односу на групу са лобарним синдромима (n=129).
Мезиотемпорална епилепсија	22	9,61%	17,05%
Друге епилепсије темпоралног режња	43	19,78%	33,33%
Епилепсија фронталног режња	47	20,52%	36,43%
Епилепсија паријеталног режња	9	3,93%	7,10%
Епилепсија окципиталног режња	8	3,49%	6,20%
Укупно	129	56,33%	100%

Табела 18. Табела представља удео свих лобарних епилептичких синдрома у односу на групу пацијената са жаришним почетком напада (n=129) и у односу на целокупну испитивану популацију (n=229).

Највећа учесталост међу жаришним знацима у групи пацијената са жаришним или секундарно генерализованим нападима, бележена је код диалептичког (бихејвиорални арест) напада (25%). Моторни напади и абдоминална аура бележе једнаку заступљеност (по 17,18%). Аутономна аура се бележила код 8,59 % пацијената. Учесталост осталих жаришних напада који су предходили секундарној генерализацији је графички приказана (Графикон 17).



Графикон 17. Учесталост појединих типова жаришних напада у групи пацијената са нападима који су везани за локализацију или који еволуирају у генерализоване нападе.

У групи од 32 болесника са диалептичким нападом етиологија је остала неразјашњена у 10 пацијената, код 6 пацијената регистровани су знаци васкуларне лезије, а код истог броја пацијената је откривено присуство тумора. У овој групи је нодуларна хетеротопија и Тејлорова дисплазија појединачно констатована у 1 пацијента, док је хипокампусну склерозу имало 2 пацијента. Учесталост типова лезија које су нађене код појединих типова жаришних напада у групи пацијената са нападима који су везани за локализацију или који еволуирају у генерализоване нападе је приказана на Табели 19.

Присутне анатомске лезије код пацијената са појединим жаришним нападима				
Тип напада	Лобарни	Тип лезије	Број	Збир (%)
Диалептички напад	ЕФР	Васкуларна	3	10 (7,75%)
		Менингеом	2	
		Глиом	2	
		Атрофија	1	
		Криптогена	2	
	ЕТР	Васкуларна	3	22(17,05%)
		Идиопатска	1	
		Арахноидална циста	2	
		Хипокампадна склероза	2	
		Атрофија	1	
		Аномалија развоја мозга и	1	
		Нодуларна хетеротопија	1	
		Тејлорова дисплазија	1	
		Глионеурални тумор	1	
Анапластични астроцитом	1			
Криптогена	8			
Абдоминална аура	МТЕ	Арахноидална циста	1	22(17,05%)
		Идиопатска	2	
		Каверном	2	
		Нодуларна хетеротопија	2	
		Васкуларна	5	
		Глиоза	1	
		Тејлорова дисплазија	1	
		Менингеом	1	
		Криптогена	7	
Моторни напад	ЕФР	Васкуларна	11	23(17,23%)
		Субепендимом	1	
		Олигоастроцитом	1	
		Глиом и метастаза	2	
		Глиоза	1	
		Менингеом	1	
		Провоцирана	1	
		Нодуларна хетеротопија	1	
		Криптогена	4	
Комплексни моторни напад	ФЛЕ	Менингеом	1	4(3,10%)
		Криптогени	2	
		Идиопатски	1	
Хипермоторни напад	ЕФР	Васкуларна	1	2(1,55%)
		Глиом	1	
Аутомоторни напад	ЕТР	Васкуларна	1	1(0,77%)
Визуелни напад	ЕОР	Криптогена	5	8(6,20%)
		Глиоза	1	
		Каверном	1	
		Аномалија развоја мозга и	1	
Страх	ЕТР	Глиоза	1	3(2,32%)

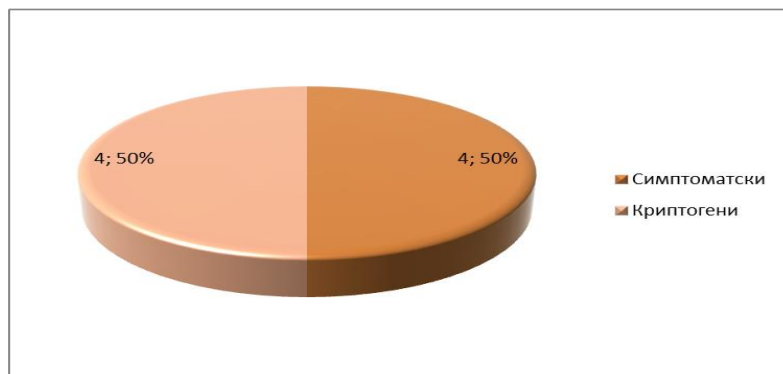
		Васкуларна	2	
Вертигонозни напад/ аура	ЕТР,ЕПР	Васкуларна	2	7(5,42%)
		Краниотомија	1	
		Криптогена	4	
Аутономни напад/аура	ЕТР	Глиоза	1	11(8,52%)
		Арахноидална циста	1	
		Провоцирана	1	
		Криптогена	5	
	ЕФР	Олигоастроцитом	1	
		Криптогена	2	
Афазија	ЕФР	Каверном	1	3(2,32%)
		Криптогена	1	
		Нејасан тип лезије	1	
Соматосензорни напад/аура	ЕПР	Траума	1	8(6,20%)
		Васкуларна	3	
		Менингеом	1	
		Полимикрогирија	1	
		Криптогена	2	
	ЕТР,ЕПР	Хипокампална склероза	1	2(1,55%)
		Кортикална малформација	1	
Олфакторна аура	ЕФР	Глиоза	1	2(1,55%)
		Криптогена	1	
Миоклонус	ЕФР	Атрофија	1	1(0,77%)
Укупно				129(99,95%)

Легенда: ЕФР-епилепсија фронталног режња; ЕТР-епилепсија темпоралног режња; ЕПР-епилепсија паријеталног режња; ЕОР-епилепсија окципиталног режња; МТЕ-мезијална темпорална епилепсија.

Табела 19. Приказ дистрибуције епилептичких лезија у односу на присуство жаришних или секундарно генерализованих напада.

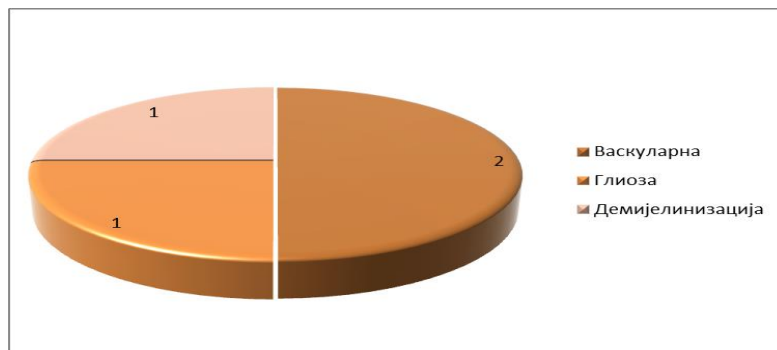
4.1.5.3. Некласификовани напади

У групи пацијената са неklasификованим нападима половину (4) чине симптоматске, а другу половину - криптогене епилепсије (Графикон 18).



Графикон 18. На графикону је приказана заступљеност етиологије епилепсије у групи пацијената са некласификованим нападима.

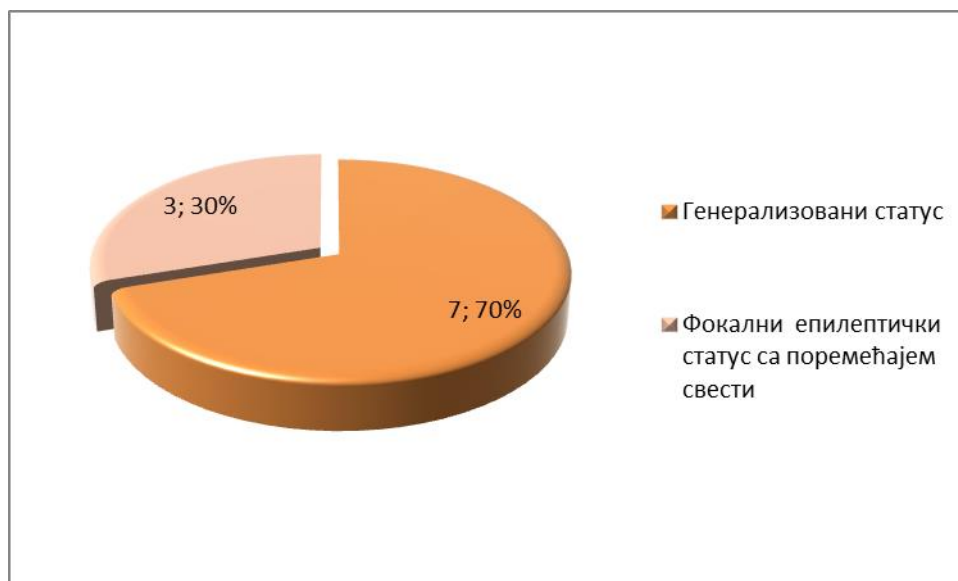
У групи пацијената са симптоматским некласификованим нападима у два пацијента су нађене васкуларне епилептогене лезије, у једног глиоза након трауме мозга, а плакове демиелинизације је имала једна особа (Графикон 19).



Графикон 19. Графикон епилептолошку лезију у групи болесника са симптоматским некласификованим нападима.

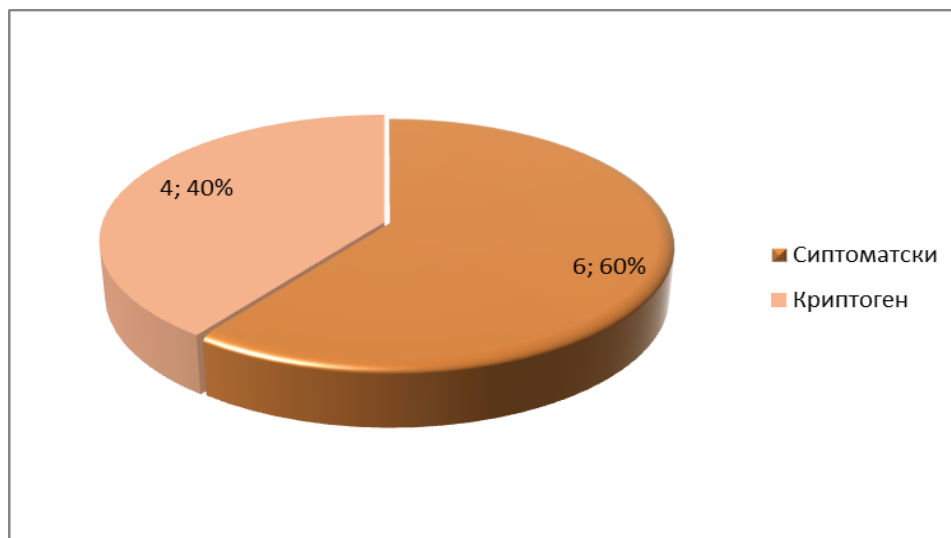
4.1.5.4. Епилептички статус

У испитиваној популацији (229 особе), епилептички статус као прва манифестација напада је презентован код 10 особе (4,36%). У овој групи пацијената чешћи су били они са генерализованим типом епилептичког статуса (7;3,06%) (Графикон 20).



Графикон 20. Приказан је тип епилептичког статуса код првог напада.

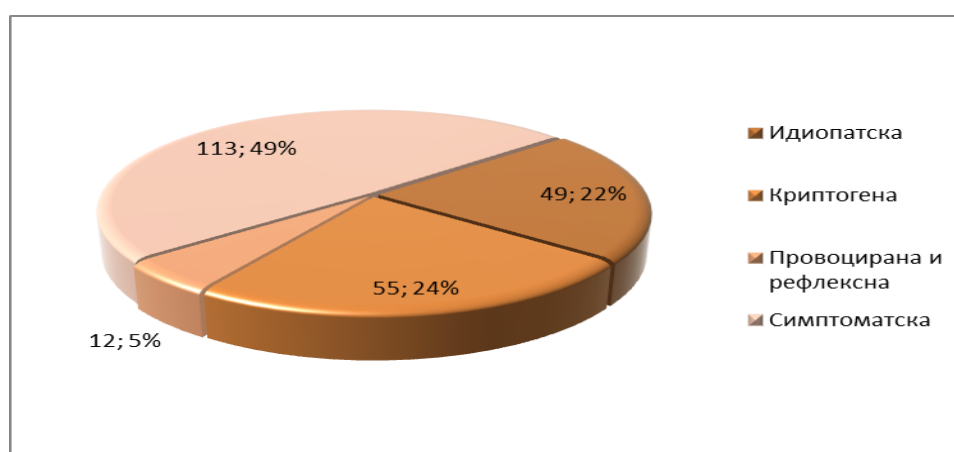
Код 6 особа са епилептичким статусом узрок је био васкуларан (кортикални инфаркт или инфаркт режња). У 4 пацијента узрок ЕС је био непознат (Графикон 21).



Графикон 21. Однос популације са симптоматским и криптогеним епилептичким статусом.

4.1.6. Етиологија првог епилептичког напада

Најчешће су дијагностиковане симптоматске епилепсије (113), затим криптогене (55) ређе идиопатске (49). У групи испитиваних пацијената, провоциране и рефлексне епилепсије су чиниле 5,24% првих епилептичких напада. Криптогене, идиопатске и провоциране епилепсије су заједно чиниле 51% (Графикон 22).



Графикон 22. Приказана је дистрибуција пацијената различитих етиолошких група епилепсија.

4.1.6.1. Симптоматски напади

У популацији од 113 пацијената са симптоматским нападима 44 (39%) је имало нападе који еволуирају у генерализоване, а нападе који су везани за локализацију са поремећајем свести је имало 29 особа (25,66%), а генерализоване нападе је имало њих 30 (26,55%). Епилептички статус и неklasификовани напади су се у групи пацијената са симптоматским нападима, ређе јављали (Табела 20).

Тип симптоматских напада	Број	%
Везани за локализацију	29	25,66%
Који еволуирају у генерализоване	44	38,94%
Генерализовани	30	26,55%
Епилептички статус	6	5,31%
Неklasификовани	4	3,54%
Укупно (%)	113	100%

Табела 20. Дистрибуција симптоматских напада према типовима напада.

Симптоматски епилептички напад је најчешће био порекла фронталног режња (31,85%), затим у темпоралног режња (29,29%). Узрок симптоматских напада је ретко био локализован у паријеталном и окципиталном режњу (Табела 21).

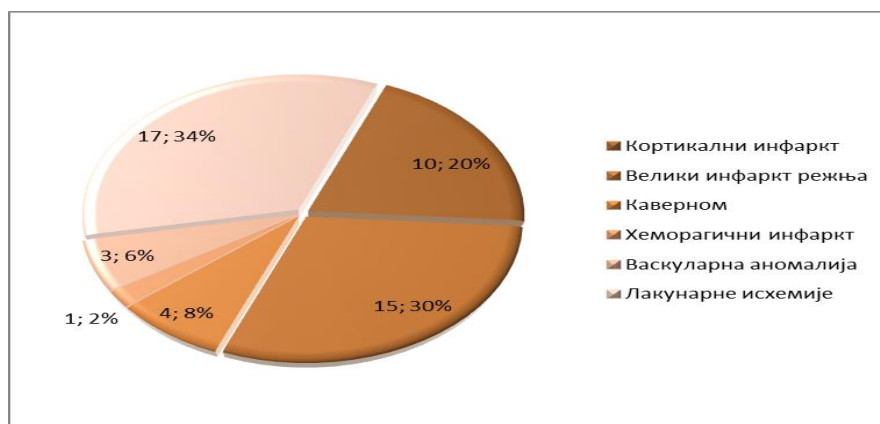
Дистрибуција типа лезије према анатомској локализацији лезије код пацијената са симптоматским нападима							
Тип лезије		Темпорални режањ	Фронтални режањ	Паријетални режањ	Окципитални режањ	Више режњева, или ЕЦЛ	Збир
Васкуларни тип	Кортикални инфаркт	2	6	1	0	1	10
	Инфаркт режња	3	7	0	1	4	15
	Лакунарне исхемије	2	2	1	0	12	17
Туморски тип	Менингеом	0	6	1	0	0	7
	Липом	0	0	0	0	1	1
	Глиом	1	3	0	0	2	6
	Астроцитом	1	2	0	0	0	3
	Глионеурални глиом	1	0	0	0	0	1
	Субependимом	0	1	0	0	0	1
	Метастаза	0	0	0	0	1	1
Аномалије крвних судова	AVM	0	2	0	0	0	2
	Каверном	1	1	0	1	1	4
	VA.	1	0	0	0	0	1
Глиоза	Постинфламат.	2	0	0	0	1	2
	Посттрауматска	2	4	1	0	1	8
	Краниотомија	1	0	0	0	0	1
Хипокампадна склероза		5	0	0	0	0	5
Демјелинизација		0	0	0	0	4	4
Атрофија		0	2	0	0	4	6
Кортикалне малформације		6	1	1	0	0	8
Друге аномалије мозга и коморског система, ЕЦЛ		5	0	0	0	5	10
Укупно		33	36	5	2	37	113

Легенда: ЕЦЛ-екстрацеребрална лезија, АVM-артериовенска малформације; VA-венски ангиом.

Табела 21. Дистрибуција типа лезије према анатомској локализацији код пацијената са симптоматским нападима.

4.1.6.1.1. Васкуларна етиологија

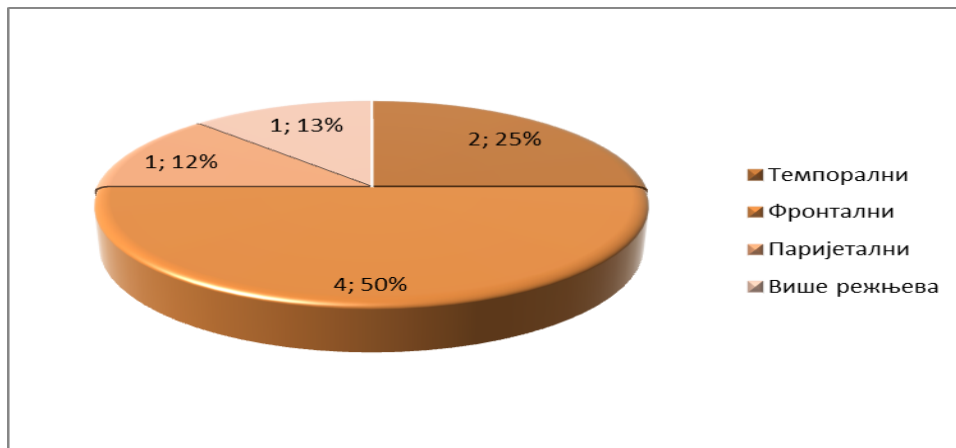
Најчешћа васкуларна лезија је био инфаркт мозга (26 особа). Васкуларне аномалије су у два пацијента биле типа артериовенских малформација, а код једног пацијента типа венског ангиома (Графикон 23).



Графикон 23. На графикону је представљена дистрибуција појединих васкуларних лезија у популацији испитаника са васкуларним лезијама.

4.1.6.1.2. Посттрауматска етиологија

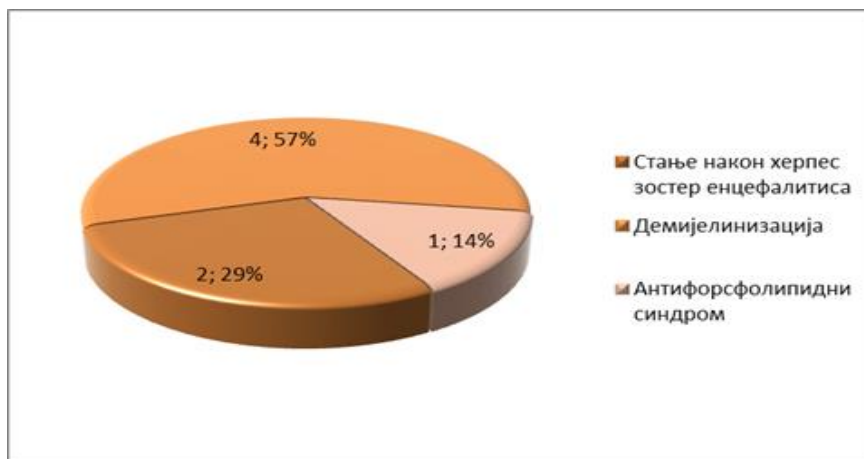
Посттрауматске лезије су биле узрок напада код 8 пацијената. У половини оболелих глиоза је била смештена у фронталном режњу. Трауматску лезију темпоралног режња су имале две особе (Графикон 24).



Графикон 24. На графикону је представљена дистрибуција последица трауматске лезије у односу на режњева.

4.1.6.1.3. Инфламаторна етиологија

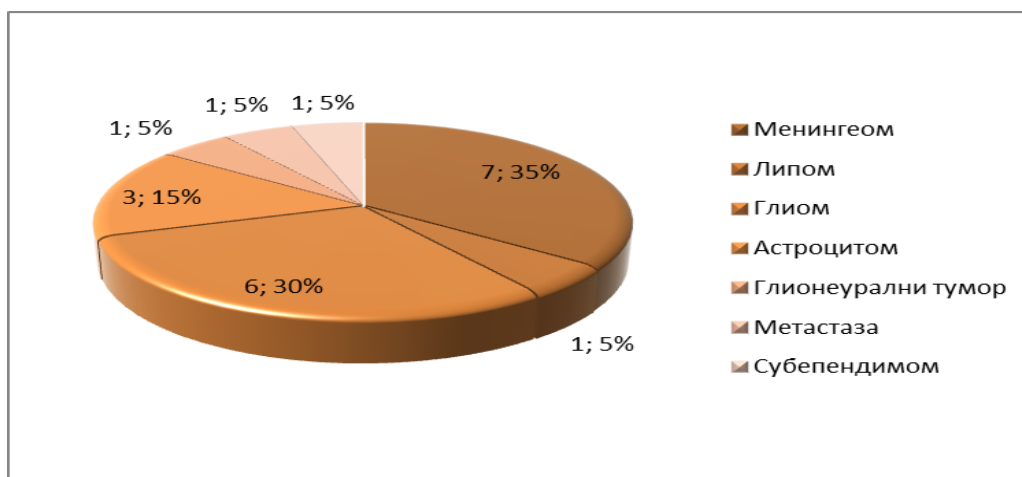
Најчешће инфламаторне промене су били демиелинизациони плакови мултипле склерозе које су виђени код 4 пацијената. Две особе су имале некротичне и глиозне промене темпоралних режњева након херпетичног енцефалитиса, а код једне особе је виђена фокална атрофија фронталног режња у оквиру антифосфолипидног синдрома (Графикон 25).



Графикон 25. Графикон представља дистрибуцију типова инфламација међу оболелим.

4.1.6.1.4. Неопластичка етиологија

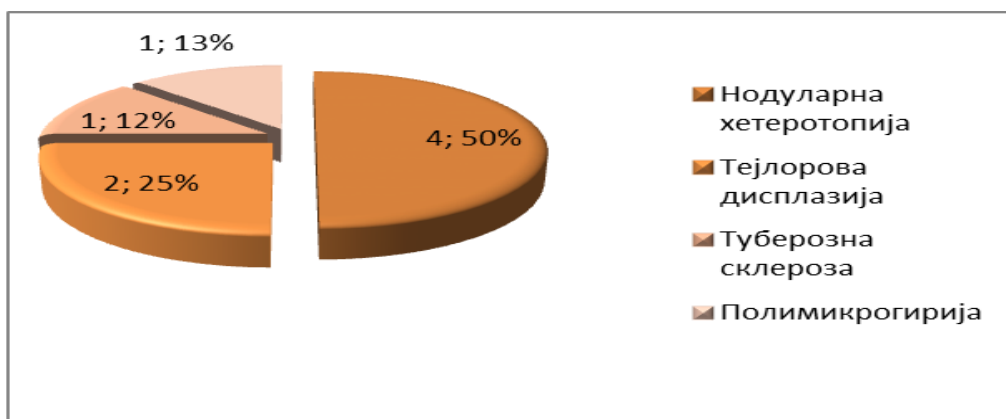
Код 20 особа неоплазија је била узрок симптоматских напада. У овој популацији најчешћи су били менингеоми (7), затим глиоми и астроцитом. По једна особа је имала липом жуљевитог тела, глионеурални тумор, субependимом и метастазне туморе (Графикон 26).



Графикон 26. На графикону је приказана заступљеност појединих туморских лезија међу оболелим.

4.1.6.1.5. Поремећај развоја ЦНС

Најчешће лезије типа кортикалних малформација су биле нодусне хетеротопије које су виђене у 4 особе. Две особе су имале Тејлорову дисплазију, по једна полимикрогирију и Туберозну склерозу. Особа са глионеуралним глиомом темпоралног режња, обзиром да се лезија сврстава у неоплазије у оквиру поремећаја пролиферације, је сврстана на другом месту (Табела 6). Дистрибуција кортикалних малформација појединачно и према режњевима је наведена на Графикону 27 и на Табели 22.



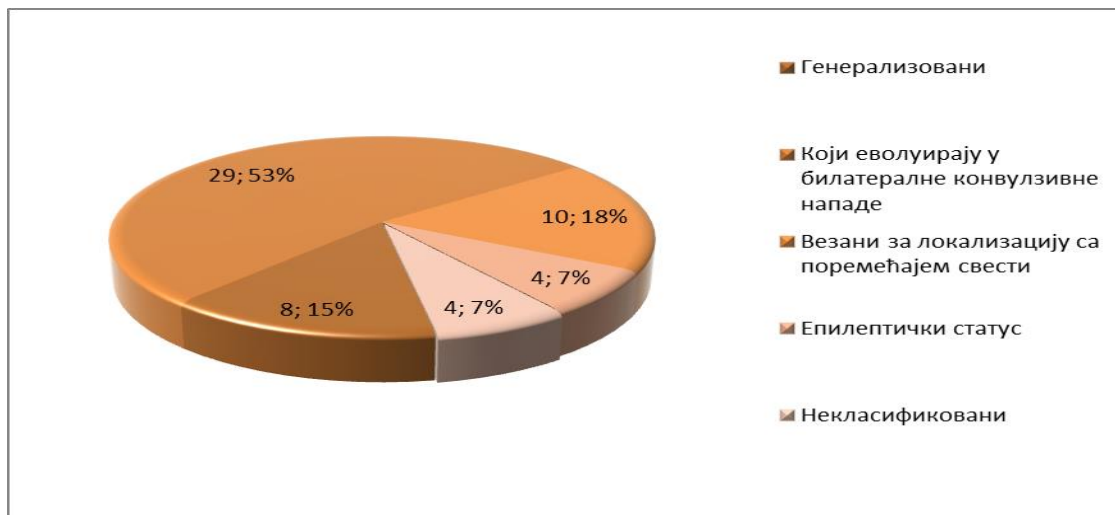
Графикон 27. Графикон приказује међусобну процентуалну заступљеност појединих кортикалних малформација.

Дистрибуција кортикалних малформација према режњевима						
Тип лезије	Темпорални режањ	Фронтални режањ	Паријетални режањ	Окципитални режањ	Више режњева	Збир
Нодуларна хетеротопија	3	1	0	0	0	4
Туберозна склероза	1	0	0	0	0	1
Тејлорова дисплазија	2	0	0	0	0	2
Полимикрогирија	0	0	1	0	0	1
Укупно	6	1	1	0	0	8

Табела 22. Графикон приказује заступљеност појединих кортикалних малформација у односу на режњева.

4.1.6.2. Криптогени напади

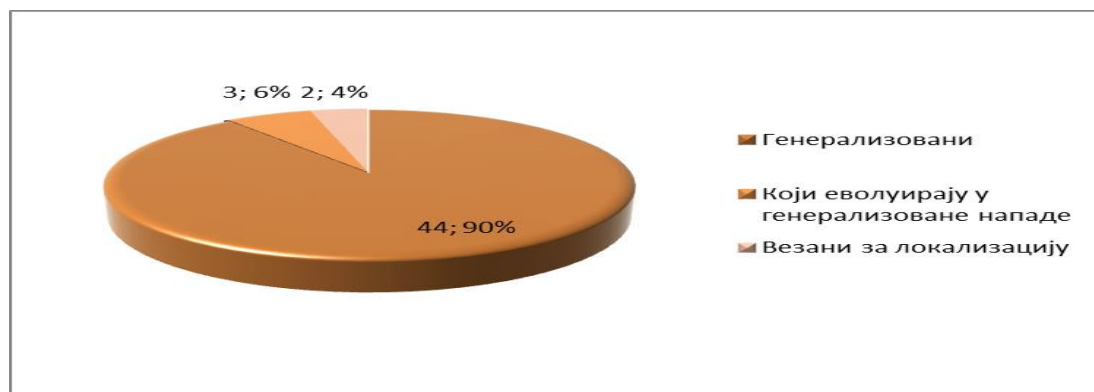
Најчешћи тип напада у групи криптогених напада су били напади који еволуирају у генерализоване нападе (29), затим напади који зависе од локализације (10), а ређе генерализовани напади (8). Криптогених епилептичких статуса је било 4 (Графикон 28).



Графикон 28. Дистрибуција криптогених напада према типовима напада у испитиваној популацији.

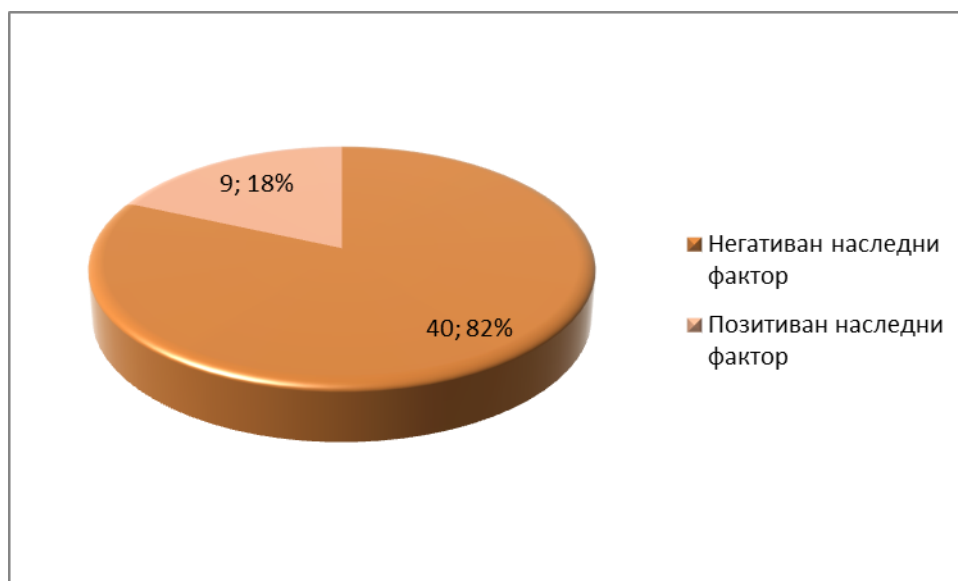
4.1.6.3. Идиопатски напади

У групи идиопатских напада 90% су чинили генерализовани напади (Графикон 29).



Графикон 29. Графикон представља заступљеност појединих типова напада у групи пацијената са идиопатским нападима.

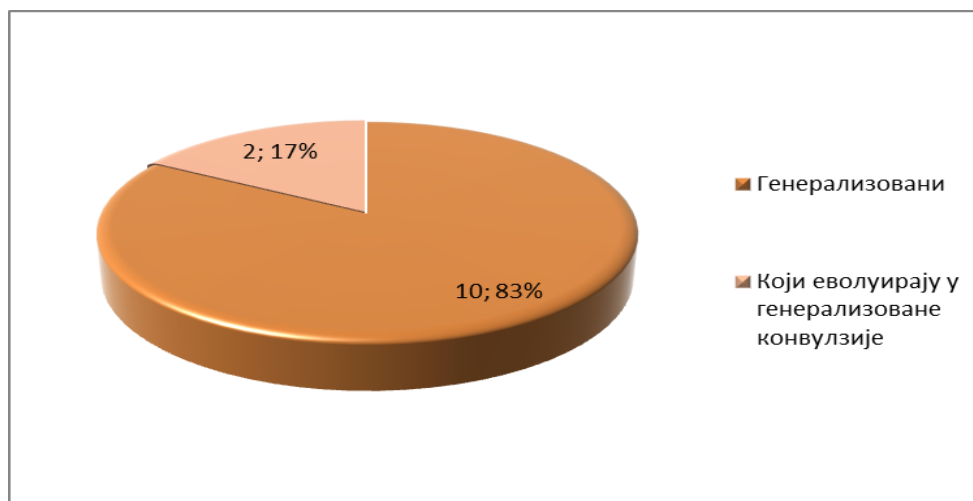
Код 18% особа са идиопатским напада су постојали подаци о наследном обољевању од епилепсије. Код 6 особа са генерализованим нападима и три особе са фокалним почетком напада су постојали подаци о позитивном наследном фактору (Графикон 30).



Графикон 30. На графикону је приказан удео особа са подацима о наследном обољевању од епилепсије код особа са идиопатским нападима.

4.1.6.4. Провоцирани напади

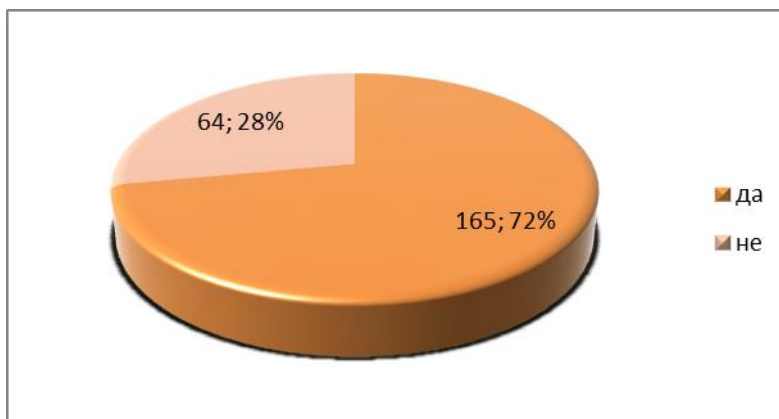
Најчешћи тип провоцираних напада је био генерализован (Графикон 31).



Графикон 31. Графикон приказује удео типова напада у групи пацијената са провоцираним нападима.

4.1.7. Рекурентност напада

У испитиваној популацији 165 особа је имало рекурентне нападе (Графикон 32).



Графикон 32. Удео особа са рекурентним нападима у испитиваној групи.

Међу особама код се јавио поновни напад најчешће се бележио фокални епилептиформан EEG налаз (63;38,2%), затим недовољно латерализована епилептиформна активност (28;12,23%), а најређе генерализована епилептиформна активност (4;2,4%). Нормалан EEG је имало 16 особа (9,7%), а неспецифичне интерикталне промене су се бележиле код 50 особа (30,3%). У групи особа код којих се нису јавили рекурентни напади специфичну фокалну активност је имало 18 особа (28,12%), специфичну нелатерализовану активност 15 (23,44%), специфичну генерализовану активност 2 особе (3,1%). Неспецифичну активност је имало 20 особа (30,77%), док је нормалну активност на крају преиода испитивања имало 5 особа (7,81%).

Удео пацијената са рецидивима напада у групи пацијената са епилептиформним променама је био 73,4%. Дистрибуција пацијента са рецидивима према типовима епилептиформних промена на EEG–у је износила 78% уколико је та активност била фокална, а 65,85% уколико је она нелатерализована.

4.2. ИНФЕРЕНТНА СТАТИСТИКА

4.2.1. Анализа односа демографских фактора, клиничких параметара и учесталости типова напада

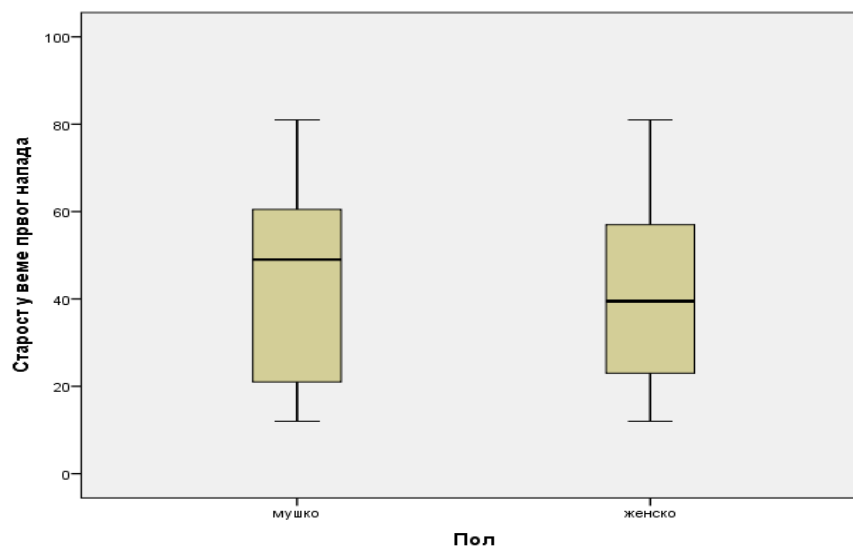
4.2.1.1. Однос демографских фактора и клиничких параметара

4.2.1.1.1. Полна дистрибуција и настанак кризе свести

Не постоји статистички значајна разлика у старости у време првог напада између полова (T test, $t=1,096$, $p=0,274$) (Табела 23) (Графикон 33).

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
Мушко	103	43,37	22,124	12	81
Женско	126	40,35	19,536	12	81
Укупно	229	41,71	20,748	12	81

Табела 23. Табела показује однос старости, полне дистрибуције и времена првог напада.



Графикон 33. На графикону је приказана просечна старост у време првог напада ($p=0,274$).

4.2.1.1.2. Однос старости, пола и етиологије напада

Не постоји статистички значајна разлика међу половима у односу на етиолошку класификацију (Hi kvadrat test, $\chi^2=6,742$, $p=0,081$) (Табела 24).

		Пол					
		Мушко		Женско		Укупно	
		N	%	N	%	N	%
Етиолошка класификација	Идиопатска	20	19,4%	29	23,0%	49	21,4%
	Симптоматска	60	58,3%	53	42,1%	113	49,3%
	Криптогена	18	17,5%	37	29,4%	55	24,0%
	Провоцирана	5	4,9%	7	5,6%	12	5,2%
	Укупно	103	100,0%	126	100,0%	229	100,0%

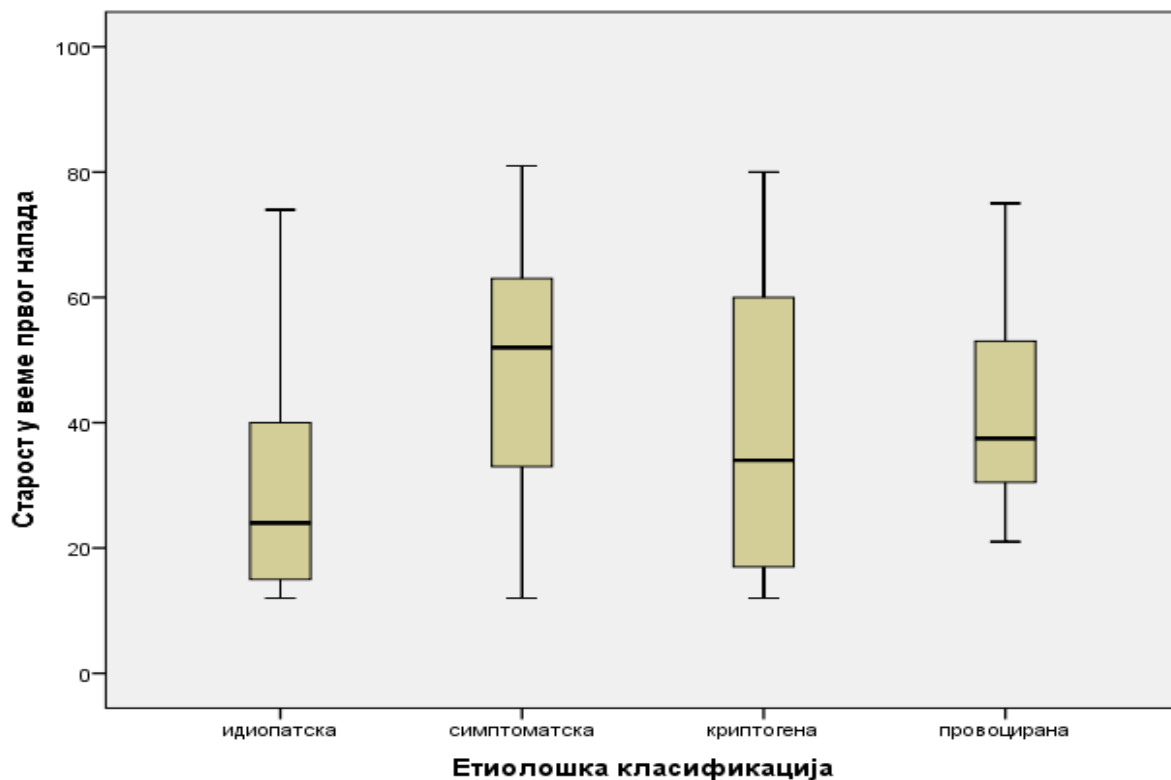
Табела 24. На табели је приказана разлика међу половима у односу на етиолошку класификацију.

Анализа је показала да постоји статистички веома значајна разлика у старости у време првог напада у односу на етиолошку класификацију (ANOVA, $F=11,539$, $p=0,000$).

Tukey post hoc testom смо утврдили да значајна разлика постоји између идиопатске и симптоматске етиологије и криптогене ($p=0,000$), затим између идиопатске и криптогене ($p=0,044$) као и симптоматске и криптогене ($p=0,024$) (Табела 25) (Графикон 34).

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
Идиопатска	49	29,12	17,357	12	74
Симптоматска	113	48,35	19,127	12	81
Криптогена	55	39,20	22,263	12	80
Провоцирана	12	42,08	16,127	21	75
Укупно	229	41,71	20,748	12	81

Табела 25. Табела показује однос старости у време првог напада и етиологије напада.



Графикон 34. На графикону је приказана просечна старост пацијената у време првог напада у односу на етиолошку класификацију напада.

4.2.1.1.3. Однос старости, пола и фактори ризика за настанак епилепсије

Показано је да не постоји статистички значајна разлика међу половима у односу постојање епилепсије у породици (Hi kvadrat test, $\chi^2=0,002$, $p=0,926$) (Табела 26).

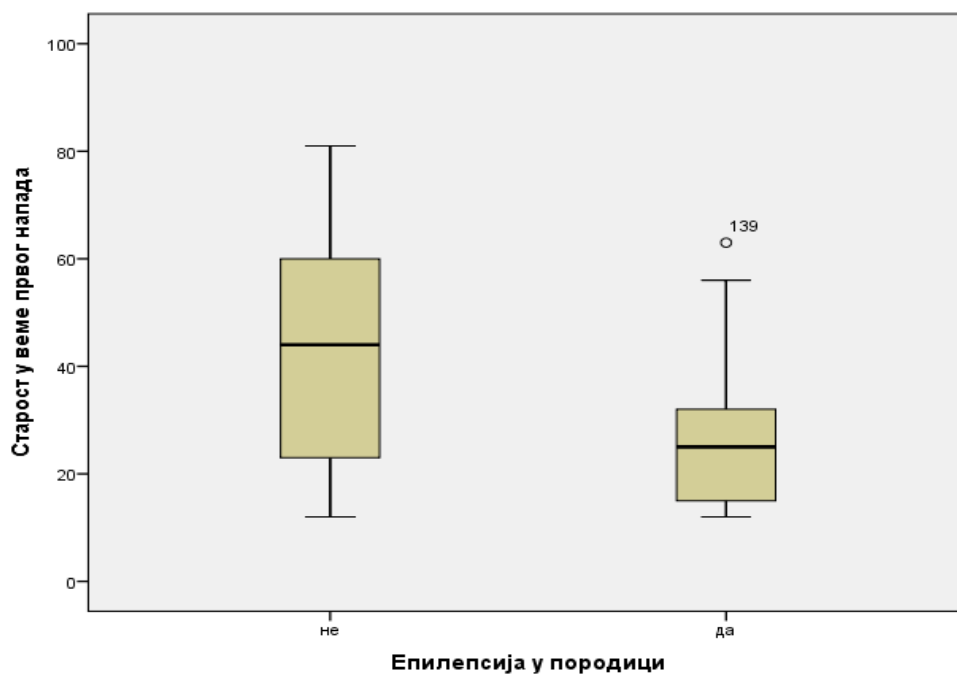
		Пол					
		Мушко		Женско		Укупно	
		N	%	N	%	N	%
Епилепсија у породици	Не	95	92,2%	116	92,1%	211	92,1%
	Да	8	7,8%	10	7,9%	18	7,9%
	Укупно	103	100,0%	126	100,0%	229	100,0%

Табела 26. Приказана је разлика у половима у односу на постојање епилепсије у породици.

Пацијенти код којих у породици постоји епилепсија су статистички значајно млађи (T test, $t=2,982$, $p=0,003$) (Табела 27) (Графикон 35).

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
Не	211	42,88	20,744	12	81
Да	18	27,94	15,490	12	63
Укупно	229	41,71	20,748	12	81

Табела 27. Приказана је разлика у старости пацијената у односу на присуство епилепсије у породици.



Графикон 35. На графикону је приказана просечна старост особа у зависности од постојања епилепсије у породици.

У испитиваној популацији од 229 пацијената 2 жене (просечна старост 12,5 година) су имале претходне фебрилне нападе. Није било мушких особа међу испитаницима који су имали претходне фебрилне нападе (Табела 28 и 29).

		Пол					
		Мушко		Женско		Укупно	
		N	%	N	%	N	%
Фебрилни напади	Не	103	100,0%	124	98,4%	227	99,1%
	Да	0	0,0%	2	1,6%	2	0,9%
	Укупно	103	100,0%	126	100,0%	229	100,0%

Табела 28. Табела приказује заступљеност особа према половима у односу на претходне фебрилне нападе.

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
Не	227	41,96	20,656	12	81
Да	2	12,50	0,707	12	13
Укупно	229	41,71	20,748	12	81

Табела 29. На табели је приказана просечна старост особа са претходним фебрилним нападима.

У испитиваној популацији од 229 пацијената 5 жена (просечна старост 51,2 године) су имале претходне инфекције ЦНС-а. Није било мушких особа међу испитаницима који су имали претходне фебрилне нападе (Табела 30).

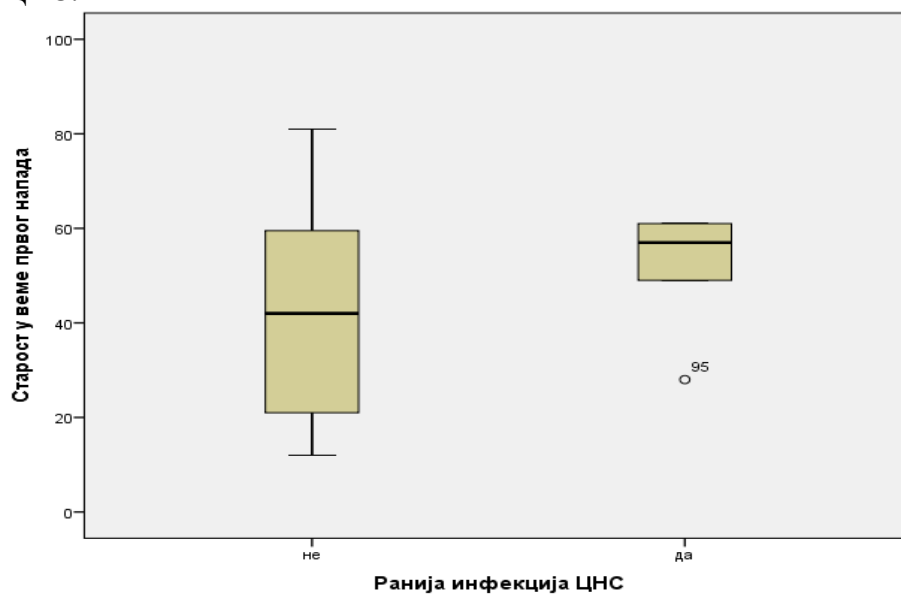
		Пол					
		Мушко		Женско		Укупно	
		N	%	N	%	N	%
Ранија инфекција ЦНС	Не	103	100,0%	121	96,0%	224	97,8%
	Да	0	0,0%	5	4,0%	5	2,2%
	Укупно	103	100,0%	126	100,0%	229	100,0%

Табела 30. Табела показује заступљеност претходне инфекције ЦНС-а према половима.

Не постоји статистички значајна разлика у старости између пацијената у односу на претходне ЦНС инфекције (T test, $t=1,035$, $p=0,302$) (Табела 31) (Графикон 36).

ЦНС инфекција	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
Не	224	41,50	20,848	12	81
Да	5	51,20	13,864	28	61
Укупно	229	41,71	20,748	12	81

Табела 31. Табела показује просечну старост у групама пацијената се и без претходне инфекције ЦНС.



Графикон 36. На графикону је приказана разлика у просечној старости у групи са и у групи оболелих без претходне инфекције ЦНС.

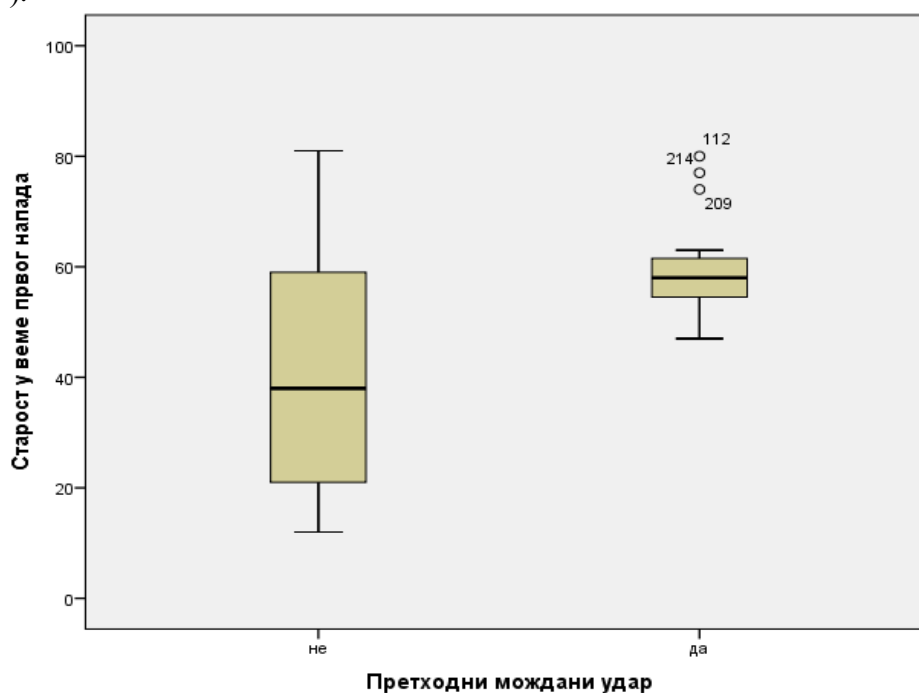
У испитиваној групи 13 мушкараца и 3 жене су имале мождани удар пре појаве епилептичног напада. Пацијенти који су имали претходни мождани удар су статистички значајно старији (T test, $t=3,747$, $p=0,000$) (Табела 32,33) (Графикон 37).

		Пол					
		Мушко		Женско		Укупно	
		N	%	N	%	N	%
Претходни мождани удар	Не	90	87,4%	123	97,6%	213	93,0%
	Да	13	12,6%	3	2,4%	16	7,0%
	Укупно	103	100,0%	126	100,0%	229	100,0%

Табела 32. Табела показује полну дистрибуцију у групи особа са и без претходног можданог удара.

МУ	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
Не	213	40,34	20,731	12	81
Да	16	59,94	9,384	47	80
Укупно	229	41,71	20,748	12	81

Табела 33. Табела показује просечну старост према постојању претходног можданог удара (МУ).



Графикон 37. На графикону је приказана просечна старост оболелих у односу на постојање претходног можданог удара.

У групи испитаника је било укупно 4 особе са перинаталним лезијама, равномерне полне заступљености (Табела 34,35).

		Пол					
		Мушко		Женско		Укупно	
		N	%	N	%	N	%
Перинаталне лезије	Не	101	98,1%	124	98,4%	225	98,3%
	Да	2	1,9%	2	1,6%	4	1,7%
	Укупно	103	100,0%	126	100,0%	229	100,0%

Табела 34. На табели је приказана заступљеност перинаталне лезије према половима.

Перинаталне лезије	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
Не	225	42,08	20,669	12	81
Да	4	20,75	14,886	12	43
Укупно	229	41,71	20,748	12	81

Табела 35. Заступљеност старости према перинаталним лезијама.

Анализа је показала са нема статистички значајне разлике међу половима у броју оних који су имали кранијални трауматизам (Hi kvadrat test, $\chi^2=2,767$, $p=0,096$) (Табела 36).

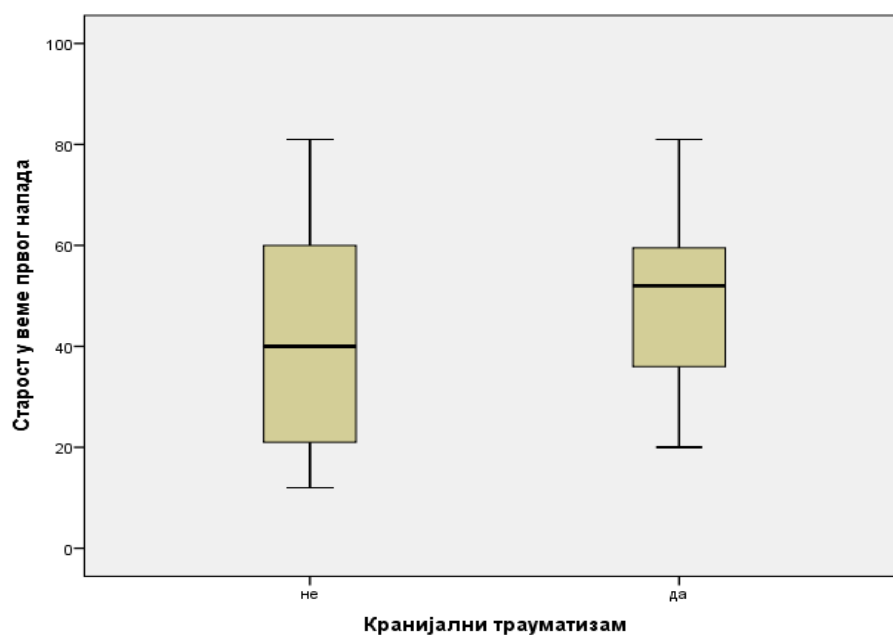
		Пол					
		Мушко		Женско		Укупно	
		N	%	N	%	N	%
Кранијални трауматизам	Не	91	88,3%	119	94,4%	210	91,7%
	Да	12	11,7%	7	5,6%	19	8,3%
	Укупно	103	100,0%	126	100,0%	229	100,0%

Табела 36. На табели је приказан однос кранијалног трауматизма према половима.

Показано је да не постоји статистички значајна разлика у старости између пацијената са и без кранијалног трауматизма (T test, $t=1,594$, $p=0,112$) (Табела 37) (Графикон 38).

Кранијална траума	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
Не	210	41,05	20,875	12	81
Да	19	48,95	18,241	20	81
Укупно	229	41,71	20,748	12	81

Табела 37. На табели је приказан однос просечне старости у групама према кранијалном трауматизму.



Графикон 38. На графикону је приказана просечна старост према кранијалном трауматизму.

4.2.1.1.4. Однос старости, пола и типа напада

Анализа је показала да нема статистички значајне разлике међу половима у односу на тип првог напада (Hi kvadrat test, $\chi^2=3,324$, $p=0,505$) (Табела 38).

		Пол					
		Мушко		Женско		Укупно	
		N	%	N	%	N	%
Тип првог напада	Генерализовани	38	36,9%	54	42,9%	92	40,2%
	Везани за локацију са пор. свести	22	21,4%	21	16,7%	43	18,8%
	Који еволуирају у конвулзивне нападе	32	31,1%	44	34,9%	76	33,2%
	Епилептички статус	6	5,8%	4	3,2%	10	4,4%
	Некласификовани	5	4,9%	3	2,4%	8	3,5%
	Укупно	103	100,0%	126	100,0%	229	100,0%

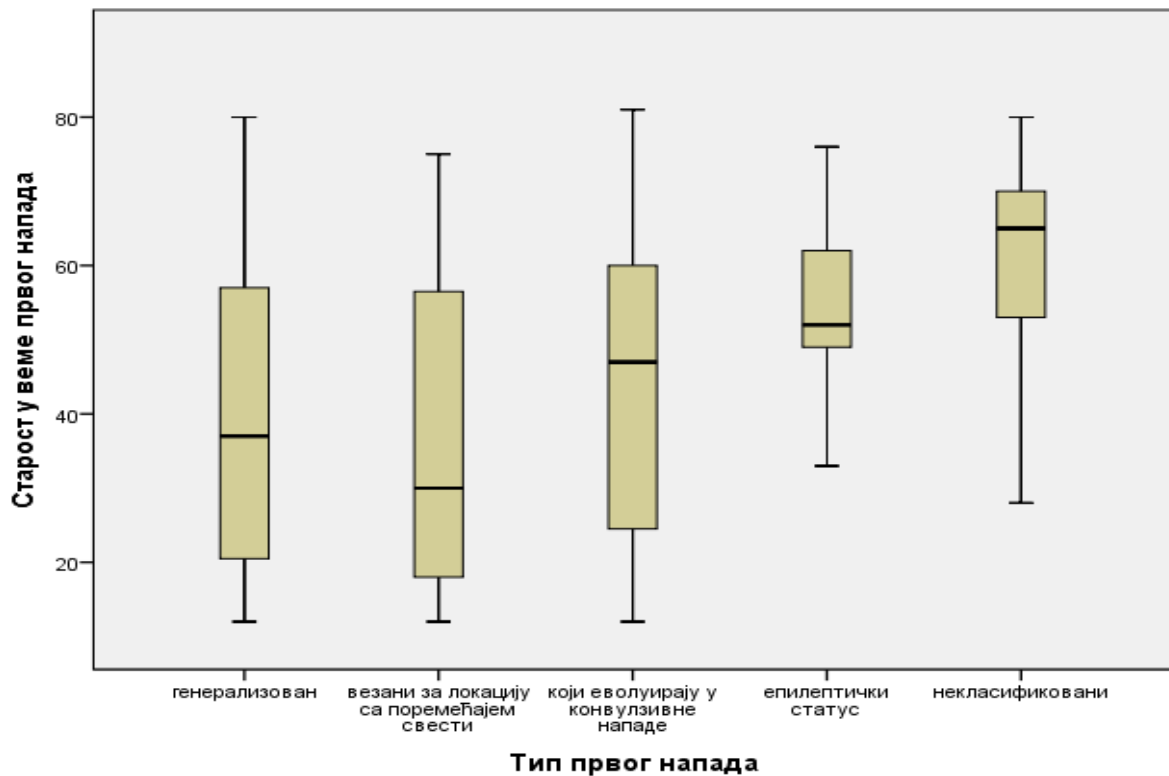
Легенда: Пор.-поремећај

Табела 38. На табели је приказана разлика међу половима у односу на тип првог напада ($\chi^2=3,324$, $p=0,505$).

Пацијенти из група са некласификованим нападима и епилептичким статусом су просечно старији од оних из осталих класификационих скупина. Статистички је доказано да постоји статистички веома значајна разлика у старости у зависности од типа првог напада (ANOVA, $F=3,620$, $p=0,007$). Tukey post hoc testom смо утврдили да су пацијенти са некласификованим нападима статистички значајно старији од пацијената са генерализованим нападима ($p=0,040$) као и од пацијената са нападима везаним за локацију са поремећајем свести ($p=0,023$) (Табела 39) (Графикон 39).

Тип напада	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
Генерализовани	92	39,35	21,031	12	80
Везани за локализацију са поремећајем свести	43	36,91	20,282	12	75
Напади који еволуирају у генерализоване нападе	76	43,80	20,431	12	81
Епилептички статус	10	53,10	13,178	33	76
Некласификовани	8	60,50	16,009	28	80
Укупно	229	41,71	20,748	12	81

Табела 39. На табели је приказа разлика у старости у односу на тип првог напада.



Графикон 39. На графикону је приказана старост у односу на тип напада.

4.2.1.1.5. Однос старости, пола и интерикталног EEG налаза

Утврдили смо да постоји статистички значајна разлика налаза EEG у будном стању између полова (Hi kvadrat test, $\chi^2=11,847$, $p=0,037$). У популацији жена се знатно чешће региструју епилептиформне промене (Табела 40).

		Пол					
		Мушко		Женско		Укупно	
		N	%	N	%	N	%
EEG у будном стању	Нормалан	24	23,3%	25	19,8%	49	21,4%
	ЕПФ-генерализован	3	2,9%	5	4,0%	8	3,5%
	ЕПФ-фокалан	19	18,4%	45	35,7%	64	27,9%
	ЕПФ- нелатер.	16	15,5%	20	15,9%	36	15,7%
	Не-ЕПФ дифузан	14	13,6%	7	5,6%	21	9,2%
	Не-ЕПФ фокалан	27	26,2%	24	19,0%	51	22,3%
	Укупно	103	100,0%	126	100,0%	229	100,0%

Легенда: ЕПФ-епилептиформан; нелатер.-нелатерализован.

Табела 40. Табела показује различитост учесталости епилептиформног налаза EEG у будном стању између полова (Hi kvadrat test, $\chi^2=11,847$, $p=0,037$).

Анализом смо утврдили да постоји статистички веома значајна разлика у старости у зависности од налаза EEG у будном стању (ANOVA, $F=7,497$, $p=0,000$). Tukey post hoc testom смо утврдили да су пацијенти са нормалним налазом статистички значајно старији од пацијената са специфичним генерализованим налазом ($p=0,021$) као и од пацијената са специфичним нелатерализованим налазом ($p=0,001$).

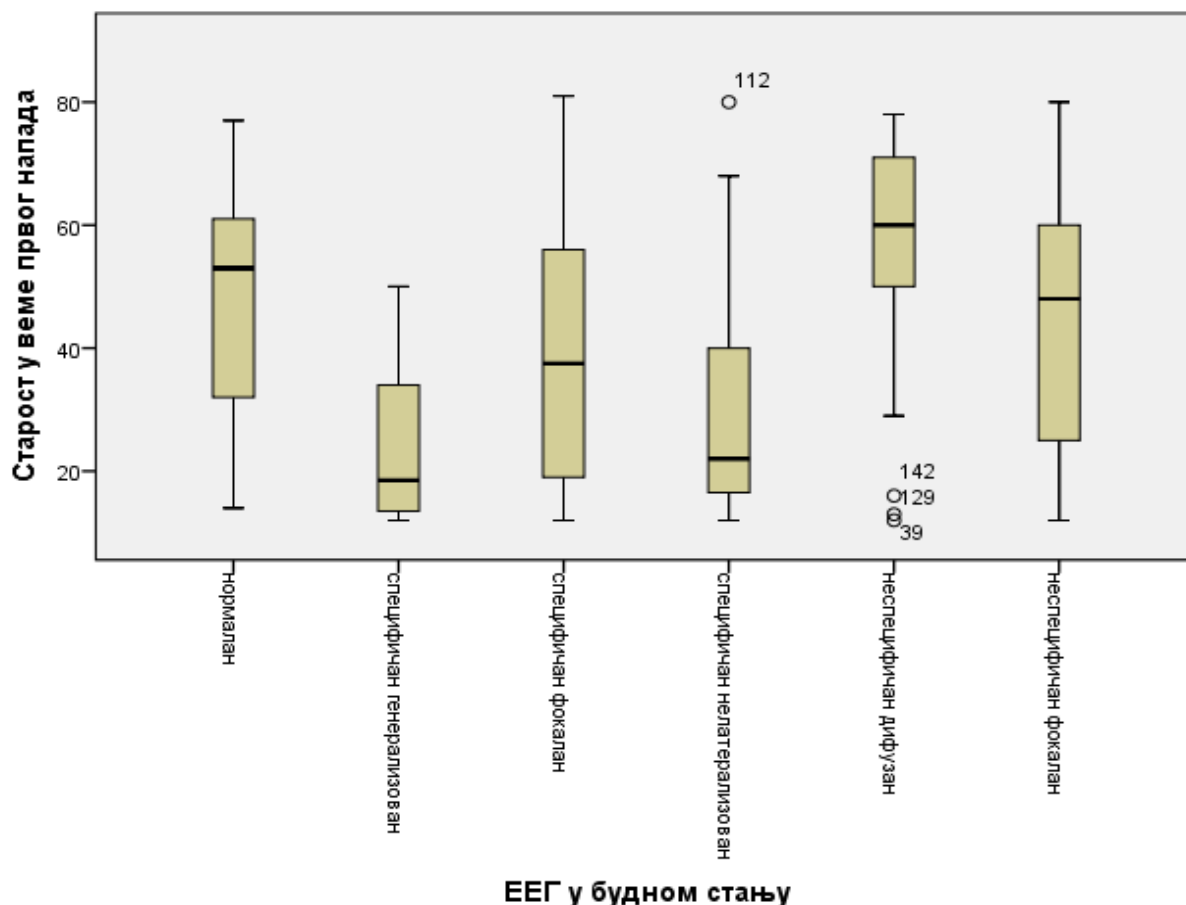
Пацијенти са специфичним фокалним налазом су статистички значајно млађи од пацијената са неспецифичним дифузним налазом ($p=0,009$).

Такође пацијенти са специфичним нелатерализованим налазом су статистички значајно млађи од пацијената са неспецифичним дифузним ($p=0,000$) и неспецифичним фокалним ($p=0,012$) налазом (Табела 41) (Графикон 40).

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
Нормалан	49	47,76	18,163	14	77
ЕПФ-генерализован	8	24,25	14,028	12	50
ЕПФ- фокалан	64	39,19	20,777	12	81
ЕПФ- нелатерализован	36	30,00	18,372	12	80
Не-ЕПФ дифузан	21	55,90	21,104	12	78
Не- ЕПФ фокалан	51	44,22	19,439	12	80
Укупно	229	41,71	20,748	12	81

Легенда: ЕПФ-епилептиформан.

Табела 41. На табели је приказан налаз EEG-а у будном стању у односу на старостну доб.



Графикон 40. Графикон приказује просечну старост у односу на налаз EEG-а у будном стању.

EEG-ом након депривације спавања у испитиваној популацији је прегледано 146 особа, 79 мушкараца и 67 жена. Прегледом нису обухваћени пацијенти који су имали јасно епилептиформно измењен EEG у току прегледа у будном стању. EEG након депривације спавања (DS-EEG) је показао да 21,91% особа (24,05% мушкараца и 19,40% жена) има нормалан налаз. У истој групи неспецифично измењену EEG активност је имало 43,15% оболелих (44,3% мушкараца и 41,79% жена). Епилептиформно измењен EEG налаз је имало 34,92% оболелих (31,64% мушкараца и 38,80% жена). У групи епилептиформно измењених EEG-а код особа оба пола подједнако су били заступљени они са фокалном и нелатерализованом епилептиформном активношћу (Табела 41).

	мушко		женско		Укупно		
	N	%	N	%	N	%	
EEG у спавању	Нормалан	19	24,05%	13	19,40%	32	21,91%
	Не-ЕПФ дифузан	19	24,05%	19	28,36%	38	26,03%
	Не-ЕПФ фокалан	16	20,25%	9	13,43%	25	17,12%
	ЕПФ- нелат.	12	15,19%	11	16,42%	23	15,75%
	ЕПФ-фокалан	12	15,19%	13	19,40%	25	17,12%
	ЕПФ-генерализован	1	1,26%	2	2,98%	3	2,05%
	Укупно	79	100,0%	67	100,0%	146	100,0%

Легенда: ЕПФ-епилептиформан; нелатер.-нелатерализован.

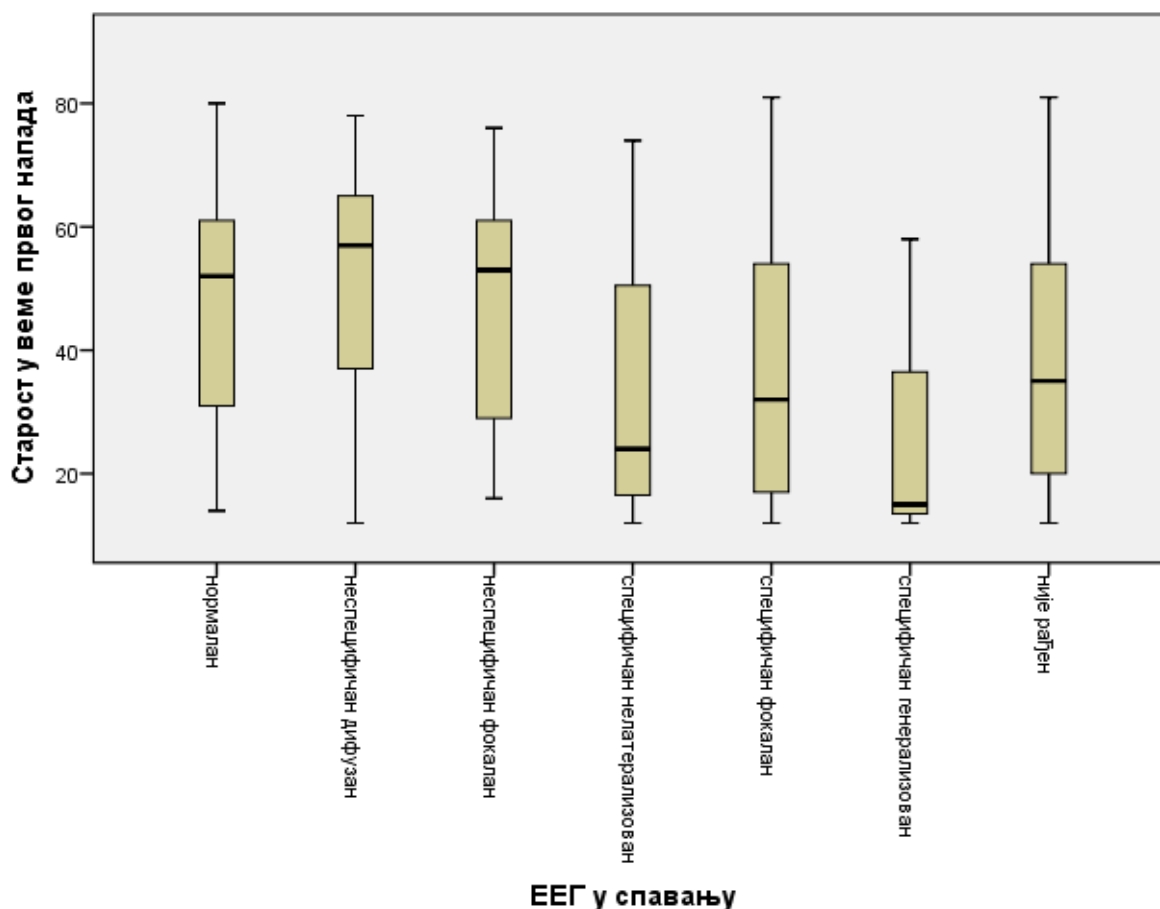
Табела 41. На табели је приказан однос налаза на EEG након депривације спавања према полу.

Анализа је показала да постоји статистички веома значајна разлика у старости у зависности од налаза EEG у спавању (ANOVA, $F=3,468$, $p=0,003$). Tukey post hoc testom смо утврдили да су пацијенти са неспецифичним дифузним налазом статистички значајно старији од оних са специфичним нелатерализованим ($p=0,025$), као и код оних код којих није рађен (пацијенти са епилептиформним променама при првом EEG прегледу) ($p=0,031$) (Табела 42) (Графикон 41).

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
Нормалан	32	48,06	19,357	14	80
Не-ЕПФ дифузан	38	50,05	20,553	12	78
Не-ЕПФ фокалан	25	46,76	19,415	16	76
ЕПФ-нелатерализован	23	33,00	19,863	12	74
ЕПФ-фокалан	25	38,80	21,894	12	81
ЕПФ-генерализован	3	28,33	25,736	12	58
Није рађен	83	37,69	19,735	12	81
Укупно	229	41,71	20,748	12	81

Легенда: ЕПФ-епилептиформан.

Табела 42. На табели је приказан однос налаза на EEG-у након депривације спавања у односу на старостну доб.



Графикон 41. Графиконом је приказан налаз на EEG-у након депривације спавања у односу на старостну доб.

Не постоји статистички значајна разлика налаза EEG-а током целог периода праћења у односу на пол (Hi kvadrat test, $\chi^2=10,423$, $p=0,064$) (Табела 43).

	Пол					
	Мушко		Женско		Укупно	
	N	%	N	%	N	%
Нормалан	11	10,7%	11	8,7%	22	9,6%
ЕПФ-генерализован	3	2,9%	6	4,8%	9	3,9%
ЕПФ -фокалан	30	29,1%	55	43,7%	85	37,1%
ЕПФ- нелатер.	19	18,4%	24	19,0%	43	18,8%
Не-ЕПФ-дифузан	18	17,5%	19	15,1%	37	16,2%
Не-ЕПФ-фокалан	22	21,4%	11	8,7%	33	14,4%
Укупно	103	100,0%	126	100,0%	229	100,0%

Легенда: ЕПФ-епилептиформан; нелатер.-нелатерализован.

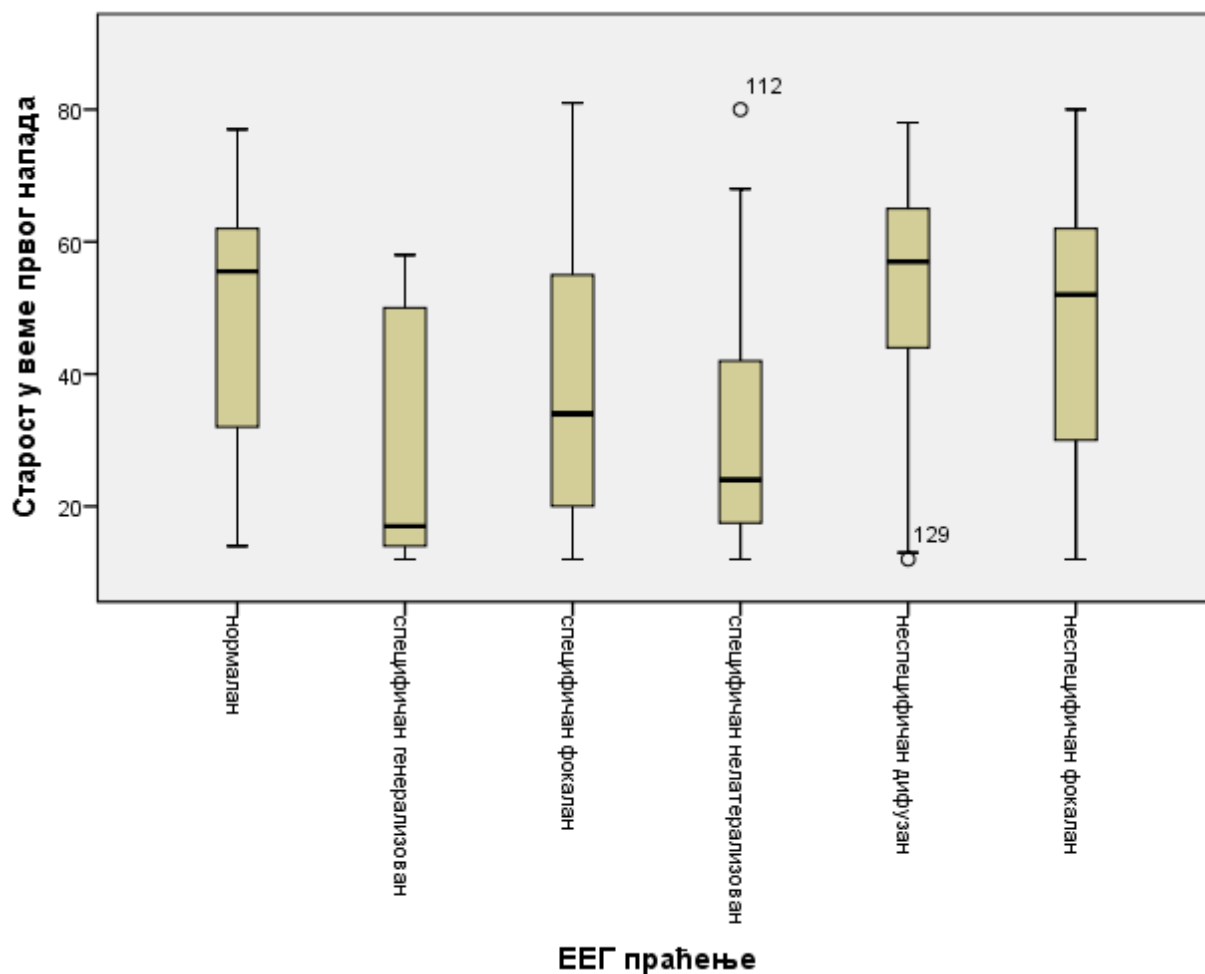
Табела 43. Табела приказује сумарни налаз EEG-а (након понављаних регистрација) у односу на пол.

Показано је да постоји статистички веома значајна разлика у старостној доби у зависности од налаза EEG током праћења (ANOVA, $F=6,910$, $p=0,000$). Tukey post hoc testom смо утврдили да су пацијенти са нормалним налазом EEG-а статистички значајно старији од пацијената са специфичним нелатерализованим налазом ($p=0,008$). Пацијенти са неспецифичним дифузним налазом EEG-а су статистички значајно старији од пацијената са специфичним генерализованим ($p=0,014$), статистички су значајно старији од пацијената са специфичним фокалним ($p=0,006$) и специфичним нелатерализованим ($p=0,010$) налазом на EEG-у. Пацијенти са неспецифичним фокалним налазом су статистички значајно старији од пацијената са специфичним нелатерализованим налазом ($p=0,010$) на EEG-у (Табела 42) (Графикон 42).

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
Нормалан	22	49,95	19,112	14	77
ЕПФ –генерализован	9	28,56	18,816	12	58
ЕПФ-фокалан	85	38,75	20,548	12	81
ЕПФ-нелатерализован	43	32,21	18,193	12	80
Не-ЕПФ дифузан	37	52,51	19,011	12	78
Не-ЕПФ фокалан	33	47,67	19,447	12	80
Укупно	229	41,71	20,748	12	81

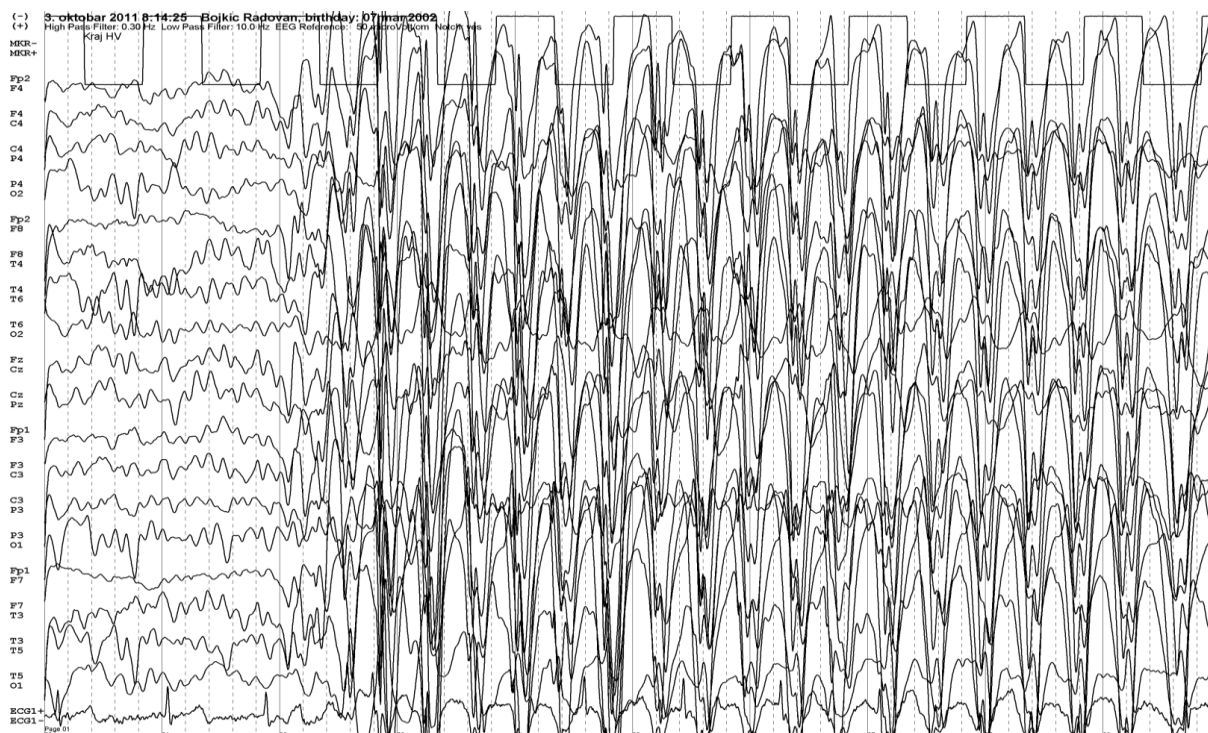
Легенда: ЕПФ-епилептиформан.

Табела 42. Табеларно је приказан однос старостне доби у зависности од налаза EEG након понављаних регистрација.



Графикон 42. На графикону је приказана просечна старостна доб у односу на укупну регистровану EEG активност.

У популацији ≤ 25 година у којој су идиопатски напади заступљени у скоро половини случајева, специфична активност је регистрована у 59% пацијената, а нелатерализована или генерализована активност се бележила у 84% епилептиформно измењених EEG –а, како је приказано на примеру (Слика1). У истој старостној групи, EEG је бележио епилептиформну активност код свих пацијената са симптоматском епилепсијом која је чинила око трећину (30%). Најчешћи налаз који је бележен у симптоматској групи је био фокалан (12;60%) како је приказано на примери (Слика 2), нелатерализован (7;35%), а само један пацијент је имао епилептиформну генерализовану активност на EEG-у. У овој старостној групи је 24% пацијената имало криптогене нападе, где су пацијенти имали претежно фокалне (76,47%) као на приказаном примеру (Слика3), а ређе нелатерализоване промене на EEG-у. У овој старостној групи није било провоцираних напада.



Слика 1. Приказан је EEG код особе мушког пола старостне доби 12 година. На EEG-у су регистровани SW пароксизми 3 Hz у склопу Јувенилне абсансне епилепсије.



Слика 2. Приказан је EEG особе мушког пола старостне доби 20 година. Стандардни EEG је над десним фронтотемпоралним регионом бележио оштре таласе. Налаз MRI је приказао мезијалну темпоралну склерозу десно.

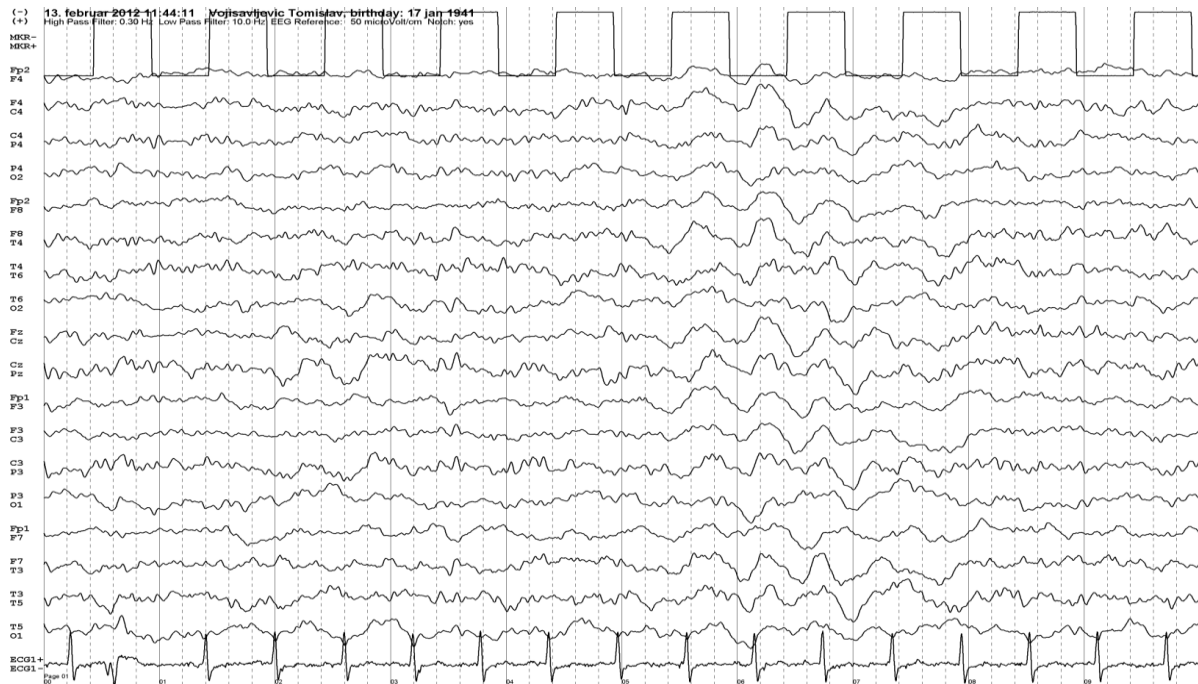


Слика 3 Приказан је DS-EEG особе мушког пола старостне доби 21 године. Регистровани су оштри и оштар стрми таласи претежно над предњим регионима хемисфера. Нападу је претходио осећај гушења и стезања у грлу након чега је имао 5-минутне билатералне конвулзије. Налаз на MRI мозга је био уредан.

У старостној групи $26 \leq 50$ година у којој је симптоматска група била најбројнија (49,2%), код 75% особа се бележила епилептичка активност на EEG-у која је у 2/3 била фокалног карактера. Код криптогених напада (18,46%), најчешће се бележила фокална активност (83,33%). У овој старостној групи код пацијената из етиолошке групе провоцираних напада (10,77%), се у току EEG прегледа подједнако често бележила епилептиформна и не-епилептиформна активност. У односу на млађу старостну групу идиопатски напади су били значано мање заступљени, док је значајно већи удео напада из симптоматске групе. Као и у претходној, и у овој старостној групи, фокални налаз на EEG –у је био најчешћи налаз.

Код особа старијих од 50 година, доминантна је била симптоматска група (57;62,64%), а затим криптогена група епилепсија (22;24,17%). За разлику од групе млађе старостне доби, овде је најчешће бележена не-епилептиформна спора EEG активност. У симптоматској подгрупи особа старијих од 50 година овакав налаз је бележен у 54,38%

EEG регистрација, што је приказано на слици 4. Већи удео епилептиформне, претежно фокалне активности (68,18%) је бележен у групи са криптогеним нападима.



Слика 4. Приказан је EEG особе мушког пола старостне доби 71 године, након фокалног напада са поремећајем свести. Регистрована је дифузна спора активност, која је најизраженија над фронто-центро-темпоралним регионом леве хемисфере. На MRI мозга, приказан је тежак степен кортико-субкортикалних редуктивних промена у склопу примарног обољења, Алцхајмерове деменције.

Специфичне генерализоване и нелатерализоване промене на EEG-у су ређе регистроване у старијих особа (8,79%), што је и приказаво (Слика5). Провоцирани напади су у овој популацији чинили мањи део (3,29%).



Слика 5. Приказан је ЕЕГ особе мушког пола старостне доби 55 година. Регистровани су оштри таласи и интервали полиморфне споре активности 4-5Hz обострано центрoантериорно. MRI мозга је приказао секвелу фронталног инфаркта десно. У току напада особа укочи поглед, све време је некомуникативан, главе девиране улево.

4.2.1.1.6. Однос старости, пола и неурорадиолошког налаза

Нормалан неурорадиолошки налаз (44,5% особа) је чешће регистрован код особа женског пола (51,6%) у односу на оне мушког пола (35,9%). Међутим посттрауматске епилептиформне лезије су биле четири пута заступљеније код особа мушког пола (6,8%) слично дистрибуцији туморских лезија (мушкарци 11,75%, жене 6,3%), затим кортикалних малформација, и хипокампадне склерозе које су такође биле чешће заступљене код особа мушког пола (Табела 43).

		Пол					
		Мушко		Женско		Укупно	
		N	%	N	%	N	%
Неурорадиолошка лезија	Нормалан	37	35,9%	65	51,6%	102	44,5%
	Васкуларан	22	21,4%	24	19,0%	46	20,1%
	Васкуларна ан.	1	1,0%	1	0,8%	2	0,9%
	Неоплазија	12	11,7%	8	6,3%	20	8,7%
	Посттрауматска	7	6,8%	2	1,6%	9	3,9%
	Постинфективна	0	0,0%	3	2,4%	3	1,3%
	Демиелинизација	2	1,9%	2	1,6%	4	1,7%
	ХС	3	2,9%	2	1,6%	5	2,2%
	Кортикална малф.	5	4,9%	3	2,4%	8	3,5%
	Краниотомија	0	0,0%	1	0,8%	1	0,4%
	АМКС	2	1,9%	0	0,0%	2	0,9%
	Друго	6	5,8%	7	5,6%	13	5,7%
	Случајан налаз	6	5,8%	8	6,3%	14	6,1%
	Укупно	103	100,0%	126	100,0%	229	100,0%

Легенда: ХС-хипокампадна склероза; ан.- аномалије; Малф.- малформација; АМКС- друге аномалије мозга и коморног система;

Табела 43. На табели је приказан неурорадиолошки налаз у односу на пол.

Удео васкуларних (статичких) лезија, и туморских (прогресивних) лезија, у испитиваној групи је износио 30,6%. Уколико се посматрају васкуларне лезије у мушкој популацији су доминирали велики инфаркти режњева, кортикални инфаркти и аномалије, док су у женској популацији биле заступљеније лакунарне исхемијске лезије и каверноми. У односу на туморске лезије, код жена су менингеоми били чешћи, а у мушкараца малигни тумори.

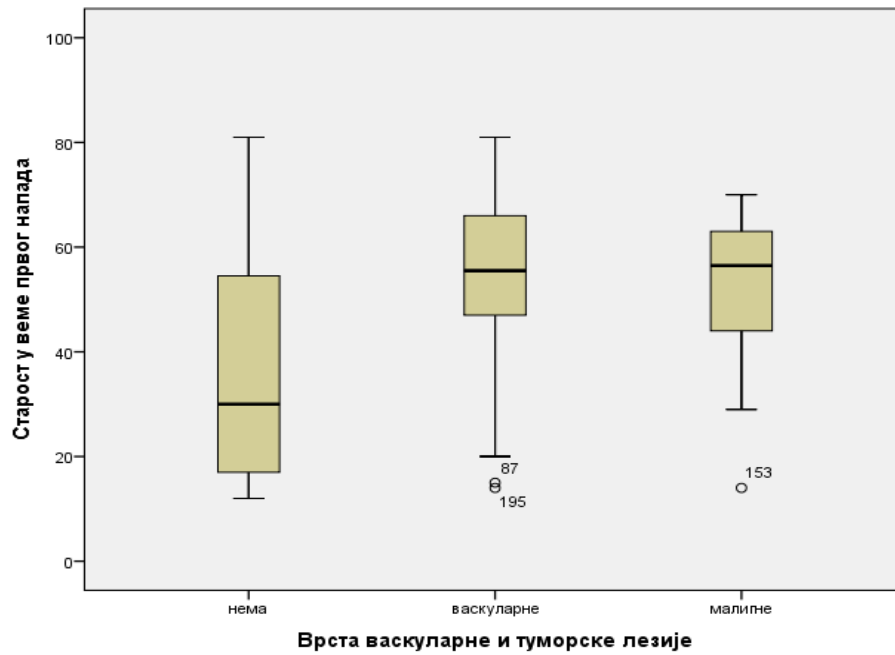
Нема статистички значајне разлике у заступљености васкуларних и туморских лезија међу половима (Hi kvadrat test, $\chi^2=3,899$, $p=0,142$) (Табела 44).

	Пол						
	Мушко		Женско		Укупно		
	N	%	N	%	N	%	
Врста васкуларне и туморске лезије	Кортикални инфаркт	6	5,8%	4	3,2%	10	4,4%
	Велики инфаркт режња	11	10,7%	4	3,2%	15	6,6%
	Лакунарне исхемије	7	6,8%	10	7,9%	17	7,4%
	Хеморагични инфаркт	0	0,0%	1	0,8%	1	0,4%
	Каверном	0	0,0%	4	3,2%	4	1,7%
	Васкуларне аномалије	2	1,9%	1	0,8%	3	1,3%
	Без ВТ лезије	65	63,1%	94	74,6%	159	69,4%
	Малигни тумор	7	6,8%	4	3,2%	11	4,8%
	Метастаза	1	1,0%	0	0,0%	1	0,4%
	Менингеом	3	2,9%	4	3,2%	7	3,1%
	Липом	1	1,0%	0	0,0%	1	0,4%
	Укупно	103	100,0%	126	100,0%	229	100,0%

Легенда: ВТ-васкуларна и туморска.

Табела 44. Табела показује дисрибуцију типова васкуларних и туморских лезија у популацији испитаника у односу на пол.

Постоји статистички веома значајна разлика у старости у зависности од врсте лезије (ANOVA, $F=19,854$, $p=0,000$) Tukey post hoc testom смо утврдили да су пацијенти са васкуларним ($p=0,000$) и малигним ($p=0,000$) лезијама статистички значајно старији од оних који немају ове лезије (Графикон 42) (Табела 45).



Графикон 42. На графикону је приказан однос просечне старости у особа са туморским, и особа са васкуларним епилептогеним лезијама у односу на особе без ових лезија.

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
Без ВТ лезије	159	36,42	20,560	12	81
Васкуларне	50	54,48	15,943	14	81
Туморске	20	51,85	14,939	14	70
Укупно	229	41,71	20,748	12	81

Легенда: ВТ- васкуларна и туморска

Табела 45. На табели је приказана старост у време првог напада у односу на присутне туморске или васкуларне епилептиформне лезије.

4.2.1.1.7. Однос старости и пола према рекурентности напада

Анализом је показано да не постоји статистички значајна разлика између полова у односу на рекурентност напада (Hi kvadrat test, $\chi^2=1,256$, $p=0,262$) (Табела 46).

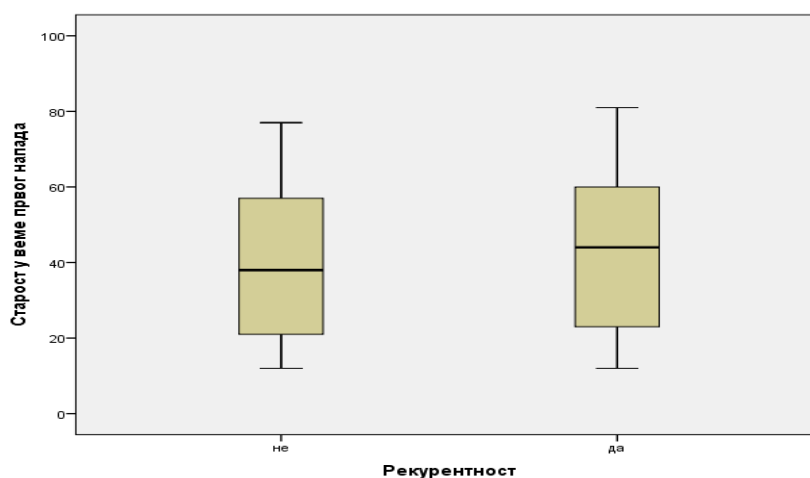
	Пол					
	Мушко		Женско		Укупно	
	N	%	N	%	N	%
Не	25	24,3%	39	31,0%	64	27,9%
Рекурентност Да	78	75,7%	87	69,0%	165	72,1%
Укупно	103	100,0%	126	100,0%	229	100,0%

Табела 46. На табели је приказана рекурентност напада у односу на пол.

Показано је да не постоји статистички значајна разлика у старости када је наступио први напад у односу на рекурентност (Т тест, $t=1,107$, $p=0,310$) (Табела 47) (Графикон 43).

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
Не	64	39,47	19,587	12	77
Да	165	42,58	21,175	12	81
Укупно	229	41,71	20,748	12	81

Табела 47. На табели је приказана рекурентност напада у односу на старостну доб.



Графикон 43. На графикону је приказана рекурентност напада у односу на старостну доб.

4.2.1.1.8. Однос етиологије и типа напада

Особе са идиопатском епилепсијом су у 89,8% имали генерализоване нападе, док су они са симптоматском и криптогеном епилепсијом имали најчешће жаришне нападе (који еволуирају у билатералне конвулзије и оне са поремећајем свести) (Табела 48).

		Етиолошка класификација									
		Идиопатска		Симптоматска		Криптогена		Провоцирана		Укупно	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Тип првог напада	Генерализован	44	89,8%	30	26,5%	8	14,5%	10	83,3%	92	40,2%
	В. за локализацију	5	10,2%	73	64,6%	39	70,9%	2	16,7%	119	52,0%
	ЕС	0	0,0%	6	5,3%	4	7,3%	0	0,0%	10	4,4%
	Некласиф.	0	0,0%	4	3,5%	4	7,3%	0	0,0%	8	3,5%
	Укупно	49	100,0%	113	100,0%	55	100,0%	12	100,0%	229	100,0%

Легенда: В-везани; ЕС-епилептични статус; Некласиф.-некласификован.

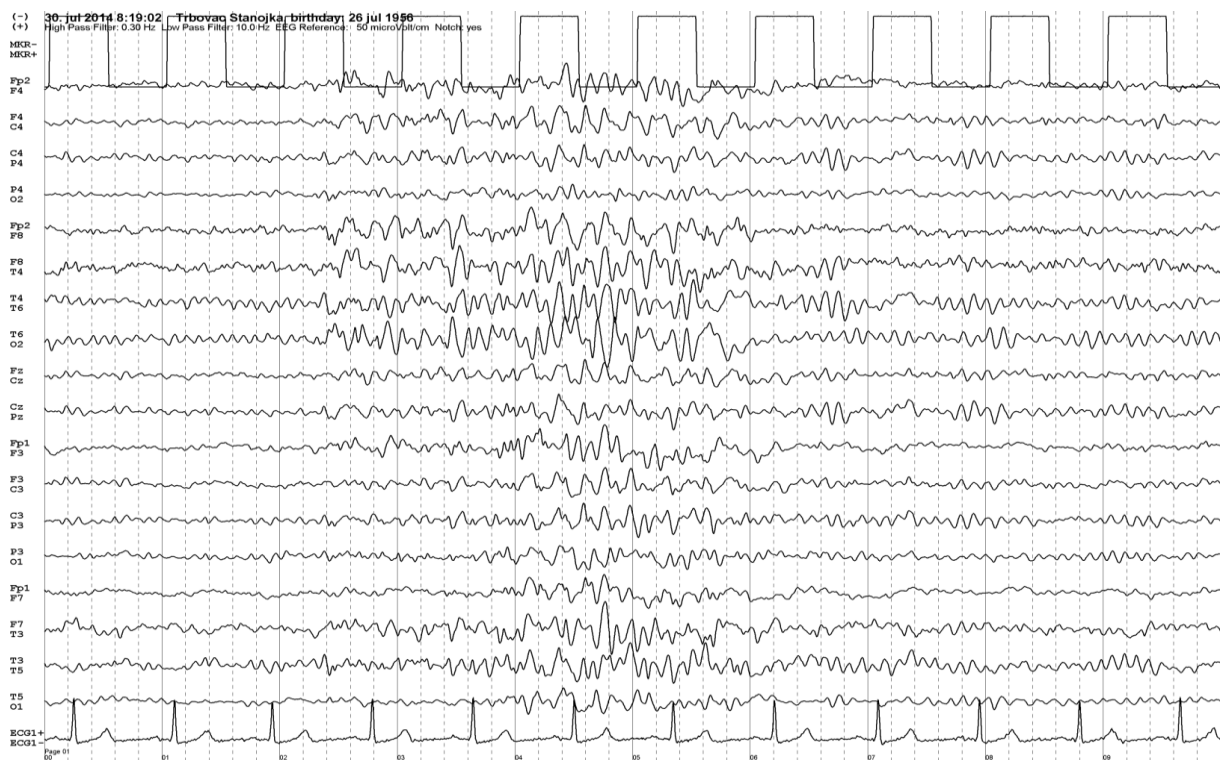
Табела 48: Приказана је учесталост појединих типова напада у односу на етиологију.

4.2.2. Анализа међуодноса клиничких параметара

4.2.2.1 Однос типа лезије и карактеристика интерикталног EEG налаза

У групи пацијената са нормалним EEG налазом најзаступљенији су они чији је неурорадиолошки налаз био нормалан (55,1%), затим особе са васкуларним лезијама (20,4%), док је код 10,2% особа са нормалним EEG-ом MRI показао туморску лезију. Половина особа код којих је регистрована генерализована епилептиформна активност (3,49%), је имала неурорадиолошку лезију.

У групи пацијената са нормалним неурорадиолошким налазом (n=102), 26,47% пацијената су имали нормалан на EEG. Епилептиформан налаз је имало 48,04% пацијената, а неспецифичан налаз је имало 25,49% пацијената. У групи пацијената са епилептиформно измењеним EEG-ом најбројнији су били пацијенти са фокалним променама 25,46% затим они са нелатерализованим епилептиформним променама 18,63% (пример на Слици 6), а најмању заступљеност су имали пацијенти са генерализованим епилептиформним променама 5,88%. У испитаној групи са фокалним епилептиформним EEG-ом, највећу заступљеност су имале особе са нормалним неурорадиолошким налазом (40,6%), затим особе са васкуларним (21,9%), подједнако оне са неопластичким лезијама (7,8%) и кортикалним малформацијама (7,8%), потом и оне са атрофијама и цистама (6,3%), односно са хипокампаалном склерозом (4,7%).



Слика 6. Приказан је EEG особе женског пола старостне доби 42 године, након секундарно генерализованог напада ком је претходила гастрична аура. На EEG–у су регистровани низови оштрих таласа претежно над десним темпоралним регионом. MRI мозга налаз је у ове особе уредан.

Особе са епилептиформним нелатерализованим EEG променама најчешће су имале нормалан неурорадиолошки налаз (52,8%), затим случајан неурорадиолошки налаз (13,9%), а ређе су приказане кортикалне малформације (8,3%).

У групи особа са неепилептиформним дифузним EEG променама међу пацијентима са неурорадиолошким лезијама, најчешће су биле оне из групе која је класификована као „друге“ (атрофије и цисте), затим групе са васкуларним и неопластичним променама.

Пацијенти без неурорадиолошке лезије су чинили 39,2% испитаника. Најзаступљенији пацијенти у групи са не-епилептиформним фокалним EEG променама су били они са васкуларним лезијама (31,4%), а ређе са туморским лезијама (пример на Слици 7) (Табела 49).



Слика 7. Особа мушког пола, 48 година након првог генерализованог напада у току ноћи. DS-EEG је регистровао споре таласе над левим фронто-центро-темпоралним регионом. На MRI мозга је приказан експанзивни тумор левог темпоралног режња.

У групи особа са демиелинизационим променама њих $\frac{3}{4}$ су имали епилептиформне промене на EEG-у, а једна особа није имала измене у EEG активности. Сви пацијенти са кортикалним малформацијама су имали епилептиформно измењену активност, а у групи особа са хипокампаалном склерозом $\frac{4}{5}$ пацијената су имали епилептиформно измењен EEG, као што је приказано (Слика 8,9,10).



Слика 8. Приказан је EEG особе мушког пола старостне доби од 20 година. Стандардни EEG је над десним фронто-темпоралним регионом забележио појаву оштрих таласа. Налаз MRI је приказао мезијалну темпоралну склерозу десно.



Слика 9. Приказан је EEG особе мушког пола старостне доби 14 година. На стандардном EEG-у регистровани су високо волтажни оштри таласи над фронталним регионима обе хемисфере. Почетак напада карактерише „deja vu“, и осећај стезања у грлу. MRI са MR спектроскопијом: приказана нодуларна хетеротопија кортекса

парахипокампадно лево уз зоне демиелинизације окципитално субкортикално обострано (вероватно у склопу кашњења мијелинације).



Слика 10. Приказан је EEG особе мушког пола старостне доби од 12 година Почетак напада карактерише вегетативна аура након чега следи секундарно генерализован напад. На стандардном EEG присутни оштри таласи десно темпорално. На MRI-мозга, кортикално десно у постериорном делу средњег темпоралног гируса приказана је промена која највише одговара Тејлоровој дисплазији. На PET мозга је приказана јасна зона хипометаболизма глукозе десно темпоролатерално.

Неурорадиолошке лезије	ЕЕГ у будном стању													
	Нормалан		ЕПФ генерализован		ЕПФ фокалан		ЕПФ нелатерализован		Не-ЕПФ дифузан		Не-ЕПФ фокалан		Укупно	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Нормалан	27	55,1%	4	50,0%	26	40,6%	19	52,8%	6	28,6%	20	39,2%	102	44,5%
Васкуларан	10	20,4%	1	12,5%	14	21,9%	2	5,6%	3	14,3%	16	31,4%	46	20,1%
Васкуларне ан.	0	0,0%	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,0%	2	0,9%
Неоплазија	5	10,2%	0	0,0%	5	7,8%	2	5,6%	2	9,5%	6	11,8%	20	8,7%
Посттрауматске	2	4,1%	0	0,0%	2	3,1%	1	2,8%	1	4,8%	3	5,9%	9	3,9%
Постинфективне	0	0,0%	0	0,0%	2	3,1%	0	0,0%	1	4,8%	0	0,0%	3	1,3%
Демијелинизација	1	2,0%	1	12,5%	1	1,6%	1	2,8%	0	0,0%	0	0,0%	4	1,7%
ХС	0	0,0%	0	0,0%	3	4,7%	1	2,8%	1	4,8%	0	0,0%	5	2,2%
Корт.Малф.	0	0,0%	0	0,0%	5	7,8%	3	8,3%	0	0,0%	0	0,0%	8	3,5%
Краниотомија	1	2,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,4%
АМКС	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,8%	1	4,8%	0	0,0%	2	0,9%
Друго	1	2,0%	1	12,5%	4	6,3%	1	2,8%	4	19,0%	2	3,9%	13	5,7%
Случајан налаз	2	4,1%	0	0,0%	2	3,1%	5	13,9%	2	9,5%	3	5,9%	14	6,1%
Укупно	49	100,0%	8	100,0%	64	100,0%	36	100,0%	21	100,0%	51	100,0%	229	100,0%

Легенда: ЕПФ-епилептиформан; ХС-хипокампадна склероза; ан.-аномалије; Корт.Малф.-кортикалне малформације; АМКС-аномалије мозга и коморног система.

Табела 49. На табели је приказан однос типа лезије и ЕЕГ у будном стању.

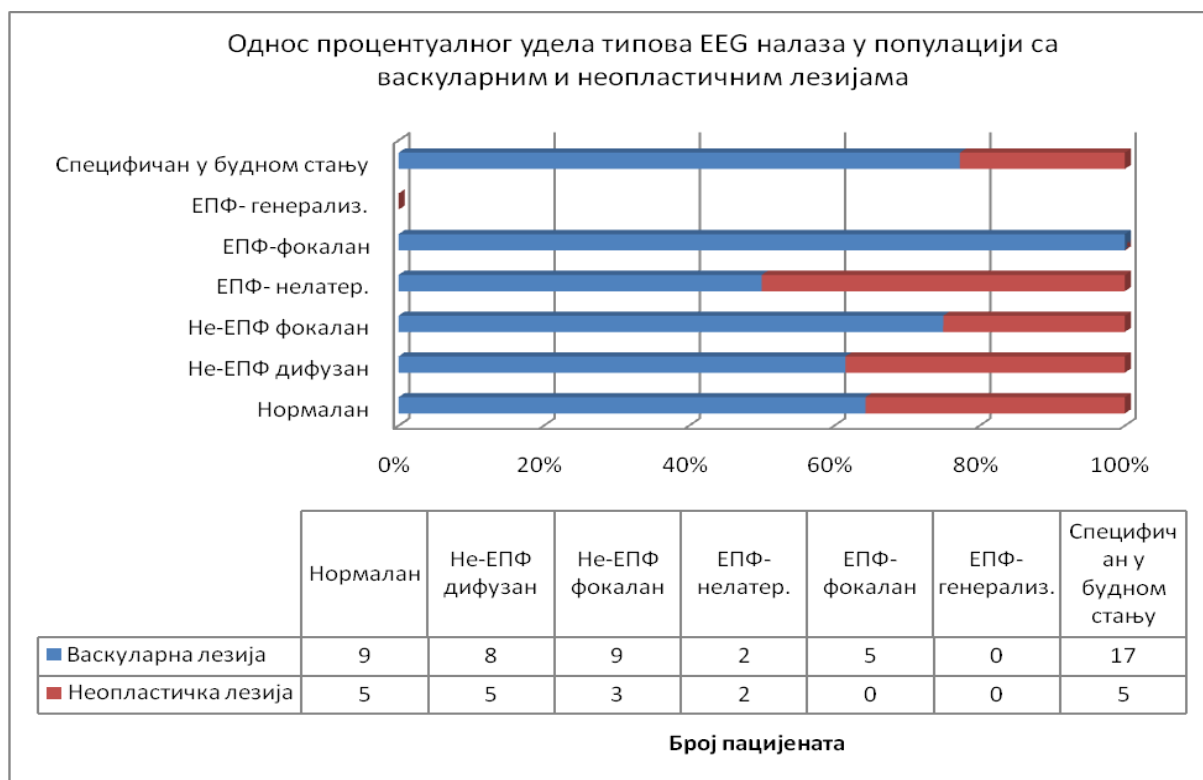
Обзиром на неједнаку дистрибуцију анатомске локализације епилептогене лезије посебно су разматране популације у односу на присуство васкуларних и туморских лезија. У групи пацијената са васкуларним лезијама, најбројнији су пацијенти са неспецифичним фокалним 34,0% и специфичним фокалним EEG налазом 28,0%. У овој групи 18,0% пацијената је имало нормалан налаз. У групи пацијената са неоплазијама најмањи је био удео пацијената са нормалним EEG-ом са 25%, оних са епилептиформним EEG-ом је био 35%, а најзаступљенији су било они са неепилептиформним променама на EEG-у са 40% (Табела 50) (Графикон 44).

	Тип лезије							
	Нема VT лезије		Васкуларне		Туморске		Укупно	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Нормалан	35	22,0%	9	18,0%	5	25,0%	49	21,4%
ЕПФ генерализов.	6	3,8%	2	4,0%	0	0,0%	8	3,5%
ЕПФ фокалан	45	28,3%	14	28,0%	5	25,0%	64	27,9%
ЕПФ- нелатер.	30	18,9%	4	8,0%	2	10,0%	36	15,7%
Не-ЕПФ дифузан	15	9,4%	4	8,0%	2	10,0%	21	9,2%
Не-ЕПФ фокалан	28	17,6%	17	34,0%	6	30,0%	51	22,3%
Укупно	159	100,0%	50	100,0%	20	100,0%	229	100,0%

Легенда: ЕПФ-епилептиформан; VT-васкуларна и туморска. Нелатер.-нелатерализован.

Табела 50. Дистрибуција популација са васкуларним и туморским лезијама и без VT лезија у односу на налаз на EEG-у у будном стању.

Дифузно измењена неепилептиформна активност током DS-EEG-а је у односу на васкуларне лезије и аномалије, најчешће регистрована код кортикалних инфаркта, затим великих инфаркта режња и дифузних лакунарних исхемија. Фокалне неепилептиформне промене најчешће су регистроване код кортикалних инфаркта и великих инфаркта режњева. Заступљеност фокалне епилептиформне активности у испитиваној популацији је била подједнака у случају кортикалног инфаркта и лакунарних исхемија (Табела 51).



Легенда: ЕПФ-епилептиформан; ВТ-васкуларна и туморска; Нелатер.-нелатерализован.

Графикон 44. Графикон приказује процентуалну заступљеност типова EEG налаза у будном стању у односу на врсту лезије.

Дифузно измењена неепилептиформна активност током DS-EEG-а је у односу на туморске лезије, чешће регистрована код малигнух него код бенигнух тумора. Фокалне неепилептиформне промене најчешће су регистроване код менингеома. DS-EEG је бележио нелатерализовану активност у случају једног пацијента са малигним тумором и менингеомом. Епилептиформна фокална активност у спавању у овој групи није регистрована. У групи пацијената са васкуларним и туморским лезијама, најчешће се бележила неепилептиформна дифузна активност, потом нормална активност, а најређе неспецифична фокална активност у току DS-EEG-а (Табела 51,52,53).

	Тип лезије							
	Нема ВТЛ		Васкуларне		Неопластичке		Укупно	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Нормалан	18	11,3%	9	18,0%	5	25,0%	32	14,0%
Не-ЕПФ дифузан	25	15,7%	8	16,0%	5	25,0%	38	16,6%
Не-ЕПФ фокалан	13	8,2%	9	18,0%	3	15,0%	25	10,9%
ЕПФ- нелатер.	19	11,9%	2	4,0%	2	10,0%	23	10,0%
ЕПФ-фокалан	20	12,6%	5	10,0%	0	0,0%	25	10,9%
ЕПФ- генерализ.	3	1,9%	0	0,0%	0	0,0%	3	1,3%
Није рађен	61	38,4%	17	34,0%	5	25,0%	83	36,2%
Укупно	159	100,0%	50	100,0%	20	100,0%	229	100,0%

Легенда: ВТЛ-васкуларна и туморска лезија; ЕПФ-епилетиформан; Нелатер.-нелатерализован; Генерализ.-генерализован.

Табела 51. На табели је приказан васкуларни или туморски тип лезија у односу на налаз DS-EEG-а.

	ЕЕГ у спавању															
	Нормалан		Не-ЕПФ дифузан		Не-ЕПФ фокалан		ЕПФ нелатерализован		ЕПФ фокалан		ЕПФ генерализован		Није рађен		Укупно	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N		N	%	N	%	N	%
Кортикални инфаркт	0	0,0%	3	37,5%	3	33,3%	0	0,0%	2	40,0%	0	0,0%	2	11,8%	10	20,0%
ВИР	5	55,6%	2	25,0%	3	33,3%	0	0,0%	1	20,0%	0	0,0%	4	23,5%	15	30,0%
Лакунарне исхемије	4	44,4%	2	25,0%	1	11,1%	2	8,7%	2	40,0%	0	0,0%	6	35,3%	17	34,0%
Хеморагични инфаркт	0	0,0%	0	0,0%	1	11,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,0%
Каверном	0	0,0%	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	17,6%	4	8,0%
Васкуларне а.	0	0,0%	0	0,0%	1	11,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	11,8%	3	6,0%
Укупно	9	100,0%	8	100,0%	9	99,9%	2	100,0%	5	100,0%	0	100,0%	17	100,0%	50	100,0%

Легенда: ЕПФ-епилетиформан; ВИР-велики инфаркт режња; а- аномалије;

Табела 52. На табели је приказан налаз ЕЕГ -а у спавању у односу на присуство васкуларних лезија.

	ЕЕГ у спавању															
	Нормалан Не-ЕПФ дифузан				Не-ЕПФ фокалан		ЕПФ нелатерализован		ЕПФ фокалан		ЕПФ генерализован		Није рађен		Укупно	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Малигни тумор	4	20,0%	3	15,0%	0	0,0%	1	5,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	15%	11	55%
Метастаза	0	0,0%	0	0,0%	1	5,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	5%
Менингеом	1	5,0%	1	5,0%	2	10,0%	1	5,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	10%	7	35%
Липом	0	0,0%	1	5,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	5%
Укупно	5	25,0%	5	25,0%	3	15,0%	2	10,0%	0	0,0%	0	0,0%	5	35,0%	20	100,0%

Легенда: ЕПФ-епилетиформан;

Табела 53. На табели је приказан налаз ЕЕГ -а у спавању у односу на присуство туморских лезија.

У особа са нормалним неурорадиолошким налазом 35,3% је имало епилептиформне фокалне интерикталне промене, док је 21,57% имало нејасно латерализовану епилептиформну активност. Неспецифичну електроцеребралну дисфункцију је имало 25,5% пацијената. Ређе су регистровани налази нормалне EEG (10,8%) и генерализоване епилептиформне (5,88%) EEG активности.

Најчешће регистрован сумарни налаз EEG-а у групи пацијента са васкуларном лезијом је био епилептиформан фокалан (34%), затим неспецифично измењен (32%) и нормалан (10%). Код пацијената са неопластичним лезијама чешће је регистрована неспецифична дисфункција (45%), а епилептиформне промене су регистроване у 40% пацијената (Табела 54).

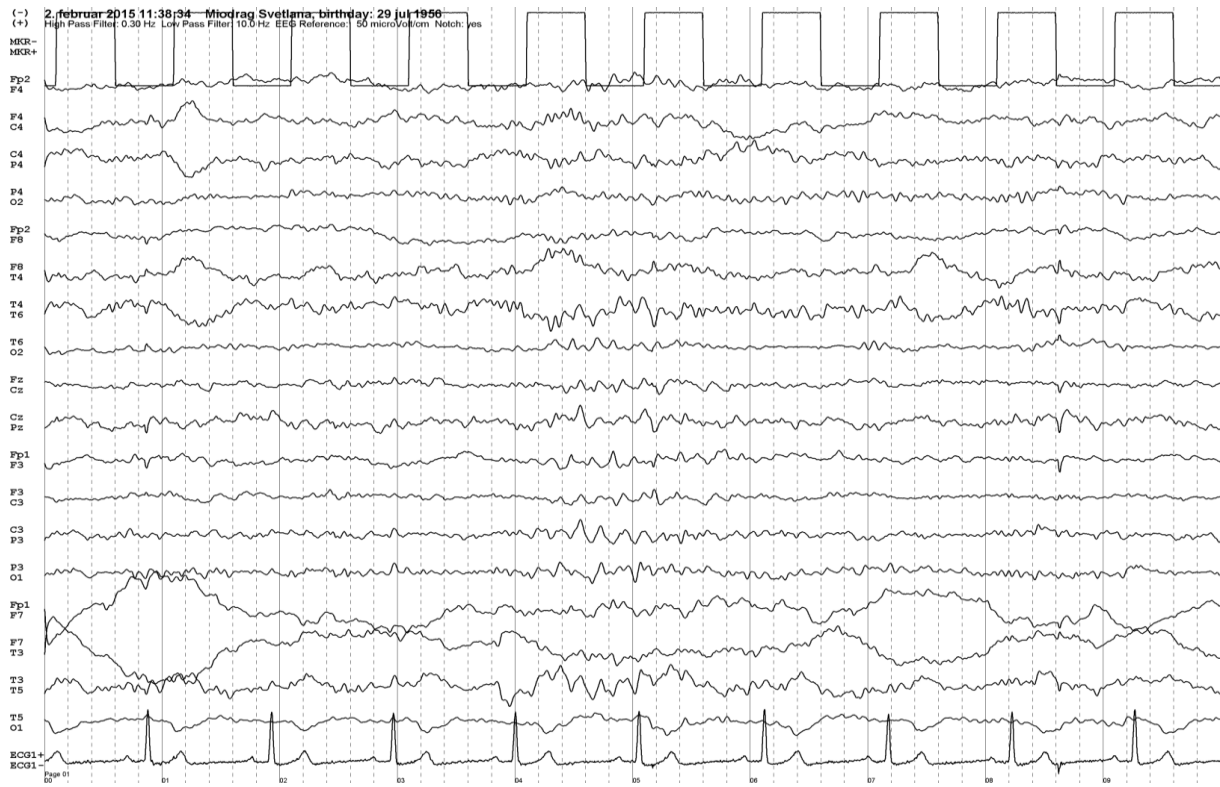
	Врста васкуларне и туморске лезије							
	Нема		Васкуларне		Неопластичне		Укупно	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Нормалан	14	8,8%	5	10,0%	3	15,0%	22	9,6%
ЕПФ генерализ.	7	4,4%	2	4,0%	0	0,0%	9	3,9%
ЕПФ фокалан	63	39,6%	17	34,0%	5	25,0%	85	37,1%
ЕПФ нелатерал.	35	22,0%	5	10,0%	3	15,0%	43	18,8%
Не-ЕПФ дифузан	23	14,5%	7	14,0%	7	35,0%	37	16,2%
Не-ЕПФ фокалан	17	10,7%	14	28,0%	2	10,0%	33	14,4%
Укупно	159	100,0%	50	100,0%	20	100,0%	229	100,0%

Легенда: ЕПФ-епилептиформан; Генерализ.-генерализован; Нелатерал-нелатерализован.

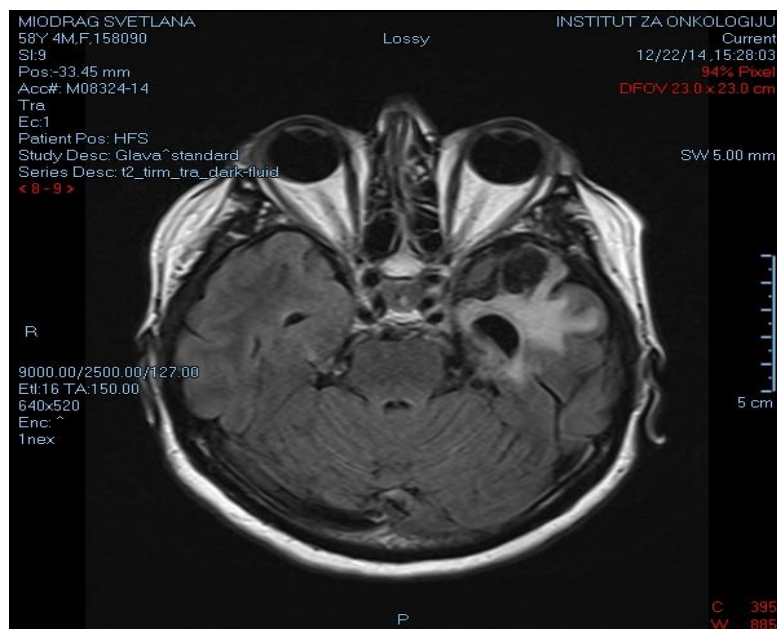
Табела 54. На табели је приказан васкуларни или туморски тип лезија у односу на сумарни налаз након понављаних регистровања EEG-а у испитиваној популацији.

Сви пацијенти са малформацијама кортикалног развоја су након понављаних регистровања EEG-а имали епилептиформне промене (6 фокалан, 2 недовољно латерализован). Највећи број особа са хипокампаалном склерозом (4) је имао фокалан налаз, а само један нелатерализован епилептиформан налаз на EEG-у.

У особа са постинфективном или посттрауматском глиозом (12) у половини случајева је регистрована епилептиформна фокална активност, а неспецифична активност је регистрована у трећине особа (пример је приказан на Слици 11,12). У 3 од 4 особа са демјелинизацијом виђене су епилептиформне промене.



Слика 11. Приказан је EEG особе женског пола старостне доби од 57 година након фокалног напада са секундарном генерализацијом и епилептичким статусом. У току EEG-а регистроване су интерикталне промене у виду споре полиморфне активности над левим фронто-центро-темпоралним регионом.



Слика 12. Иста особа са Сликe 11. На MRI приказана масивна зона енцефаломалације у пројекцији левог темпоралног пола организована глијом, и атрофија са фиброзом истостраног амигдалидног једра, хипокампуса и anteriорног сегмента парахипокампалног гируса (стање након херпесног енцефалитиса).

4.2.2.2. Место лезије на неурорадиолошком налазу у односу на интериктални налаз EEG-а

Над лезијама темпоралних режњева су у више од половине особа (54,54%) регистроване епилептиформне промене на EEG-у, док је код трећине пацијената бележена неспецифична измена активности.

Уколико је лезија била смештена у фронталним регионима, у 44,11% пацијената бележена је епилептиформна активност (пример на Слици 13), а у 35,3% особа EEG је бележио неспецифичну електроцеребралну дисфункцију. У случају да је лезија проширена на више режњева епилептиформна и неепилептиформна електроцеребрална дисфункција су регистроване подједнако, док је нормалан EEG најређе регистрован. Није било разлике у заступљености појединих типова EEG активности код особа са лезијом паријеталног и окципиталног режња (Табела 55-6).



Слика 13. Приказан је EEG особе женског пола старостне доби од 54 године наког секундарног генерализованог напада који је почео трешењем леве руке. У току EEG прегледа регистровани иктални $\dot{\text{S}}\text{TK}$ 3-4 Hz. На MRI мозга приказана фокална атрофија фронтно-централно десно. Особа оболела од антифосфолипидног синдрома.

		ЕЕГ у будном стању							
		Нормалан		ЕПФ		Не-ЕПФ		Укупно	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Локализација места лезије	Фронтални Р	7	14,3%	15	13,9%	12	16,7%	34	14,8%
	Паријетални Р	1	2,0%	2	1,9%	2	2,8%	5	2,2%
	Темпорални Р	4	8,2%	18	16,7%	11	15,3%	33	14,4%
	Окципитални Р	1	2,0%	1	0,9%	0	0,0%	2	0,9%
	Ван режњева	1	2,0%	1	0,9%	1	1,4%	3	1,3%
	Више режњева	5	10,2%	14	13,0%	15	20,8%	34	14,8%
	Без НР лезије	30	61,2%	57	52,8%	31	43,1%	118	51,5%
	Укупно	49	100,0%	108	100,0%	72	100,0%	229	100,0%

Легенда: ЕПФ: епилептиформан; Р: режањ; НР-неурорадиолошки.

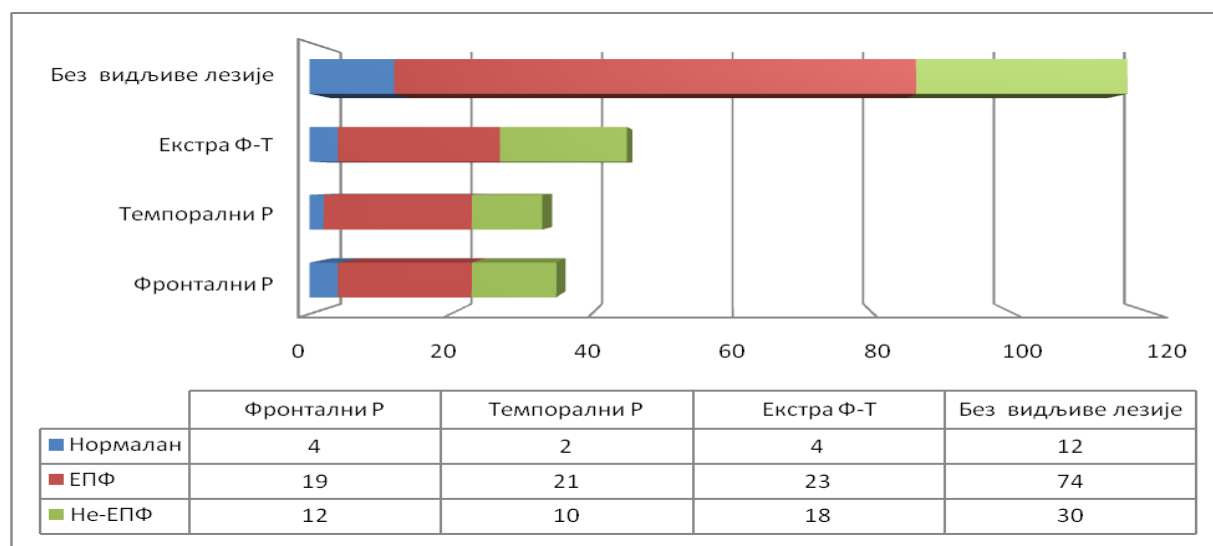
Табела 55. На табели је приказана дистрибуција епилептиформних лезија према режњевима.

Уколико због уситњености налаза локализацију епилептичне лезије дефинишемо као фронталну, темпоралну и екстра-фронтотемпоралну, најчешће регистрована епилептиформна активност је била у групи особа без лезија (63,79%), затим код оних са темпоралним лезијама (63,63%), затим оних са фронталним лезијама (54,28%), док је код особа са екстрафронтотемпоралним лезијама, епилептиформна ЕЕГ активност била најређа (51,11%). У групи особа без неурорадиолошких лезија је чешће регистрована неспецифична електроцеребрална дисфункција (25,86%), у односу на регистрован нормалан ЕЕГ налаз (10,71%) (Графикон 45).

	ЕЕГ након понављаних регистрација							
	Нормалан		ЕПФ		Не-ЕПФ		Укупно	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Фронтални Р	4	18,2%	19	13,9%	12	17,1%	35	15,3%
Темпорални Р	2	9,1%	21	15,3%	10	14,3%	33	14,4%
НР налаз	4	18,2%	23	16,8%	18	25,7%	45	19,7%
места ЕЛ	12	54,5%	74	54,0%	30	42,9%	116	50,7%
Укупно	22	100,0%	137	100,0%	70	100,0%	229	100,0%

Легенда: ЕПФ: епилептиформан; Р: режањ; НР-неурорадиолошки; Ф-Т: фронтотемпорално; ЕЛ: епилептогена лезија.

Табела 56. Табеларно је приказана заступљеност појединих налаза на ЕЕГ-у, у односу на место неурорадиолошке лезије у испитиваној популацији.



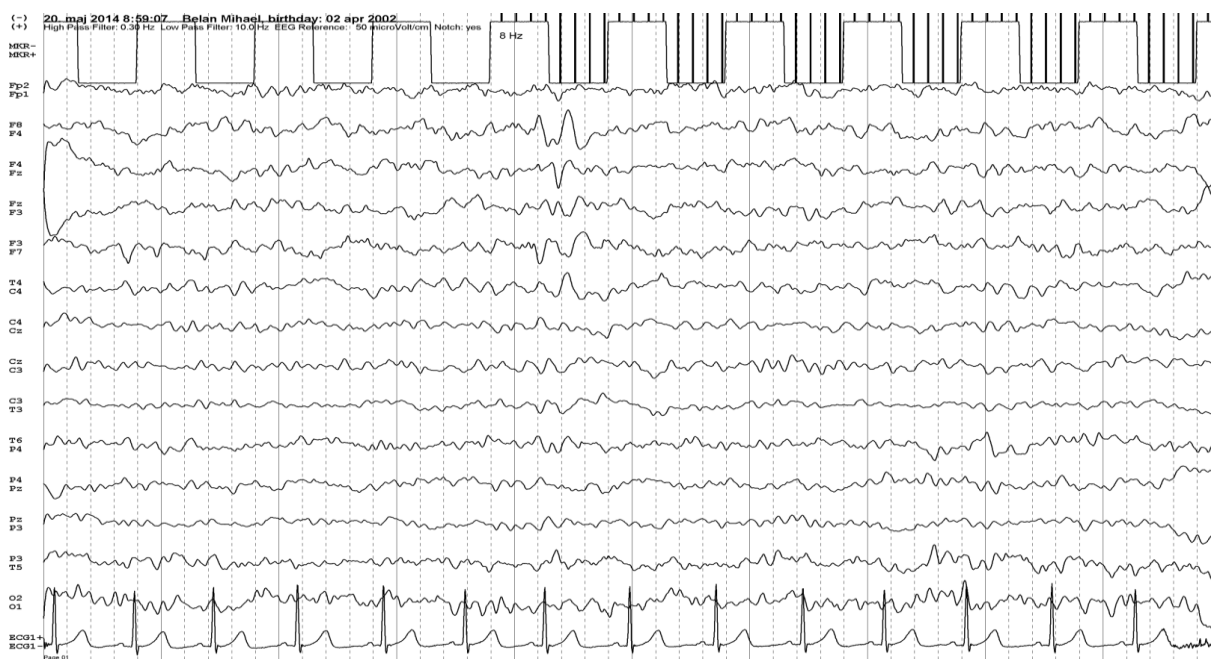
Легенда: ЕПФ: епилептиформан; Р: режањ; НР-неурорадиолошки; Ф-Т: фронтотемпорално;

Графикон 45. Графикон приказује заступљеност појединих налаза на ЕЕГ-у, у односу на место неурорадиолошке лезије у испитиваној популацији.

Након прегледа у будном стању најређе регистровани фокални оштри таласи и шиљци су били код пацијената са ЕФР (39,13%). Након DS-ЕЕГ-а удео епилептиформно измењених регистрација, у овом епилептичком синдрому, је порастао на половину (50%), а један од примера је приказан на Слици 14. Најчешће регистрована епилептиформна пражњења оштрих таласа у току регистрације су била код пацијената са ЕТР (58,53%). Мада не и статистички значајно, након депривације спавања њихов

удео је порастао на 65,8%. Највећи процентуални пораст удела епилептиформно измењених налаза на EEG-у, бележио се код МТЕ, за 19% (укупно 76,2%).

Треба рећи да је већи прираст нових епилептиформно измењених DS-EEG-а регистрован код пацијената са МТЕ (19,05%) и ЕФР (10,87%), у односу на ЕТР (7,32%), мада при томе није достигнута статистичка значајност (Табела 57,58).



Слика 14. Приказан је EEG особе мушког пола старостне доби 12 година, након ноћне кризе свести коју је карактерисала збуњеност, необични покрети руку, вика. У току EEG-а након депривације спавања се над фронталним регионом бележе оштри таласи. MRI преглед мозга је био уредан.

		ЕЕГ након понављаних регистрација													
		Нормалан		Специфичан генерализован		Специфичан фокалан		Специфичан нелатерализован		Неспецифичан дифузан		Неспецифичан фокалан		Укупно	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Локализација места лезије	Фронтални р	3	13,6%	1	11,1%	14	16,5%	4	9,3%	3	8,1%	9	27,3%	34	14,8%
	Паријетални р	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	4,7%	1	2,7%	2	6,1%	5	2,2%
	Темпорални р	2	9,1%	0	0,0%	18	21,2%	3	7,0%	8	21,6%	2	6,1%	33	14,4%
	Окципитални р	0	0,0%	0	0,0%	1	1,2%	0	0,0%	0	0,0%	1	3,0%	2	0,9%
	Екстрацеребрално	0	0,0%	1	11,1%	1	1,2%	1	2,3%	0	0,0%	0	0,0%	3	1,3%
	Више режњева	4	18,2%	1	11,1%	9	10,6%	6	14,0%	8	21,6%	6	18,2%	34	14,8%
	Нема видљиве л.	13	59,1%	6	66,7%	42	49,4%	27	62,8%	17	45,9%	13	39,4%	118	51,5%
	Укупно	22	100,0%	9	100,0%	85	100,0%	43	100,0%	37	100,0%	33	100,0%	229	100,0%

Легенда: р-режањ; л-лезија.

Табела 57. На табели је приказана заступљеност појединих режњева у сумарној регистрованој ЕЕГ активности.

		ЕЕГ у спавању															
		Нормалан		Не-ЕПЈ дифузан		Не-ЕПЈ фокалан		ЕПЈ нелатерализов ан		ЕПЈ фокалан		ЕПЈ генерализован		није рађен		Укупно	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
НР место лезије	Фронтални р	6	18,8%	3	7,9%	6	24,0%	4	17,4%	2	8,0%	0	0,0%	13	15,7%	34	14,8%
	Паријетални р	0	0,0%	1	2,6%	2	8,0%	1	4,3%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,2%	5	2,2%
	Темпорални р	3	9,4%	6	15,8%	3	12,0%	1	4,3%	3	12,0%	0	0,0%	17	20,5%	33	14,4%
	Окципитални р	1	3,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,2%	2	0,9%
	Екстрацеребрално	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	4,3%	1	4,0%	0	0,0%	1	1,2%	3	1,3%
	Више р.	6	18,8%	9	23,7%	2	8,0%	1	4,3%	5	20,0%	0	0,0%	11	13,3%	34	14,8%
	Без видљиве л.	16	50,0%	19	50,0%	12	48,0%	15	65,2%	14	56,0%	3	100,0%	39	47,0%	118	51,5%
	Укупно	32	100,0%	38	100,0%	25	100,0%	23	100,0%	25	100,0%	3	100,0%	83	100,0%	229	100,0%

Легенда: ЕПЈ-епилептогорман; НР-неурорадиолошки; р-режањ; л-лезија.

Табела 58. Приказана је дистрибуција налаза на ЕЕГ-у након депривације спавања, у односу на место неурорадиолошке лезије у испитиваној популацији.

4.2.2.3. Неурорадиолошки налаз и тип напада

Број пацијената без епилептогене лезије са генерализованим типом првог напада је статистички значајно већи од броја пацијената истог типа првог напада са присутном епилептогеном лезијом ($\chi^2=18,622$, $p=0,001$). Око 2/3 пацијената са нападима који су везани за локализацију са поремећајем свести су имали присутну неурорадиолошки лезију. Епилептички статус и секундарно генерализовани напади су били чешћи у групи пацијената са неурорадиолошком епилептиформном лезијом (Табела 59,60).

Сви пацијенти који су имали епилептички статус у популацији са симптоматским нападима су имали васкуларни тип епилептогене лезије. И у групи пацијената са васкуларним и туморским лезијама најчешће су се регистровали секундарно генерализовани напади. У групи са хипокампаалном склерозом и кортикалним малформацијама 69,2% особа су имали нападе који су били везани за локализацију са поремећајем свести.

		Тип првог напада											
		Генерализован		ВЛПС		КЕКН		ЕС		Некласификован		Укупно	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Укупан Н-Р налаз	Васкуларан	10	33,3%	8	27,6%	20	45,5%	6	100,0%	2	50,0%	46	40,7%
	Глиоза	6	20,0%	3	10,3%	3	6,8%	0	0,0%	1	25,0%	13	11,5%
	Аномалије	1	3,3%	1	3,4%	2	4,5%	0	0,0%	0	0,0%	4	3,5%
	Друго	8	26,7%	4	13,8%	4	9,1%	0	0,0%	1	25,0%	17	15,0%
	ХС и КМ	1	3,3%	9	31,0%	3	6,8%	0	0,0%	0	0,0%	13	11,5%
	Неоплазија	4	13,3%	4	13,8%	12	27,3%	0	0,0%	0	0,0%	20	17,7%
	Укупно	30	100,0%	29	100,0%	44	100,0%	6	100,0%	4	100,0%	113	100,0%

Легенда: Н-Р-неурорадиолошки; ХС-хипокампадна склероза; КМ –кортикалне малформације; ЕС-епилептички статус; ВЛПС-везани за локализацију са поремећајем свести; КЕКН-који еволуирају у конвулзивне нападе.

Табела 59. На табели је приказан тип првог напада у односу на врсту неурорадиолошке лезије.

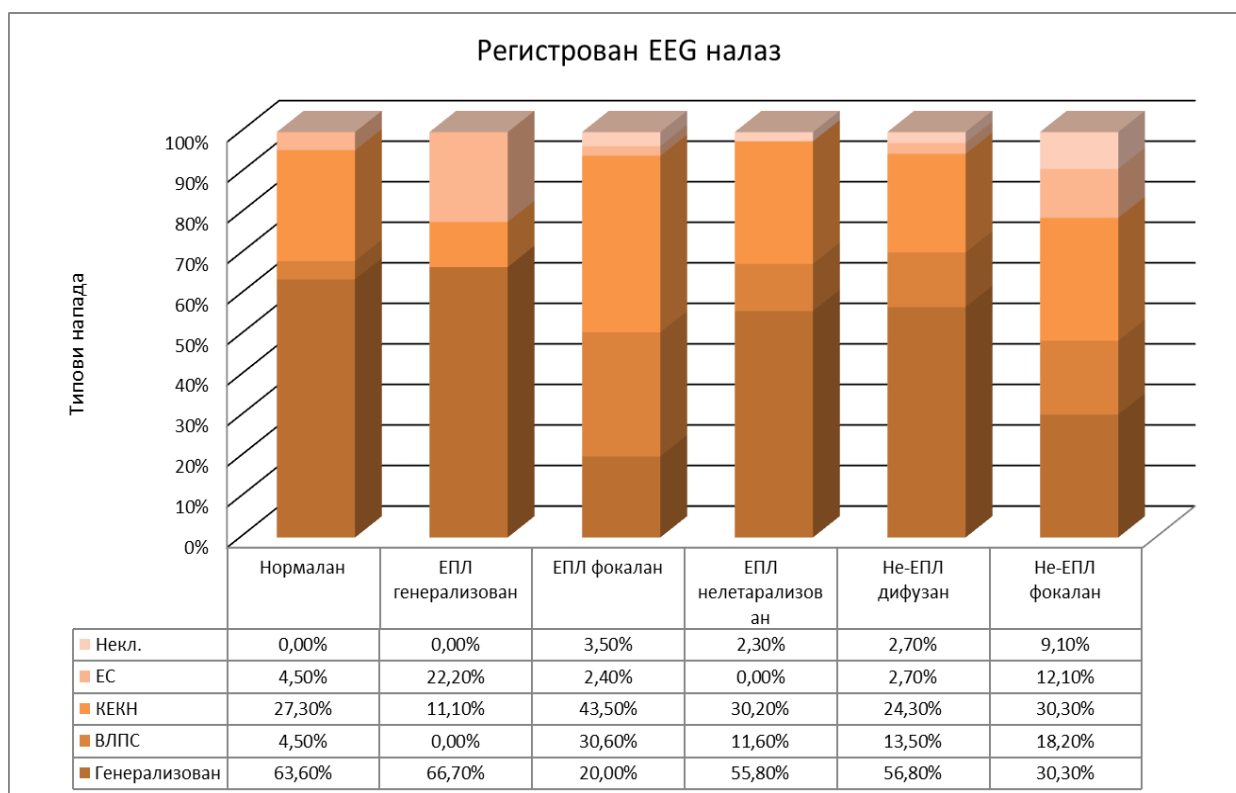
		Тип првог напада										Укупно	
		Генерализован		ВЛПС		КЕКН		ЕС		Неклас.			
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Укупан НР-Н	Без ЕЛ	62	67,4%	14	32,6%	32	42,1%	4	40,0%	4	50,0%	116	50,7%
	Присутна ЕЛ	30	32,6%	29	67,4%	44	57,9%	6	60,0%	4	50,0%	113	49,3%
	Укупно	92	100,0%	43	100,0%	76	100,0%	10	100,0%	8	100,0%	229	100,0%

Легенда: НР-Н-неурорадиолошки налаз; ХС-хипокампадна склероза; КМ –кортикалне малформације; ЕС-епилептички статус; Некл.-некласификовани. ВЛПС-везани за локализацију са поремећајем свести; КЕКН-који еволуирају у конвулзивне нападе; ЕЛ-епилептичка лезија.

Табела 60. Табела приказује тип напада у односу на присуство неурорадиолошке епилептиформне лезије.

4.2.2.4. Тип напада и EEG

Епилептиформна инетриктална EEG активност је регистрована у 51,09% особа са првим генерализованим нападом. У овој групи епилептиформна нелатерализована инетриктална EEG активност је била најчешће регистрован налаз (26,09%). Епилептиформна фокална активност је најчешће регистрована код особа са фокалним нападима без или са секундарном генерализацијом: 48,68% односно 60,46% (Графикон 46) (Табела 61). Типична фокална активност код особе са „дуалном“ патологијом је приказана на Слици 15-7.



Графикон 46. Графикон приказује удео појединих типова напада у укупном EEG налазу.

		ЕЕГ праћење													
		Нормалан		ЕПЛ генерализован		ЕПЛ фокалан		ЕПЛ Нелатерализован		Не-ЕПЛ дифузан		Не-ЕПЛ фокалан		Укупно	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Тип првог напада	Генерализован	14	63,6%	6	66,7%	17	20,0%	24	55,8%	21	56,8%	10	30,3%	92	40,2%
	ВЛПС	1	4,5%	0	0,0%	26	30,6%	5	11,6%	5	13,5%	6	18,2%	43	18,8%
	КЕКН	6	27,3%	1	11,1%	37	43,5%	13	30,2%	9	24,3%	10	30,3%	76	33,2%
	ЕС	1	4,5%	2	22,2%	2	2,4%	0	0,0%	1	2,7%	4	12,1%	10	4,4%
	Некл.	0	0,0%	0	0,0%	3	3,5%	1	2,3%	1	2,7%	3	9,1%	8	3,5%
	Укупно	22	100,0%	9	100,0%	85	100,0%	43	100,0%	37	100,0%	33	100,0%	229	100,0%

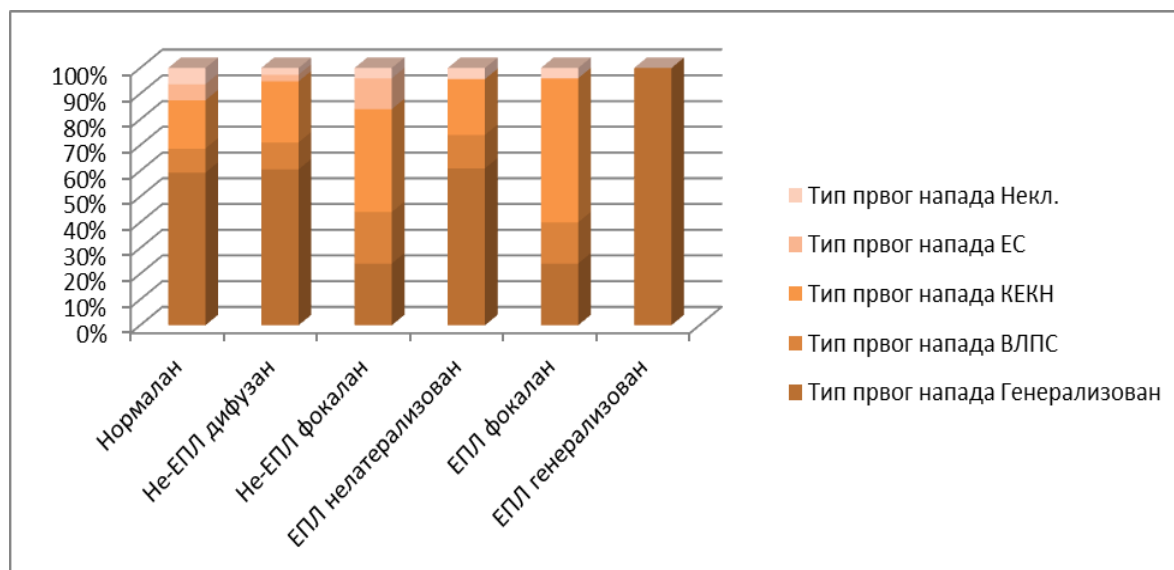
Легенда: ЕПЛ-епилептиформан; ЕС-епилептички статус; Некл.-некласификовани; ВЛПС-везани за локализацију са поремећајем свести; КЕКН-који еволуирају у конвулзивне нападе.

Табела 61. Табела приказује однос појединих типова напада у укупном ЕЕГ налазу.

		ЕЕГ у спавању															
		Нормалан		Не-ЕПЈ дифузан		Не-ЕПЈ фокалан		ЕПЈ нелатерализован		ЕПЈ фокалан		ЕПЈ генерализован		Није рађен		Укупно	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Тип првог напада	Генерализован	19	59,4%	23	60,5%	6	24,0%	14	60,9%	6	24,0%	3	100,0%	21	25,3%	92	40,2%
	ВЛПС	3	9,4%	4	10,5%	5	20,0%	3	13,0%	4	16,0%	0	0,0%	24	28,9%	43	18,8%
	КЕКН	6	18,8%	9	23,7%	10	40,0%	5	21,7%	14	56,0%	0	0,0%	32	38,6%	76	33,2%
	ЕС	2	6,3%	1	2,6%	3	12,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	4	4,8%	10	4,4%
	Некл.	2	6,3%	1	2,6%	1	4,0%	1	4,3%	1	4,0%	0	0,0%	2	2,4%	8	3,5%
	Укупно	32	100,0%	38	100,0%	25	100,0%	23	100,0%	25	100,0%	3	100,0%	83	100,0%	229	100,0%

Легенда: ЕПЈ-епилептиформан; ВЛПС-везани за локализацију са поремећајем свести; КЕКН-који еволуирају у конвулзивне нападе; ЕС-епилептички статус; Некл.-некласификовани.

Табела 62. Табеларни приказ ЕЕГ налаза након депривације спавања у односу на тип напада.



Легенда: ЕПЛ-епилептиформан; ВЛПС-везани за локализацију са поремећајем свести; КЕКН-који еволуирају у конвулзивне нападе; ЕС-епилептички статус; Некл.-некласификовани.

Графикон 47. Графикон приказује удео појединих типова напада на EEG-у након депривације спавања.

4.2.2.4. Епилептички синдром и EEG

Епилептиформне промене на стандардном EEG-у, су се најчешће регистровале код особа са ЕТР (укључујући и мезијалну темпоралну епилепсију) (36,1%), а затим код особа са генерализованим епилепсијама (20,4%). У односу на претходне, ређе су биле заступљене особе са ЕФР (18,5%). Код више од трећине особа са идиопатским генерализованим епилепсијама стандардни EEG је био нормалан (36,36%) или епилептиформно измењен (36,36%). Код 12 (27,27%) особа се бележила неепилептиформна EEG дисфункција (Табела 63).

Најчешће регистрована епилептиформна електроцеребрална дисфункција након DS-EEG-a је била у групи оболелих са генерализованим нападима, затим код особа са ЕФР и МТЕ односно ЕТР. Ипак најчешће регистрован налаз DS-EEG-a код пацијената са ЕФР (53,57%) и ЕТР (63,16%) је био неспецифичан (Табела 64). Након понављаних регистрација EEG-a, епилептиформна активност је регистрована код 137 (59,82%) оболелих особа са дефинисаним епилептичним синдромом (Табела 65) (Графикон 48).

		ЕЕГ у будном стању							
		Нормалан		Епилептиформан		Неепилептиформан		Укупно	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Епилептички синдром	ЕФР	10	20,4%	20	18,5%	16	22,2%	46	20,1%
	ЕТР	5	10,2%	26	24,1%	12	16,7%	43	18,8%
	ЕПР	1	2,0%	4	3,7%	4	5,6%	9	3,9%
	ЕОР	1	2,0%	5	4,6%	2	2,8%	8	3,5%
	ИГЕ	16	32,7%	16	14,8%	12	16,7%	44	19,2%
	ГЕН	13	26,5%	22	20,4%	16	22,2%	51	22,3%
	МТЕ	2	4,1%	13	12,0%	7	9,7%	22	9,6%
	НКЛ	1	2,0%	2	1,9%	3	4,2%	6	2,6%
	Укупно	49	100,0%	108	100,0%	72	100,0%	229	100,0%

Легенда: ЕФР-епилепсија фронталног режња; ЕТР-епилепсија темпоралног режња без мезијалне темпоралне епилепсије; ЕПР-епилепсија паријеталног режња; ЕОР-епилепсија окципиталног режња; ИГЕ-идиопатска генерализована епилепсија; ГЕН-генерализована епилепсија; МТЕ-мезијална темпорална епилепсија; НКЛ-некласификован.

Табела 63. На табели је приказан удео појединих епилептичних синдрома у односу на налаз ЕЕГ-а у будном стању.

		ЕЕГ у спавању							
		Нормалан		ЕПЛ		Не-ЕПЛ		Укупно	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Епилептички синдром	ЕФР	5	15,6%	8	15,7%	15	23,8%	28	19,2%
	ЕТР	2	6,3%	5	9,8%	12	19,0%	19	13,0%
	ЕПР	0	0,0%	4	7,8%	3	4,8%	7	4,8%
	ЕОР	0	0,0%	3	5,9%	1	1,6%	4	2,7%
	ИГЕ	10	31,3%	12	23,5%	13	20,6%	35	24,0%
	ГЕН	11	34,4%	10	19,6%	16	25,4%	37	25,3%
	МТЕ	2	6,3%	7	13,7%	3	4,8%	12	8,2%
	НКЛ	2	6,3%	2	3,9%	0	0,0%	4	2,7%
	Укупно	32	100,0%	51	100,0%	63	100,0%	146	100,0%

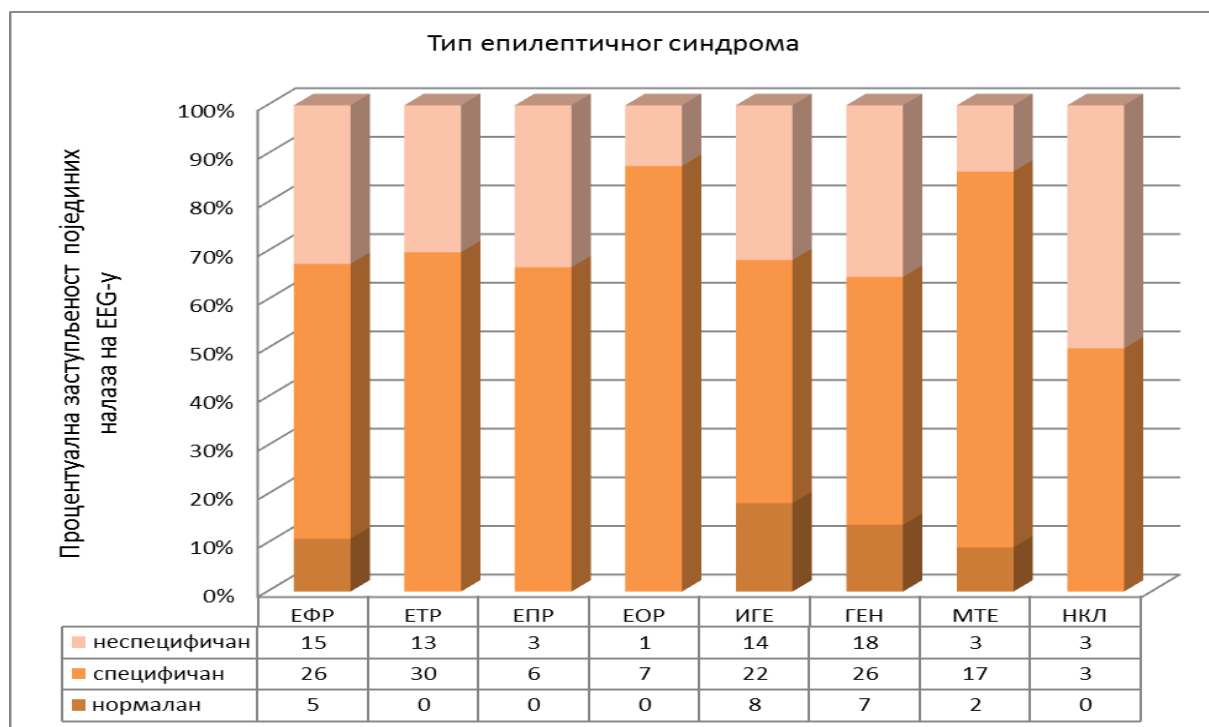
Легенда: ЕПЛ-епилептиформан; ЕФР-епилепсија фронталног режња; ЕТР-епилепсија темпоралног режња без мезијалне темпоралне епилепсије; ЕПР-епилепсија паријеталног режња; ЕОР-епилепсија окципиталног режња; ИГЕ-идиопатска генерализована епилепсија; ГЕН-генерализована епилепсија; МТЕ-мезијална темпорална епилепсија, НКЛ-некласификован.

Табела 64. На табели је приказан удео појединих епилептичних синдрома у односу на налаз EEG-а након депривације спавања.

	EEG праћење							
	нормалан		специфичан		неспецифичан		Укупно	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ЕФР	5	22,7%	26	19,0%	15	21,4%	46	20,1%
ЕТР	0	0,0%	30	21,9%	13	18,6%	43	18,8%
ЕПР	0	0,0%	6	4,4%	3	4,3%	9	3,9%
ЕОР	0	0,0%	7	5,1%	1	1,4%	8	3,5%
ИГЕ	8	36,4%	22	16,1%	14	20,0%	44	19,2%
ГЕН	7	31,8%	26	19,0%	18	25,7%	51	22,3%
МТЕ	2	9,1%	17	12,4%	3	4,3%	22	9,6%
НКЛ	0	0,0%	3	2,2%	3	4,3%	6	2,6%
Укупно	22	100,0%	137	100,0%	70	100,0%	229	100,0%

Легенда: ЕФР-епилепсија фронталног режња; ЕТР-епилепсија темпоралног режња без мезијалне темпоралне епилепсије; ЕПР-епилепсија паријеталног режња; ЕОР-епилепсија окципиталног режња; ИГЕ-идиопатска генерализована епилепсија; ГЕН-генерализована епилепсија; МТЕ-мезијална темпорална епилепсија; НКЛ-некласификован.

Табела 65. На табели је приказан удео појединих епилептичних синдрома у односу на налаз EEG-а након понављаних регистрација.



Графикон 48. На графикону је приказан удео појединих епилептичних синдрома у односу на налаз EEG-а након понављаних регистрација.

4.2.3. Анализа односа клиничких параметара и рекурентности напада

4.2.3.1. EEG у будном стању и рекурентност у односу на године живота

Анализа основног утицаја сваке независне променљиве као и утицај њихове интеракције је показала да утицај интеракције EEG-а у будном стању и рекурентности није статистички значајан ($F=0,082$, $p=0,921$). Показано је да засебни утицај рекурентности није статистички значајан ($F=0,734$, $p=0,393$).

Утицај EEG-а у будном стању је статистички значајан ($F=9,927$, $p=0,000$). Tukey post hoc testom смо утврдили да су пацијенти са епилептиформним EEG налазом у будном стању статистички значајно млађи од оних са нормалним налазом ($p=0,001$) и од оних са не-епилептиформним налазом $p=(0,000)$ (Two way ANOVA) (Табела 66).

EEG у будном стању	\bar{X}	СД	95% Интервал поверења	
			Мин. вредност	Макс. вредност
Нормалан	47,121	3,224	40,767	53,474
ЕПЛ	34,165	2,119	29,988	38,342
Не-ЕПЛ	47,340	2,622	42,174	52,507

Рекурентност	\bar{X}	СД	95% Интервал поверења	
			Мин. вредност	Макс. вредност
Не	41,544	2,650	36,321	46,766
Да	44,207	1,627	41,001	47,414

EEG у будном стању	Рекурентност	\bar{X}	СД	95% Интервал поверења	
				Мин. вредност	Макс. вредност
Нормалан	Не	45,769	5,527	34,878	56,661
	Да	48,472	3,321	41,927	55,017
ЕПЛ	Не	32,161	3,579	25,108	39,214
	Да	36,169	2,271	31,694	40,644
Не-ЕПЛ	Не	46,700	4,456	37,919	55,481
	Да	47,981	2,763	42,535	53,427

Легенда: ЕПЛ-епилептиформан; СД-стандардна девијација

Табела 66. На табели је показан утицај EEG у будном стању и рекурентност напада у односу на старостну доб особе у време појаве првог напада.

4.2.3.2. EEG у спавању и рекурентност у односу старостну доб

Показано је да утицај интеракције EEG-а у спавању и рекурентности није статистички значајан ($F=1,894$, $p=0,154$). Такође је позано да засебни утицај рекурентности није статистички значајан ($F=3,340$, $p=0,070$). Међутим утицај EEG у спавању је статистички значајан ($F=7,456$, $p=0,001$). Tukey post hoc testom смо утврдили да су пацијенти са епилептиформним EEG налазом у спавању статистички значајно млађи од оних са нормалним налазом ($p=0,018$) и од оних са неспецифичним налазом $p=(0,002)$ (Табела 67).

EEG у спавању	\bar{X}	СД	95% Интервал поверења	
			Мин. вредност	Макс. вредност
Нормалан	45,169	3,937	34,888	55,450
ЕПЛ	33,882	2,974	26,115	41,649
Не-ЕПЛ	49,282	2,749	42,104	56,460

Рекурентност	\bar{X}	СД	95% Интервал поверења	
			Мин. вредност	Макс. вредност
Не	39,337	3,149	31,113	47,561
Да	46,219	2,064	40,828	51,609

ЕЕГ у спавању	Рекурентност	\bar{X}	СД	95% Интервал поверења	
				Мин. вредност	Макс. вредност
Нормалан	Не	38,556	6,675	21,124	55,988
	Да	51,783	4,176	40,878	62,687
ЕПЛ	Не	28,824	4,857	16,140	41,507
	Да	38,941	3,434	29,972	47,910
Не-ЕПЛ	Не	50,632	4,594	38,634	62,629
	Да	47,932	3,019	40,048	55,816

Легенда: ЕПЛ-епилептиформан.

Табела 67. На табели је показан однос DS-ЕЕГ-а и рекурентности напада у односу на старостну доб особе.

4.2.3.3. ЕЕГ у току целог праћења и рекурентност у односу на старостну доб

Анализа је показала да утицај интеракције ЕЕГ-а у току целог праћења и рекурентности није статистички значајан ($F=1,358$, $p=0,259$). Засебни утицај рекурентности није статистички значајан ($F=1,464$, $p=0,228$).

Однос ЕЕГ-а и старостне доби у току целог праћења је статистички значајан ($F=13,549$, $p=0,000$). Tukey post hoc testom смо утврдили да су пацијенти са специфичним ЕЕГ налазом у току целог праћења статистички значајно млађи од оних са нормалним налазом ($p=0,006$) и од оних са неспецифичним налазом ($p=0,000$) (Табела 68).

ЕЕГ праћење	\bar{X}	СД	95% Интервал поверења	
			Мин. вредност	Макс. вредност
Нормалан	46,653	4,985	33,702	59,604
ЕПЛ	34,828	1,870	29,971	39,686
Не-ЕПЛ	50,871	2,556	44,231	57,510

Рекурентност	\bar{X}	СД	95% Интервал поверења	
			Мин. вредност	Макс. вредност
Не	41,736	3,419	32,854	50,618
Да	46,499	1,952	41,426	51,571

ЕЕГ праћење	Рекурентност	\bar{X}	СД	95% Интервал поверења	
				Мин. вредност	Макс. вредност
Нормалан	не	40,600	8,764	17,831	63,369
	да	52,706	4,753	40,358	65,054
ЕПЛ	не	32,132	3,179	23,872	40,391
	да	37,525	1,970	32,408	42,642
Не-ЕПЛ	не	52,476	4,276	41,366	63,586
	да	49,265	2,799	41,992	56,539

Легенда: ЕПЛ-епилептиформан.

Табела 68. Табела приказује утицај укупног налаза ЕЕГ-а током понављаних снимања и рекурентности напада у односу на године живота.

4.2.3.4. Неурорадиолошка лезија и рекурентност у односу на старостну доб.

Анализа је показала да нема статистички значајне разлике у односу рекурентности и укупног неурорадиолошког налаза ($\chi^2=2,702$, $p=0,100$) (Табела 69).

		Рекурентност					
		Не		Да		Укупно	
		N	%	N	%	N	%
Укупан неурорадиолошки налаз	Без епилептогене лезије	38	59,4%	78	47,3%	116	50,7%
	Присутна епилептогена лезија	26	40,6%	87	52,7%	113	49,3%
	Укупно	64	100,0%	165	100,0%	229	100,0%

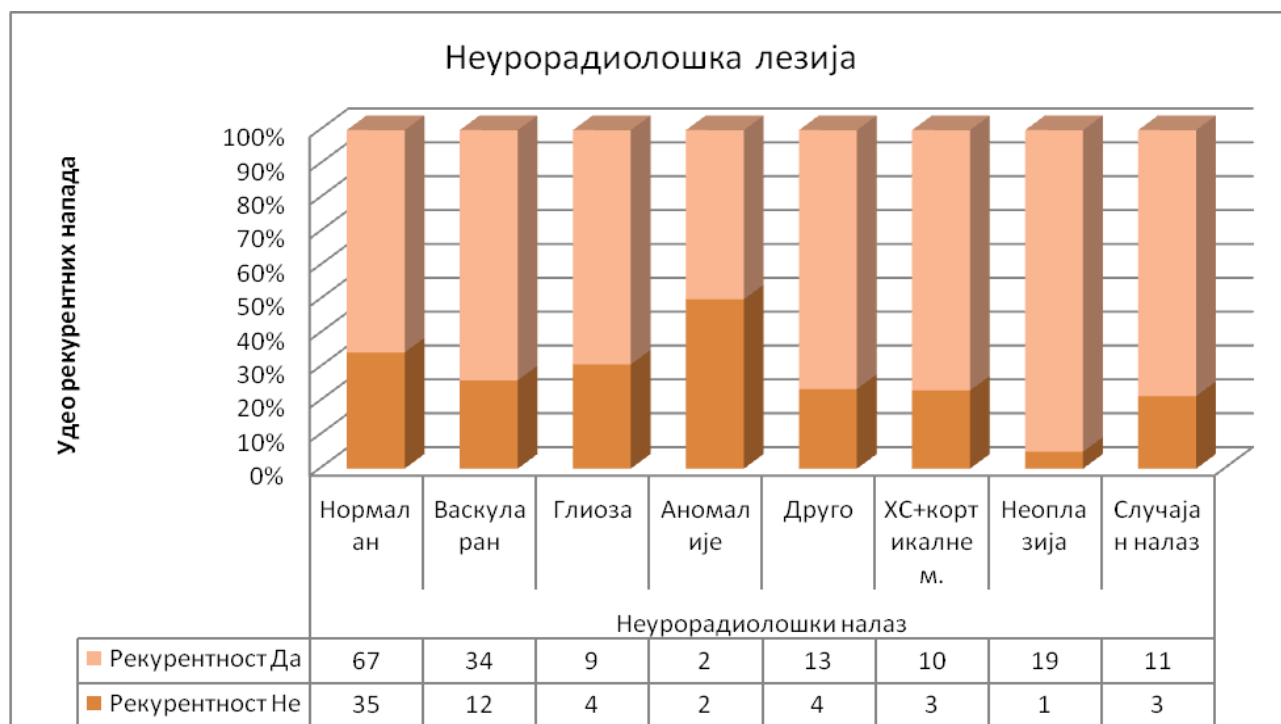
Табела 69. На табели је приказана рекурентност напада у односу на присуство епилептогне лезије.

У особа са присутном неоплазијом, хипокампаљном склерозом или кортикалним малформацијама су се најчешће јављали рекурентни напади. У односу на оне са нормалним неурорадиолошким налазом, код пацијената са васкуларним лезијама, затим оних са глиозом и случајним неурорадиолошким налазом чешће су регистровани рекурентни напади (Табела 70) (Графикон 48).

		Рекурентност					
		Не		Да		Укупно	
		N	%	N	%	N	%
НР налаз	Нормалан	35	54,7%	67	40,6%	102	44,5%
	Васкуларан	12	18,8%	34	20,6%	46	20,1%
	Глиоза	4	6,3%	9	5,5%	13	5,7%
	Аномалије	2	3,1%	2	1,2%	4	1,7%
	Друго	4	6,3%	13	7,9%	17	7,4%
	ХС+кортикалне м.	3	4,7%	10	6,1%	13	5,7%
	Неоплазија	1	1,6%	19	11,5%	20	8,7%
	Случајан налаз	3	4,7%	11	6,7%	14	6,1%

Легенда: НР-неурорадиолошки; ХС-хипокампаљна склероза; м-малформације.

Табела 70. На табели је приказана рекурентност напада у односу на присуство и тип епилептогне лезије.



Графикон 48. Графикон приказује дистрибуцију рекурентности напада у односу на присуство и тип епилептогне лезије.

4.2.3.5. Неурорадиолошки налаз и тип првог напада

Анализа је показала да постоји статистички значајна разлика у односу типа првог напада и укупног неурорадиолошког налаза ($\chi^2=17,620$, $p=0,001$). Код пацијената са присутном епилептогеном лезијом имамо статистички значајно више пацијената са првим нападом везаних за локализацију, док је код оних без епилептогене лезије статистички значајно више оних са генерализованим типом првог напада.

Број пацијената без епилептогене лезије са генерализованим типом првог напада је статистички значајно већи од броја пацијената истог типа првог напада са присутном епилептогеном лезијом ($\chi^2=18,622$, $p=0,001$) (Табела 71).

		Укупан неурорадиолошки налаз					
		Без епилептогене лезије		Присутна епилептогена лезија		Укупно	
		N	%	N	%	N	%
Тип првог напада	Генерализован	62	53,4%	30	26,5%	92	40,2%
	Везани за локацију	46	39,7%	73	64,6%	119	52,0%
	Епилептички статус	4	3,4%	6	5,3%	10	4,4%
	Некласификовани	4	3,4%	4	3,5%	8	3,5%
	Укупно	116	100,0%	113	100,0%	229	100,0%

Табела 71. Табеларно је приказана дистрибуција типова напада у односу на присуство епилептогене лезије. У групу напада који су везани за локализацију су сврстани раније класификовани комплекс парцијални и секундарно генерализовани напади.

4.3. МУЛТИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА

4.3.1. Анализа фактора који утичу на појаву интерикталне епилептиформне активности

Униваријантном анализом су испитани утицаји појединачних фактора на појаву интерикталне епилептиформне активности у целој групи, у подгрупама са жаришним и генерализованим нападима, и оних са непознатим (идиопатске и криптогене) и познатим (симптоматске и провоциране) узроком (Табела 72). Фактори који појединачно дају статистички значајан допринос појави интерикталне активности су уврштени у мултиваријантну анализу ради посматрања њиховог заједничког утицаја.

Обзиром да појединачно, статистички значајан допринос појави интерикталне епилептиформне активности дају фактори старост у време првог напада ($p < 0,000$; OR 1,036; 95%CI 1,021-1,051) и тип првог напада ($p < 0,016$; OR 1,00^a - 1,937; 95%CI 1,130-3,319), они су уврштени у мултифакторску анализу.

Интериктална епилептиформна активност		p	OR	95% CI
Старост у време првог напада		0,000	1,036	1,021 – 1,051
Присуство епилептогене лезије	не да	0,215	1,00 ^a 1,398	0,823-2,376
Тип првог напада	Жаришни Генерализовани	0,016	1,00 ^a 1,937	1,130-3,319
Етиолошка класификација напада	Идиопатски и криптогени Симптоматски и провоцирани	0,067	1,00 ^a 1,653	0,965-2,830
Локализација епилептогене лезије	Без лезије ФТР Изван ФТР	0,503 0,142	1,00 ^a 1,233 1,685	0,668-2,278 0,840-3,382

Легенда: ^a Референтна вредност; *OR*—*Odds Ratio* (унакрсни однос шанси); *CI*—*Confidence Interval* (интервал поверења); *p*—вероватноћа; ФТР—фронтални и темпорални режањ.

Табела 72. Наведени су резултати униваријантне анализе испитаних утицаја појединачних фактора на појаву интерикталне епилептиформне активности.

Према коначном мултиваријантном моделу, старост у време првог напада (*OR* 0,962; 95%*CI* 0,948-0,977; *p*=0,000) и тип првог напада (*OR* 2,44; 95%*CI* 1,352 – 4,419), *p*=0,000) дају статистички значајан допринос појави интерикталне епилептиформне активности. Са једном годином пораста старости у време првог напада вероватноћа појаве интерикталне епилептиформне активности се смањује за 0,962 пута.

Пацијенти са генерализованим типом првог напада имају 2,4 пута већу шансу појаве епилептиформне активности (Табела 73).

Интериктална епилептиформна активност		p	OR	95% CI
Старост у време првог напада		0,000	0,962	0,948-0,977
Тип првог напада	Жаришни Генерализовани	0,003	1,00^a 2,444	1,352-4,419

Легенда: ФТР—фронтални и темпорални режањ.

Табела 73. На табели је приказан утицај фактора који значајно доприносе појави интерикталне епилептиформне активности.

4.3.2. Анализа фактора који утичу на појаву рекурентности напада

Униваријантном анализом су испитани утицаји појединачних фактора на појаву рекурентности напада (Табела 74). Фактори који појединачно дају статистички значајан допринос појави рекурентности напада су уврштени у мултиваријантну анализу ради посматрања њиховог заједничког утицаја на поновну појаву напада.

Анализом је показано да статистички значајан допринос појави рекурентности појединачно дају тип првог напада ($p=0,012$), и локализација лезије ($p=0,012$) и то ФТР локализација епилептичке лезије у односу на оне без епилептичке лезије. Оба фактора су уврштена у мулти-варијантну анализу.

Статистички значајан допринос појави рекурентности не даје ни један параметар у мултиваријантној анализи (Табела 75).

Рекурентност		p	OR	95% CI
Старост у време првог напада		0,309	1,007	0,993 – 1,022
Итериктална епилептиформна активност	не	0,931	1,00 ^a	0,570-1,848
	да		1,026	
Присуство епилептогене лезије	не	0,102	1,00 ^a	0,908-2,926
	да		1,630	
Тип првог напада	Генерализовани Жаришни	0,012	1,00^a 2,112	1,176-3,793
Етиолошка класификација епилептичког напада	Идиопатске и криптогене	0,782	1,00 ^a	0,608-1,936
	Симптоматске и провоциране		1,085	
Локализација лезије	Без лезије	0,012	1,00 ^a	1,238-5,565
	ФТР		2,625	
	Изван ФТР		1,122	

Легенда: ^aРеферентна вредност; *OR*—*Odds Ratio* (унакрсни однос шанси); *CI*—*Confidence Interval* (интервал поверења); *p*—вероватноћа; ФТР—фронтални и темпорални режањ.

Табела 74. На табели су приказани резултати анализе испитаних утицаја појединачних фактора на појаву рекурентности напада.

Рекурентност		р	OR	95% CI
Тип првог напада	Генерализовани	0,094	1,00 ^a	0,913-3,186
	Жаришни		1,706	
Локализација лезије	Без лезије	0,069	1,00 ^a	0,943-4,662
	ФТР		2,096	
	Изван ФТР		1,038	

Легенда: ФТР-фронтални и темпорални режањ.

Табела 75. На табели су приказани фактори који значајно доприносе појави рекурентности напада.

5. ДИСКУСИЈА

5.1. ПРОЦЕНА БИОЕЛЕКТРИЧНЕ АКТИВНОСТИ МОЗГА НАКОН ПРВЕ КРИЗЕ СВЕСТИ

Студија је приказ укупног испитивања 229 особе са првом кризом свести у периоду 2009-2015.год. у Сремској Митровици. Код ових особа су анализирани измене у регистрованој EEG активности спонтано и након депривације спавања током годину дана. Дизајн студије је предодређен ретроспективним и проспективним начином прикупљања података особа са акутном неуролошком синдромологијом у хоспиталним или амбулантним условима. Постојећи став о неопходности благовременог прегледа специјалисте неуролога, EEG-а и неурорадиолошког прегледа мозга у току првих месец дана од прве претпостављене епилептичке кризе свести, у пракси није увек примењив (105,106). Због тога постављање дијагнозе епилепсије без електрофизиолошких и неурорадиолошких анализа, често води занемаривању или прераном постављању дијагнозе епилепсије и непотребном увођењу антиепилептичне терапије. Са друге стране непотребно и штетно је изгубљен рани период за извођење дијагностичких процедура што утиче на информативност налаза и тиме на могућност постављање адекватне дијагнозе.

Основни значај EEG-а се огледа у откривању природе поремећаја свести, затим у диференцијалној дијагнози у односу на не-епилептичке поремећаје, а у даљем разматрању он пружа информације у правцу дијагностиковања епилептичког синдрома (107). У том контексту је сложен пут до дијагнозе епилепсије је, и током овог истраживања, био усмерен ка добијању одговора на кључна питања природе напада према важећем алгоритму (93).

У неким студијама је показано да се током стандардног EEG-а код 30-50% особа региструје епилептиформна активност након првог епилептичког напада, и да је она чешћа уколико је EEG регистрација учињена у краћем временском року у односу на време јављања напада (86-89,108-112). Процењена сензитивност EEG методе у популационим студијама код особа са епилепсијом је варијала од 25–56% (43).

Појава епилептиформно измењених EEG-а код особа након прве кризе свести, је и у нашем испитивању, регистрована код мање од половине EEG-а. Код мање од трећине регистрованих EEG-а бележила су се неспецифична успорења, тако да је учесталост абнормалних EEG-а у току нашег испитивања премашио $2/3$, слично неким другим студијама, где је износио до 73% (88,89,97,111).

Истраживања у неколико терцијерних центара су показала да удео особа са погрешно постављеном дијагнозом епилепсије може достиже и трећину лечених под овом дијагнозом (43,112,113,114,115). Обзиром да је честа појава да клиничка презентација напада и стандардни EEG нису довољни за потврду епилептичке природе напада, допунски преглед је учињен у условима спавања. На овај начин учесталост регистрованих епилептиформних интерикталних налаза је у нашој студији, порастао са 47% на 59%.

Ефекат преципитирајућих фактора на појаву епилептичких напада препознат је и раније као у случају симптоматских напада провоцираних алкохолом код особа са претходном лезијом мозга (147). У том контексту смо и ми, код половине преципитираних напада, регистровали епилептиформни интериктални EEG налаз који је указао на симптоматску или криптогену епилепсију.

Уколико постоји карактеристична епилептиформна EEG активност, код особе са јасном клиничком презентацијом типа напада, код већине особа се може поставити дијагноза одређеног епилептичког синдрома. Резултати раније изведених студија у условима ургентних центара, су показали да синдромска дијагноза епилепсије може бити постављена код 57-95% особа након првог епилептичког напада (88,97,111). Слично је показано и у нашем истраживању, у току којег су пацијенти електроенцефалографски хоспитално или амбулантно испитани, а MRI преглед мозга је био доминантан неурорадиолошки преглед. На овај начин, на крају испитивања, се само код малог броја особа није могла поставити синдромска дијагноза.

5.1.1. Демографске особине особа анализираних у студији

Већина студија је указала да је удео мушке популације међу оболелим од епилепсије већи, али је та разлика минимална (28,105). У нашем истраживању су у испитиваној популацији са првом кризом свести, где је постојала сумња на први епилептички напад,

биле заступљеније особе женског пола (55%). Ни у нашој анализи није утврђена значајна разлика у старостној доби, у време прве кризе свести, међу половима (мушкарци 43,47 год.; жене 40,35 год.) баш као и у другим истраживањима (116,117). Постојање несигнификантне разлике у заступљености међу половима која је постојала у неким добним групама и у односу на поједине типове напада је показана и раније (105).

Могући узроци доминације мушког пола у популацији пацијената са епилепсијом, укључују разлику у регионалној цито-организацији коре мозга које утичу на способност генерисања напада, док полне разлике у функционалним и структуралним конекцијама посебно моторних и амигдалоидних региона могу утицати на начин ширења напада у мозгу (118). Уз ово утицај спорије матурације мозга и степен учесталости пренаталних и каснијих траума мозга у мушкараца, повећавају ризик од настанка епилептогенезе посебно жаришних епилепсија. У контексту запажања ранијих истраживања, учесталост идиопатских генерализованих и криптогених жаришних епилепсија је виша код жена, док је мушка популација заступљенија у групи особа са симптоматским жаришним епилепсијама. Иако се траума мозга, према многим извештајима сматра значајним узроком чешће појаве жаришних епилепсија код мушкараца (119), мада већи, удео мушке популације у овој подгрупи наших испитаника, није био статистички значајан.

Просечна старост особа са првом кризом свести у нашој студији је била 41,71 год., док је старостна преваленција била највиша у адолесцената и оних у шестој деценији. Старењем расте вероватноћа појаве епилептичких напада у односу на популацију средње доби, што је посебно изражено код особа старијих од 75 година. Тако преваленција епилепсија, акутних симптоматских напада и морталитета расте код особа старијих од 60 година, а посебно је висока у групама особа које захтевају кућну негу, где износи 5% (115,116,120,121).

5.1.2. Тип првог напада

Иако у ову студију нису укључене особе са фокалним нападима без поремећаја свести, заступљеност појединих типова епилептичких напада је била упоредива са подацима из литературе (117). Према усвојеној терминологији, термини „епилепсија“ и „епилептички синдром“ нису синоними. Иако не постоји дефинитиван став по питању могућности процене епилептичког синдрома након првог напада, и да има мишљења да

је код половине случајева синдромска дијагноза могућа и без допунске дијагностике, преовладава став да је скоро немогуће поставити дијагнозу специфичног синдрома уколико није учињен барем EEG (26,97,122,123).

На основу клиничке презентације, неурофизиолошке и неурорадиолошке анализе, показали смо да су жаришни напади у испитиваној групи били најчесталији (52%), и подједнако заступљени у односу на пол. Слична учесталост и полно еквивалентна дистрибуција жаришних напада се среће и у другим истраживања (46,2-83%) (117,118,119,124,125). Највећи део фокалних напада су били симптоматски (32%), док су криптогени напади чинили петину свих напада, а идиопатски фокални напади су били најређи. Више истраживања је потврдило став о већој заступљености криптогених фокалних напада код особа старостне доби испод 40 година, у односу на симптоматске фокалне нападе, који су заступљенији код особа старостне доби изнад 40 година (111,122).

Учесталост фокалних напада укључујући и оне који се секундарно генерализују, се кретала од 47,7 % код женских особа средње доби (25-50 година), до 64,2% у мушкој популацији старијој од 50 година. Резултат једног истраживања је показао на доминантан удео фокалних напада (58%) у односу на генерализоване (23%) и некласификоване нападе (19%) (97). Иста студија је указала на већу учесталост секундарно генерализованих фокалних напада (2/3) у односу на једноставне и сложене фокалне нападе (1/3). У нашем истраживању, удео жаришних напада са секундарном генерализацијом, у односу на остале типове напада, је био најмањи код особа мушког пола старостне доби 12-25 година, где је достигао $\frac{1}{4}$, док је код старијих од 50 година, овакав тип испољавања напада био доминантан, слично ранијим резултатима, и износио је око 40% (124,125). Друго истраживање (која је обухватило 91 особу након првог непровоцираног напада), је указало на подједнаку учесталост секундарно генерализованих напада код особа старостне доби 21-40 година, и оних преко 60 година, која је износила око 20%. И ова је студија потврдила да, код особа старостне доби изнад 60 година, постоји већа учесталост фокалних напада (23%) у односу на остале старостне доби (111).

Учесталост примарно генерализованих напада је у односу на фокалне нападе, мања, (125), што је потврдио и наш резултат који је износио је око 40%. Највиша учесталост примарно генерализованих напада у популацији млађој од 25 година (48%), а најнижа у

мушкој популацији старијој од 50 година (26%), је очекивана, и у складу је са резултатима ранијих студија. Постојао је сталан значајан удео генерализованих напада код жена без обзира на старостну доб (42-42,5%). Генерализовани напади су били најучесталији у групи идиопатских и провоцираних напада. Знатно виши удео идиопатских генерализованих епилепсија код жена, је показан и нашим истраживањем (61,9%), мада уочена разлика није била толика као у неким претходним истраживањима где је износила 1:2-6 у односу на мушку популацију. Нашим истраживањем није обухваћен део млађе популације у којој је заступљеност ИГЕ висока. Ипак удео идиопатских генерализованих епилептичких напада је био значајан, и износио је 19%, док је заступљеност ЈМЕ и епилепсије са генерализованим тоничко клоничким нападима била подједнака. Према подацима из литературе, преваленција ЈМЕ кретала између 8-10%, а епилепсије са ГТКН је била између 1-17% (116,118,123,126,127).

Већи удео фокалних напада, који је изражен у нашој симптоматској подгрупи мушкараца је последица њихове веће склоности да развију различите типове парцијалних епилепсија (126). Изгледа да су МТЕ и ИГЕ везане за структуралне корелате и неуронске мреже који се разликују код особа мушког и женског пола. Полна разлика у таламо-кортикалном и кортико-спиналном тракту може погодovati развоју и експресији јувенилне миоклоничке епилепсије и дечије абсансне епилепсије. Уопштено говорећи запремина амигдала, таламуса, сиве масе у мезијалном темпоралном лобусу, малом мозгу и лингвалном гирусу, је већа у мушкараца, док је запремина хипокампуса, каудатног једра, прецентралног гируса, орбитофронталне коре и предњег цингулантног гируса већа код жена. Такође је познато да тестостерон и естрогени модулирају структуру хипокампуса, амигдала и темпоралног неокортекса у току „пубертетске пертурбације“, па могу утицати на развој епилепсија темпоралног режња (118).

Физиолошку потврду постојања различитости људског мозга у односу на пол, даје модел мезијалне темпоралне склерозе према ком постоји већа осетљивост за настанак епилепсије у животиња мушког пола, док је доказана већа осетљивост на киндлинг у амигдалама и на стрес код експерименталних животиња женског пола (118,128). У контексту резултата ових студија је и наш резултат који је указао на већу учесталост криптогених темпоралних епилепсија (12;50%) код жена, док је су симптоматске темпоралне епилепсије биле учесталије код особа мушког пола (5;35,7%). Већа учесталост особа мушког пола у нашој подгрупи особа са мезијалном темпоралном епилепсијом (13;59,1%) је дала додатну потврду предложеном моделу. Ова различитост

је манифестна и у дистрибуцији икталних зона хипометаболизма код особа са мезијалном темпоралном епилепсијом, која се код особа мушког пола смештена у ипсилатералном фронталном режњу, а код жена у контралатералном темпоралном режњу, што објашњава чешћу генерализацију хипокампаљних напада код мушкараца у односу на жене (129).

Иако то није био примарни циљ студије, резултати нашег истраживања су указали на чињеницу да су страх, аутономне манифестације и вртоглавица у току темпоралних напада знатно чешћи у жена у односу на мушкарце, а да су психомоторни арест и абдоминална аура чешћи код мушке популације. Оваква испитивања су на великом узорку (2530 особе) показала да је страх као почетна манифестација напада чешћи у жена без обзира на место почетка напада (који се у 70% налазио у темпоралном режњу) (130). Висока учесталост емоција у току напада код жена се објашњава постојањем снажнијих веза амигала и мезијалног префронталног кортекса у жена, што може имати везе са већом осетљивошћу жена на стрес, и релативно честим коморбидитетом са психијатријским обољењима (118). Међутим учесталост и преференцијална дистрибуција појединих семиолошких знакова међу половима, није позната (131), а повремена чешћа заступљеност појединих од њих може представљати статистичу грешку (117).

Процентуална заступљеност секундарно генерализованих напада је била виша код ЕФР и МТЕ, у односу на ЕТР. Овакав резултат није потпуно неочекиван, јер је главни правац пропагације напада код мушкараца са МТЕ ка фронталном режњу. Узрок ређе заступљености секундарно генерализованих напада из мезијалног темпоралног режња је дуже трајање напада на тој локацији, док неокортикални напади имају брзу тенденцију ширења због другачије унутрашње динамике неокортикалног и мезијалног фокуса (117).

Раније је показано да старостно везана инциденција ЕС има бимодалну дистрибуцију и да је највиша код мале деце 0-4 године и у популацији старијој од 70 година чему значајан допринос дају претходна постаноксична стања (132,133,134,135). Чињеницу да је ЕС чешћи у старијој популацији потврдили су и наши резултати.

5.1.3. Ризико фактори за настанак епилепсије

Раније је показано да је повишен ризик од настанка епилепсије везан за постојање: претходне повреде мозга, епилепсије у бар једног рођака, парцијалног типа напада, патолошког неуролошког налаза, као и епилептиформних абнормалности на EEG-у (34,37,136,137,138,139,140,141). Степен утицаја ризикофактора на појаву епилепсије је предмет многих разматрања и различитих ставова (117,125,142,143). Једна Француска студија на 1942 особа свих узрастних група, је показала да је највиша процентуална заступљеност пренаталних/перинаталних лезија (4,4%), затим цереброваскуларних болести (3,9%) и кранијалног трауматизма (3,2%) (142). У нашој групи, код четвртине анализираних особа са присутним факторима ризика најчешће је био присутан: кранијални трауматизам, позитиван хередитет и претходни мождани удар. Иако нема статистички значајне разлике између полне заступљености у овој групи, удео кранијалног трауматизма је био нешто виши у мушкој популацији.

Преференцијална дистрибуција наследног фактора доминира код особа женског пола. Оправданост концепта епилепсије која је резултат интеракције генетски предодређеног ниског прага за појаву напада и разних стечених фактора је показан и нашим примером дистрибуције пацијената са претходним фебрилним нападима и у групи са генерализованим епилепсијама (133,144,145). Особе са позитивним хередитарним факторима су биле статистички знатно млађе (27,94 год.) у односу на оне без познатог наследног фактора (42,88 год.) што је повезано са вишом преваленцијом идиопатских епилепсија у млађих особа (94,100,101).

Епилептични напад се може манифестовати и код особа ненавикнутих на алкохол, иако ниво алкоholeмије није висок, уколико је присутна лезија мозга или недијагностикована идиопатска генерализована епилепсија (58,146,147). У овој подгрупи наших испитаника, генерализовани тип напада је био чешћи (71%), док је ређи био напад жаришног типа.

Претходни мождани удар је као узрок првог епилептичког напада био знатно чешћи код особа мушког пола (81%) старије старостне групе. Овакав резултат је очекиван,

обзиром на виши ризик од васкуларних обољења који је присутан у овој популацији (50,51,53).

5.1.4. Налаз неурорадиолошког испитивања

Иако је MRI метода у откривању патологије мозга супериорна, сматрали смо да је налаз СТ мозга суфицијентан у случајевима присутних васкуларних, неопластичких или трауматских лезија које могу бити узроци епилептичких напада (13,59,109,142). На овај начин је код нешто мање од половине пацијената (49%) установљена симптоматска етиологија. Етиолошки профил епилептичних напада је био сличан оним у другим студијама, са преминацијом не-симптоматских напада.

У групи симптоматских жаришних напада цереброваскуларне болести су биле доминантни узрок (40%), затим неоплазме (18%), а ређе су то биле траума и малформације кортикалног развоја. Висок удео васкуларног фактора и заступљеност појединих типова васкуларних лезија у овој студији се може приписати високој заступљености старијих особа у општој популацији и значајној инциденцији цереброваскуларних обољења. Заступљеност појединих типова лезија у групи пацијената са симптоматском епилепсијом васкуларне етиологије је била слична ранијим студијама (50,51,52,53).

Код детекције мултиплих лезија као што су лакунарне исхемије и каверноми, односно туберозна склероза и плакови демиелинизације, највероватније се радило о постојању једне епилептогене зоне. Релативно мала заступљеност кавернома у групи пацијената са првим кризом свести (1,7%) је у складу са ранијом проценом њиховог малог удела од 4-6% код рефрактерних епилепсија (148).

Мања учесталост посттрауматских напада у поређењу са другим студијама је директна последица дизајна студије у коју нису укључене особе са једноставним жаришним нападима који често карактеришу посттрауматску епилепсију (124,149,150,151), али и мање пропорције младих особа у општој популацији која је изложена повређивању. Најчешће регистровани жаришни напади у овој подгрупи, су били повезани са претходном траумом фронталних (50%), а ређе темпоралних (25%) режњева.

Инциденција можданих тумора у особа са епилепсијом је око 4% (152,153), а око 30% особа са можданим туморима има епилептичке нападе. Пропорција пацијената са првим епилептичким нападом и неоплазијама у нашој групи је била нешто виша и износила је 8,7%. Удео спорорастућих глиома, астроцитома и менингеома парасагиталне локализације у близини премоторне коре у нашој групи је значајан, што потврђује њихов висок степен епилептогености (29,53,54,154). Обзиром на дизајн студије и висок степен удела популације преко 40 година, у симптоматској групи очекивано су најзаступљенији пацијенти са васкуларним и неопластичним променама. У мушкараца са симптоматском епилепсијом неопластичне генезе већа је заступљеност малигнух тумора, а у жена су били заступљенији бенигни тумори. Ова разлика у полној заступљености типова тумора нема статистички значај. И туморске и васкуларне лезије су биле чешће присутне у старијих особа. Преференцијална фронтална локализација туморских лезија је показана у неким студијама (166) где је износила 60%, док су темпорални и паријетални режањ представљали остале чешће локализације (166,167).

Заступљеност малформација кортикалног развоја је била 3,9%. Обзиром да откривање ових поремећаја зависи од напредка неурорадиолошких техника високе резолуције, и детектовани удео ових поремећаја посебно у рефракторним епилепсијама је све виши и креће се и до 26% у селектованим неурохируршким серијама (155,156,157).

Иако се сматра да је хипокампусна склероза најчешћа појединачна лезија у групи особа са фокалном епилепсијом, посебно у подгрупи са рефракторном темпоралном епилепсијом где чини до 70% свих лезија, у току овог испитивања које има друге примарне циљеве и дизајн, хипокампусна склероза је била ређа (158). Тако, у нашој групи испитаника са првим епилептичким нападом и поремећајем свести, пропорција пацијената са лезијама је мања, а специфична патологија различита па су чешће васкуларне лезије и тумори.

Као и у већини ранијих студија, и код нас су појединачне епилептичке лезије најчешће биле лоциране у фронталним и темпоралним режњевима (62%) са благом преминацијом фронталне локализације лезија (32%). И у овој анализи, лезије паријето-окципиталног кортекса су, диспропорционално својој великој запремини режњева, биле ретке (6%) (117,159,160,161,162).

5.2. ЕТИОЛОГИЈА И ТИП ПРВЕ КРИЗЕ СВЕСТИ

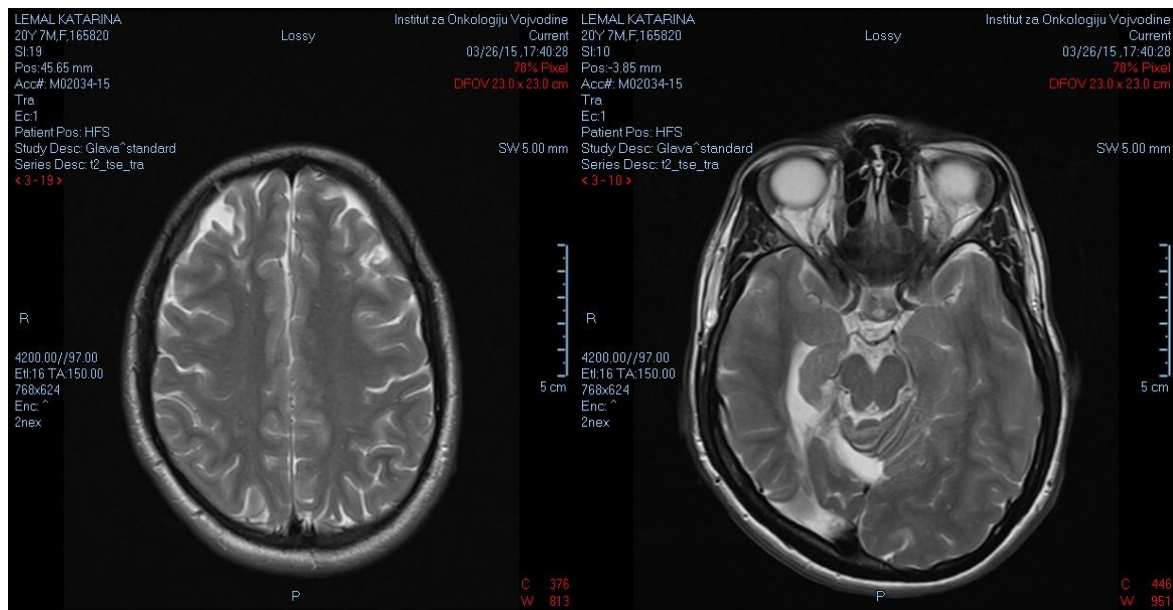
Преваленција симптоматских, идиопатских и криптогених епилепсија према различитим студијама износи 22-53%, 4-42% и 13-60% појединачно (163) док код деце узрок епилепсија остаје непознат у око 41% особа (105). Етиологија напада зависи од региона у свету на који се односи и тренутне расположивости дијагностичких ресурса. Тако је у ранијим студијама у периоду 1983 до 1999 било могуће идентификовати узрок епилепсије само у 14-39% случајева (28).

У нашој студији заступљеност симптоматских напада је био око 49%. У односу на пол, симптоматска епилепсија је регистрована чешће код особа мушког пола мада није достигнута статистичка значајност. Етиолошки профил епилептичних напада је био сличан оним у другим студијама где су не-симптоматски напади били чешћи (164,165).

Посебна пажња је поклоњена анализи етиологије фокалних напада. Приближно трећина жаришних напада су били криптогене или идиопатске етиологије. У групи симптоматских жаришних напада цереброваскуларне болести су биле преобладајући узрок, затим неоплазме, траума, малформације кортикалног развоја, хипокампадна склероза, постинфламаторне промене, атрофија и демиелинизација.

У групи пацијената са симптоматском епилепсијом васкуларне етиологије, најчешћи су били инфаркти мозга (53%), док су остале васкуларне лезије биле мање заступљене. Каверноми и AV аномалије су међу васкуларним лезијама били најређи (14%). Овакав налаз је сличан резултатима ранијих истраживања, према којима су велики, кортикални инфаркти и инфаркти са хеморагичном трансформацијом најзаступљенији тип лезија, код особа са васкуларном етиологијом епилептичних напада (50,51,52,53,121).

Инфламација као узрок првог епилептичког напада је међу испитиваним пацијентима била ретка (Слика 16). Висок удео инфламаторних узрока епилепсије бележен је у неким деловима Азије и Суб-Сахарске Африке као и Латинске Америке, где је инциденција неуроцистицеркозе, менингоенцефалитиса, маларије или AIDS-а висока (163).



Слика 18. Приказана је MRI женске особе старостне доби 20 година, након првог секундарно генерализованог напада порекла фронталног режња. Глиозне и атрофичне промене фронтално и паријетоокципитално десно су настале у раном постнаталном периоду током сепсе.

Преференцијална дистрибуција идиопатских, генерализованих и криптогених жаришних напада код особа женског пола, а симптоматских жаришних напада код особа мушког пола је раније објашњена (112,119).

И поред напредних техника неурорадиолошких анализа, код значајног броја особа са ново-дијагностикованом епилепсијом старостне доби изнад 60 година, узрок остаје препознат, а заступљеност криптогених напада (45%), у односу на млађу популацију је виша. Ранија повезаност идиопатских напада и млађе старостне доби је статистички потврђена и у нашој студији, као и значајна статистичка разлика старостних доби особа у време настанка криптогених и симптоматских напада. Сложени жаришни напади и жаришни напади са секундарном генерализацијом су код особа старије старостне доби са симптоматским и криптогеним нападима били најзаступљенији. Код особа старостне доби испод 25 година најзаступљенији су били генерализовани и секундарно генерализовани напади (75%). Оваква старостна дистрибуција појединих типова напада констатована и током неких ранијих истраживања (113,118,121).

Генерализовани напади су знатно чешћа манифестација епилепсије без епилептогене лезије, у односу на ону са епилептогеном лезијом. Код наших пацијената без

епилептогене лезије, секундарно генерализовани жаришни напади су презентовани код око четвртине пацијената. У студији која је истраживала клиничке карактеристике болесника који немају епилептогену лезију у условима дуготрајног EEG мониторинга свега 13 од 300 напада је било са секундарном генерализацијом (168). Супротна обсервација је везана за серију у Београду (117), у којој су код болесника без епилептогене лезије секундарно генерализовани епилептички напади били значајно чешћи. Вероватан узрок различитих учесталости појединих типова напада у особа без епилептогене лезије лежи у чињеници да у овој групи постоји велика хетерогеност локализације епилептогене зоне. Стереотаксичким испитивањем показано је да је ова зона најчешће локализована у фронталном режњу (40-60%), а ређе у темпоралном режњу (169,170). Ово је потврђено резултатима ранијих студија, где је највиша учесталост секундарно генерализованих напада бележена код жаришних фронталних епилепсија (50 до 90%) (171,172,173). Учесталост секундарно генерализованих напада код особа са синдромском дијагнозом епилепсије фронталног режња је у нашој групи износила просечно 60% (50%-71,4% у различитим старостним групама).

Појава појединих типова напада независно од етиологије зависила од дистрибуције лезија у односу на режњеве. Највећа заступљеност генерализованих напада је била у групи особа са демјелинизацијом, а у групи са неоплазијом најзаступљенији су били секундарно генерализовани напади. Жаришни напади су били била најчешћи у групи особа са траумом мозга или присутном кортикалном малформацијом.

Класичне манифестације комплексних парцијалних напада које су присутне у млађих особа најчешће нису присутне код старијих. Док су манифестације ових напада код млађих, најчешће порекла мезиотемпоралних структура показано је да је код старијих пацијента фокус углавном локализован екстра-темпорално. То је слично и у нашој студији где је појава мезијалне темпоралне епилепсије била везана за млађу и средњу старостну доб: у половини случајева јавила се пре 30-те године, односно у 85 % случајева пре 50-те године. Због тога је код старијих особа и инциденција психичких симптома ређа, а чешће су сензорне и моторне манифестације екстратемпоралног типа, као и вертигинозни тип ауре (102,121).

Секундарна генерализација напада је и код наших пацијената била учесталија код млађих особа са неокортикалном епилепсијом темпоралног режња (39%) и ЕФР (71,4%) у односу на старију популацију са истим типовима напада (33,3%, односно 50%).

Слично је показано и у једној студији где је секундарна генерализација код старијих пацијената била 25,9%, а у млађој популацији је износила 65% (121).

5.3. КАРАКТЕРИСТИКЕ СУМАРНЕ БИОЕЛЕКТРИЧНЕ АКТИВНОСТИ У ОСОБА СА ПРВОМ КРИЗОМ СВЕСТИ

Учесталост регистрације интерикталне епилептиформне активности стандардним EEG-ом је у току нашег испитивања износио 47%, што је резултат сличан другим истраживањима, где је она износила 43% (97), односно 41% (88), што је и у складу са процењеном сензитивношћу EEG-а (90). У нашој студији је око 22% особа имало нормалан EEG, а не-епилептиформне промене на EEG-у су регистроване код 31% особа. Удео нормалних EEG-а је у неким ранијим истраживањима износио 32%-38% (88,97). Према једној студији из Тел Авива која је спроведена код особа убрзо након првог епилептичког напада, у току EEG регистрација су се код 58% особа регистровале неспецифичне промене у виду дифузне (31%) или локализоване споре активности (21%), а по петина је имала епилептиформну односно нормалну EEG активност (111).

Ретроспективна студија на 1000 EEG-а особа са клинички дефинитивном епилепсијом, је показала да је учесталост регистроване абнормалне интерикталне активности у току првог стандардног EEG-а износила 42% (86). Међутим уколико су истраживања вршена на селектованим групама специфичних епилептичких синдрома, овај удео је и већи. Тако је учесталост регистрованих шилјака над темпоралним регионом код особа са епилепсијама темпоралног режња износила 77%, док су све особе са абсансном епилепсијом у току регистрације EEG-а имале типичне пароксизме 3Hz шилјак таласа, односно генерализоване мултипле-шилјак-таласе код особа са ЈМЕ (174,175,176).

Учесталост регистроване епилептиформне интерикталне активности је била највиша у популацији старости 12 до 21 године (око 59%). Она је са порастом година старости постепено опадала, да би код особа изнад 62 године износила око 41%. Преференцијална дистрибуција учесталости регистроване ИИЕА код млађе популације је бележена у и другим студијама. Тако је утврђено да се епилептиформна интериктална активност након првог епилептичког напада, региструје код 59% особа које су млађе од 16 година, односно код 39% особа које су старије од 16 година (97). Једна друга студија је показала да је учесталост регистроване ИИЕА код особа

старостне доби 21-40 година већа (38%), у односу на особе старостне доби изнад 60 година (13%) (111).

Учесталост регистроване интерикталне епилептиформне фокалне и генерализоване активности, као и не-епилептиформних промена на EEG-у је била подједнака, што је слично учесталости регистрација појединих типова интерикталне активности код генерализованих и секундарно генерализованим напада.

5.3.1. Регистровање фокалних EEG епилептиформних промена

Учесталост фокалних епилептиформних промена (шиљци и оштри таласи) код испитаних особа је износила 28%, а само је код једне шестине регистрована епилептиформна активност била нејасно латерализована. Удео регистроване фокалне епилептиформне активности је била виша код особа старостне доби испод 42 године где је износила 40%, а нижа код особа старије старостне групе (≥ 42 године) у којој је износила 31%. Раније истраживање је показало да учесталост регистроване фокалне интерикталне епилептиформне активности код селектованих особа са доказаном фокалном епилепсијом у току стандардног EEG прегледа, износи 44%, а да је она већа након депривације спавања, и износи око 60% (97). Појава фокалних оштрих таласа и шиљака је код трећине наших испитаника без епилептичке лезије, указала на криптогену етиологију напада.

5.3.1.1. Регистровање EEG-епилептиформних промена код темпоралних епилепсија

Код већине пацијената са мезијалном темпоралном епилепсијом је регистрована епилептиформна EEG активност у будном стању. У поређењу са другим студијама учесталост регистроване ИИЕА је била подударна са оним из литературе. У нашој малој секундарно селектованој групи особа са темпоралном епилепсијом, није било могуће утврдити значајну разлику учесталости регистроване интерикталне епилептиформне активности код особа са мезијалном темпоралном епилепсијом у односу на остале епилепсије темпоралног режња, која се повремено у литератури наводи (177).

Најчешће смо епилептиформну интерикталну активност код особа са мезијалном темпоралном епилепсијом, регистровали над предњим темпоралним регионом (62%), што је компарабилно са другим студијама (92). Ређа појава нелатерализоване или регионалне епилептиформне интерикталне активности се код ових особа може приписати густим везама између лимбичких структура и темпоралног неокортекса (178). Иако често описивана у другим студијама, билатерална епилептиформна интериктална активност у нашој подгрупи особа са мезијалном темпоралном епилепсијом, након првог епилептичког напада, није регистрована. Код већине пацијената са хипокампаалном склерозом регистрована су карактеристична фокална пражњења 6-7 Hz, а само код једне особе је регистрована недовољно латерализована активност, која се описује и у другим радовима (179,180).

5.3.1.2. Регистравање EEG-епилептиформних промена код фронталних епилепсија

Учесталост регистроване фокалне интерикталне епилептиформне активности код особа са епилепсијом фронталног режња у односу на ону код особа са мезијалном темпоралном епилепсијом, је ређа (171). Слично претходно изведеним истраживањима, и нашој групи особа са епилепсијом фронталног режња, је код мање од половине регистрована епилептиформна интериктална активност. Међутим, значајна разлика у учесталости регистроване епилептиформне интерикталне активности међу групама особа са неокортикалним епилепсијама фронталног и темпоралног режња, у нашој студији, као и једној претходној, није постојала (177).

Код две родбински повезане особе различитог пола, старостне доби од 12 година, са манифестним бизарним ноћним нападима који су били слични парасомнији, нормалан MRI налаз мозга, као и регистрована фронтална фокална интериктална активност, су указали на постојање вероватне аутозомно доминантне ноћна епилепсије фронталног режња. Дијагноза ове епилепсије је постављена након искључења могућности постојања других епилепсија фронталног режња, према важећим критеријумима (181).

У групи пацијената са првим фокалним нападима независно од локализације епилептичке лезије, ретко је регистрована шира или контралатерална активација и/или генерализација. То је супротан налаз у односу на неурохируршке серије код хроничних

рефракторних екстратемпоралних и темпоралних епилепсија које су резултат постојања проширених епилептички измењених неуронских мрежа (131).

5.3.2. Регистровање регионалне и нелатерализоване интерикталне епилептиформне EEG активности

Нелатерализована или регионална активност се регистровала код четвртине особа са нормалним неурорадиолошким налазом. Она је у нашој групи код особа са симптоматским епилепсијама чешће била повезана са секундарно генерализованим нападима, а ређе са комплексним парцијалним нападима и генерализованим нападима што је слично подацима из литературе (13). У групи пацијената са идиопатским епилепсијама она је била повезана са генерализованим нападима, а само је један пацијент имао секундарно генерализоване нападе. Појава нелатерализоване или регионалне ИИЕА налази своје објашњење у пато-анатомским и патохистолошким променама мозга које су основа “фронталне хипотезе“ (182,183,184).

5.3.3. Регистровање генерализоване епилептиформне EEG активности

Учесталост регистроване генерализоване интерикталне епилептиформне активности у нашој групи особа није била велика. Мањи удео регистрованих генерализованих EEG промена је вероватно последица старостне дистрибуције студијом обухваћених особа, без млађе педијатријске популације особа са епилептичким нападом, у којој је иначе присутан значајан удео идиопатских генерализованих епилепсија (33-45%) (185). Једно раније истраживање је указало на значајну учесталост регистровања генерализоване интерикталне епилептиформне EEG активности (68%) код селектоване групе особа са доказаном генерализованом епилепсијом, која је након депривације спавања достигала 92% (97).

Појава интерикталне генерализоване епилептиформне EEG активности (шиљак-талас комплекси, генерализована пражњења оштрих таласа) је знатно чешћа код млађих особа са епилептичким нападом. Више од половине особа код којих су регистроване генерализоване интерикталне епилептиформне активности су биле оне старостне доби испод 22 године. Према важећим ставовима 3Hz шиљак-таласи имају снажну

корелацију са клиничком епилепсијом генерализованог типа (181,184). На то се односи и резултат наше студије која пацијентима са генерализованим типом првог напада даје 2,4 пута већу шансу појаве епилептиформне активности. Иако појава интерикталних епилептиформних промена на раном EEG-у показује висок степен корелације са развојем епилепсије, њено одсуство, баш као и нормалан неурорадиолошки налаз на СТ-у мозга, није кључно да би се поставила дијагноза епилепсије (88).

Асиметричан налаз нелатерализоване интерикталне епилептиформне активности је регистрован код приближно половине млађих особа са идиопатском генерализованом епилепсијом. Ова асиметрија интерикталног EEG-а није ретка код генерализованих епилепсија ни у другим студијама, а објашњење за њу даје микроструктурална кортикална „фронтална“ хипотеза. Наиме, патолошким студијама код особа са идиопатским генерализованим епилепсијама су идентификоване бројне дисгенетске кортикалне лезије у фронталном режњу, а MRI техника је идентификовала значајно већи волумен кортикалне сиве масе ових особа. Овакве промене су основа, развоја фокалне, само-одржавајуће хиперекситабилности коре са ниским подражајним прагом која води понављаној епилептиформној активности. Контрадикторни су подаци неколико истраживања који ову појаву повезују са развојем рефрактерности (182,183,184).

Генерализована активност у току нашег истраживања није регистрована код особа старијих од 52 године. Ово је слично резултату једне претходне студије код које нису регистроване генерализоване промене након првог епилептичког напада код особа старијих од 60 година. Током истог истраживања учесталост регистроване фокалне епилептиформне интерикталне активности је код особа исте старостне доби (≥ 60 година) износила 13%, на супрот високој учесталости неспецифично измењене интерикталне EEG активности која је била присутна у овој старостној групи (111).

Такође у току целокупног испитивања нити у једне особе није регистрована фотосензитивност без обзира на старост или врсту напада, што није изненађујуће обзиром да њену малу процентуалну заступљеност у општој популацији.

5.3.4. Регистровање не-епилептиформне EEG активности

Епилептиформна абнормалност је најважнија промена на EEG-у која уколико се региструје код особа након прве кризе свести, оставља мало простора за дијагностичку дилему што се не може рећи за појаву не-епилептиформних промена. У пацијената са неспецифичним изменама на EEG-у чешће су се бележиле фокалне него дифузне промене активности. Овакво фокално или регионално успорење EEG активности није специфично за епилепсије. Иако се често везује за фокални епилептични поремећај, ритмична делта активност над темпоралним регионом није у току студије регистрована. У односу на ЕТР где је регистрована ређе, фокална тета активност је код особа са ЕФР регистрована код сваког петог пацијента, а у половини особа је регистрована над средњом линијом. Слична разлика учесталости регистроване фокалне споре тета активности код особа са епилепсијом темпоралног и фронталног режња је утврђена и у једној ранијој студији (19).

Најчешће бележене неспецифичне интерикталне промене на EEG-у су биле фокалног типа. Заступљеност регистроване неспецифичне интерикталне EEG активности је била мања код особа старостне доби испод 22 године. Након ове старостне доби је благо расла, онда стагнирала у средњој старостној доби, да би код особа изнад 62 године учесталост регистроване неспецифично измењене интерикталне активности била учесталија. Процењена учесталост неспецифично измењене интерикталне EEG активности у току једног другог истраживања код особа након првог епилептичког напада, је износила 75% (111). Овако измењена позадинска активност у виду фокалне споре активности или регионалне атенуације је значајно мањег значаја у односу на епилептиформну активност, иако може указивати на постојање структуралне патологије у одраслих и старијих, или дифузну кортикалну дисфункцију у случају симптоматских генерализованих епилепсија (13).

5.3.5. Регистровање EEG активности након депривације спавања

Веза између спавања и епилепсије је описана и пре употребе EEG-а. Депривација спавања повећава екситабилност коре мозга и вероватно узрокује појаву интерикталних епилептиформних абнормалности. Међутим поређење ефикасности DS-

EEG-a у регистровању интерикталне EEG активности је често отежано, због разлике у протоколима и избору пацијената током различитих студија (82).

Само јутарње спавање има комплексне ефекте на процесе регулације и хомеостазе, што уз пораст нестабилности и дубине спавања, као и раст цикличних измена EEG-a у која је израженија у NREM фази спавања, уз појачану синхронизацију EEG-a, води ка активацији интерикталне епилептиформне активности (30). На учесталост и тип регистроване интерикталне епилептиформне активности у току DS-EEG-a могу утицати и старост и пол. При том изгледа да и циклични алтернирајући шаблон игра значајну улогу, те је појава напада више везана за смањење дубине него за сами фазу спавања (31). Преовладава мишљење у литератури, да је сама дужина регистровања DS-EEG-a од мање важности јер се интериктална епилептиформна активност углавном бележи у првом делу спавања. У овој студији прихваћен је протокол јутарњег прегледа DS-EEG-a просечног трајања (82). Обзиром да је у току EEG регистрације, код многих особа сан био плитак, или се радило о лакој дремању, и дневне осцилације пажње које се јављају након депривације спавања, су могле бити узрок активације оштрих таласа и шиљак таласа у току површног спавања као и током прегледа у будности, као што је наведено у ранијим студијама (24).

Често је присутна дилема да ли је већа учесталост регистроване интерикталне епилептиформне активности након депривације спавања уствари ефекат поновног снимања, а не саме депривације спавања. Овај критички став налази своју основу у чињеници да сензитивност EEG-a расте пропорционално броју рутински понављаних прегледа без обзира на методологију регистровања (185). Резултати студија ефикасности DS-EEG-a на учесталост регистровања интерикталне активности, у односу на поновљен стандардни EEG су контрадикторни. Тако је једна од студија у којој је укључена 61 особа са нормалним или неспецифично измењеним стандардним EEG-ом показала високу ефикасност DS-EEG-a у регистровању интерикталне епилептиформне активности. Према овом истраживању, учесталост регистроване интерикталне епилептиформне активности је у току поновљеног стандардног EEG-a порасла на око 13%, а након DS-EEG-a, који је урађен рано у првих месец дана од напада, код особа које нису узимале антиепилептичку терапију, интериктална епилептиформна активност је регистрована код око 46% особа (186).

Већина раније изведених истраживања су показала већу учесталост регистроване интерикталне епилептиформне активности након депривације спавања. Учесталост регистроване епилептиформне активности током стандардног EEG-а се кретала између 12-27%, а поновним снимањем у току спавања, она је повећана на 23-50%, док је код особа са клинички потврђеном епилепсијом ово повећање је износило 50-80% (90,97,109,187). У нашој студији, где након првог напада клиничка дијагноза није увек могла бити постављена, учесталост регистроване интерикталне епилептиформне активности у току стандардног EEG-а је износила 47%, а након DS-EEG је износила око 58%. Пораст епилептиформно измењених EEG налаза се након DS-EEG-а бележио међу особама са свим типовима интерикталне епилептиформне активности.

Пораст учесталости регистроване епилептиформне интерикталне активности након депривације спавања који је у току нашег истраживања износио 20,66% је сличан резултатима претходно наведених студија са сличним методолошким приступом (90,97,109,187).

Показана статистичка значајност, веће учесталости регистровања епилептиформне активности фокалног типа у току стандардног EEG-а код особа женског пола, није поврђена и након депривације спавања, као ни понавњаним EEG регистрацијама, па значај првог добијеног налаза остаје отворен.

Најчешће EEG промене које су регистроване код особа са генерализованим епилепсијама су биле нелатерализоване и/или генерализоване, док су се код осталих типова епилепсија значајно чешће регистровале оне фокалног типа. Овакав налаз говори у прилог важећег става да сан има активирајући ефекат на учесталост шиљак таласа у генерализованим епилепсијама који је најизраженији у току NREM-1 и NREM-2 фази спавања (188).

У разматрању значаја депривације спавања у обсервацији различитих епилептичких синдрома или напада постоје различити ставови. Уколико се врши поређење између фокалних и генерализованих епилепсија чешће регистровање интерикталне епилептиформне активности код идиопатских генерализованих епилепсија у току једне студије (188), није показано и у току других истраживања (82,189,190). Извесна контрадикторност добијених EEG резултата након депривације спавања је вероватно последица различитих приступа класификацији напада.

У овој студији није нађена значајна разлика у учесталости регистроване интерикталне епилептиформне активности након депривације спавања између фокалних неокортикалних епилепсија и генерализованих епилепсија. Међутим, уколико је регистрован DS-EEG разматран у подгрупи генерализованих епилепсија, учесталост епилептиформне интерикталне активности је била већа код идиопатских (21%) у односу на остале генерализоване епилепсије (16%). Неизвесно је да ли би ова разлика досегла статистичку значајност уколико би се применила на широј популацији.

Уколико ефикасност DS-EEG-а посматрамо у групи особа који су након урађеног стандардног EEG-а имали нормалну или неспецифично измењену активност, показали смо да је регистровање интерикталне епилептиформне активности након депривације спавања код особа са мезијалном темпоралном епилепсијом било најучесталије. Учесталост регистроване интерикталне епилептиформне активности је код особа са мезијалном темпоралном епилепсијом била 2,1 до 2,6 пута чешћа у односу на ону регистровану код особа са неокортикалним или генерализованим епилепсијама.

Ово се може довести у везу са налазом једне студије где се депривација спавања показала као значајнији активатор фокалних оштрих таласа код темпоралних епилепсија у односу на хипервентилацију што је објашњено повећаном неуроналном синхронизацијом у оквиру таламокортикалних пројекционих неурона у току non-REM спавања (191). Обзиром на величину наше секундарно селектоване подгрупе особа са мезијалном темпоралном епилепсијом (9 пацијената) код којих је стандардни EEG био нормалан, и високу учесталост регистрације интерикталне епилептиформне активности након депривације спавања (44%), питање је да ли би се оваква учесталост одржала уколико би се анализа применила на широј популацији.

Најучесталије епилептиформне интерикталне промене након изведених DS-EEG-а и стандардног EEG-а су регистроване код особа са мезијалном темпоралном епилепсијом. Ово је подударно са налазом ранијих студија чији су резултати указали на високу учесталост пацијената са регистрованим фокалном интерикталним епилептиформним променама у току стандардног и DS-EEG-а код пацијената са мезијалном темпоралном епилепсијом (79-83).

Учесталост регистроване интрикталне епилептиформне активности код особа са епилепсијом фронталног режња, у виду оштрих таласа и шиљака, након након учињеног стандардног EEG-а и DS-EEG-а, је била мања, у односу на ону регистровану

код особа са мезијалном темпоралном епилепсијом. Након депривације спавања удео епилептиформно измењених EEG налаза код особа са епилепсијом фронталног режња је порастао на половину.

Најчешће регистрована епилептиформна пражњења оштрих таласа у будном стању су бележена код особа са неокортикалном епилепсијом темпоралног режња. Ипак код ових особа регистрација EEG-а након депривације спавања је донела најмањи прираст позитивних-епилептиформно измењених налаза, са тим да разлика у прирасту, у односу на ону показану код особа са епилепсијом фронталног режња, није досегла статистичку значајност. Према резултатима једне студије, која је испитивала ефикасност DS-EEG-а на 210 особа у првих месец дана након епилептичког напада (код којих је стандардни EEG био нормалан или неспецифично измењен), нађено је да учесталост регистроване интерикталне епилептиформне активности износи 40%, и да не постоји статистичка значајност у њеној учесталости између подгрупа са фокалним епилепсијама. Иста студија је показала да постоји учесталије регистровање генерализоване интерикталне епилептиформне активности код генерализованих епилепсија у односу на фокалне. У овој студији је процењена сензитивност DS-EEG-а била знатно виша него код ранијих истраживања, и износила је 91,2% (82).

У нашој студији је учесталост регистроване интерикталне епилептиформне активности била виша код криптогених напада (35%) у односу на друге етиолошке групе, у којима је она била подједнака и кретала се између 18-20%. Ова блага разлика између етиолошких група без обзира на локализацију је бележена и у другим студијама (189,192).

5.3.6. Ефекат понављаних EEG регистрација

Повољан ефекат понављаних снимања на регистрацију ИИЕА је био минималан и односио се на идиопатску групу епилепсија. У осталим етиолошким групама епилепсија ИИЕА није чешће регистрована ни након понављаних EEG прегледа у току једногодишњег праћења. Фактори који утичу на овакав резултат су слични као и у раније објављеним студијама (97,179,188,192,193).

5.3.7. Повезаност неурорадиолошког налаза и EEG-а

Иако је резултат наше студије показао да се код мање од половине особа без присутне епилептичке лезије региструје епилептиформан EEG, а да се код оних са присутном епилептичком лезијом ове промене региструју чешће, униваријантном анализом знатан утицај присуства епилептичке лезије на појаву епилептиформне активности у нашој хетерогеној групи, није статистички доказан.

Учесталија регистрација фокалне интерикталне епилептиформне активности је постојала код особа симптоматске групе, а најчешће је регистрована код особа са васкуларним лезијама, а ређе код особа са неопластичким лезијама, што је у складу са дистрибуцијом овим лезија у испитиваној популацији (50,53). Без статистичке значајности је била већа учесталост епилептиформне нелатерализоване дисфункције код особа са нормалним неурорадиолошким налазом.

Појава фокалних спорих таласа може указати на локално структурално оштећење субкортикалне беле масе или таламуса (мождани инфаркт, неоплазија) или на локални поремећај мождане циркулације или метаболизма (постиктусно стање) (13).

У нашем истраживању су се не-епилептиформне генерализоване EEG промене чешће регистровале код особа са нормалним неурорадиолошким налазом, и најчешће су биле манифестација постојања енцефалопатије, а ређе манифестација постикталног поремећаја. Овакве промене су детектоване у сличном односу и у другим студијама (90,96,165). Уколико су се не-епилептиформне EEG промене регистровале код особа са присутним епилептичким лезијама, те лезије су најчешће биле васкуларне или неопластичке, што је и очекивано у односу на њихову дистрибуцију у популацији (164).

Измене нормалне ритмичности активности уз бележење фокалних не-епилептиформних промена претежно 5-7Hz су бележене код симптоматских и криптогених напада. Регионалне и нелатерализоване краткотрајне измене основне активности су се бележиле код половине особа старостне доби испод 25 година са генерализованим нападима, а ређе (код 1/6) особа старостне доби изнад 50. При томе је њихова појава, манифестација постикталне исцрпљености, или последица структурних промена мозга које нису могле бити регистроване неурорадиолошким обрадом (слично пореклу асиметричне генерализоване активности) (90,96,165). Иако такви напади имају

клиничку презентацију као генерализовани, они су највероватније последица брзе пропагације активности из скривеног фокуса.

Појава асинхроних спорих таласа је понекад регистрована и у здравих одраслих особа без детектабилних других абнормалности на EEG-у, а њихова учесталост је процењена на око 10%. Њихова појава се бележи и након синкопа и често је израз хипоксије мозга, па појава овакве активности не мора увек да буде показатељ постојања možданог обољења (13). Асинхрони спори таласи су на EEG-у регистровани током студије, као релативно чест налаз у оквиру не-епилептиформних интерикталних промена, али су се јављали и уз епилептиформне обрасце интерикталног EEG-а.

Уколико је лезија васкуларног типа најчешће се бележио не-епилептиформан фокалан налаз на EEG, а нешто ређе епилептиформан фокалан EEG налаз, док је у петине пацијената EEG био нормалан. У подгрупи особа са васкуларном лезијом, код великих инфаркта мозга епилептиформна EEG активност није регистрована, док је код кортикалних инфаркта она регистрована повремено. Код особа са лакунарним исхемијама епилептиформне и не-епилептиформне EEG промене регистроване су са подједнаком учесталошћу. Овакав резултат потврђује став да велике лезије оштећењем субкортикалне беле масе и таламуса утичу на знатнију активацију споре неспецифичне активности, у односу на специфичну (13).

Регистрована EEG активност епилептиформног и не-епилептиформног типа након првих посттрауматских напада је била подједнако заступљена у нашој групи испитаника. Овакав резултат може бити последица дуготрајније постикталне измене активности у виду спорих таласа, која се доводи у везу са самом етиологијом трауматске фокусне епилепсије (13,149).

У групи особа са неопластичном фокалном лезијом најчешћи налаз је био неспецифично измењен EEG претежно фокалног типа, што би могло бити, обзиром на висок степен рекурентности напада код ових пацијената – неочекивано (153). Ипак веза између фокусне неправилне делта активности и фокусне најчешће неопластичке лезије великомождане хемисфере је одавно позната, па овакав налаз у том смислу има објашњење (13). Оваква активност је и у наших пацијената увек бележена и перифокусно, око подручја манифестоване епилептиформне активности, уколико је она регистрована у особа са неоплазијом мозга. У групи особа са туморском лезијом није додатно регистрована епилептиформна интериктална активност након депривације

спавања, односно удео епилептиформно измењених EEG налаза је био на почетку и концем студије, непромењен. Узрок томе лежи у природи саме туморске лезије са малим уделом очуваних неурона, васкуларним и токсичким изменама перитуморског ткива, као локализацији тумора код одраслих најчешће у фронталном режњу односно у предњој можданој јами (55% болесника) (13,153,167).

У малој подгрупи особа са кортикалним малформацијама и хипокампаљном склерозом регистровани смо висок удео, претежно фокалне епилептиформне EEG абнормалности. Слично нашој обсервацији, код знатног броја особа са сложеним фокалним нападима порекла темпоралних режњева иктална EEG активност је веома често регистрована (90-95%) (176,194). Анализом добијених резултата смо закључили, да је учесталост регистроване епилептиформне интерикталне активности висока, код особа са хипокампаљном склерозом у току стандардног прегледа и EEG-а учињеног након депривације спавања, и да износи око 80%. Ова учесталост регистроване интерикталне епилептиформне активности је знатно је већа код особа са присутном хипокампаљном склерозом у односу на учесталост регистроване епилептиформне активности код особа са екстратемпоралном фокусном епилепсијом.

Епилепсије фронталног режња су важне због често високе фреквенције напада и склоности секундарној генерализацији све до појаве епилептичког статуса. У нашој групи пацијената, учесталост појаве епилептичког статуса код епилепсија фронталног режња у односу на неокортикалну епилепсију темпоралног режња, је подједнака, али је заступљеност секундарно генерализованих напада била знатно чешћа код епилепсија фронталног режња (60,46%) у односу на епилепсију порекла темпоралног режња (45%). Ова повезаност локализације фокуса и склоности секундарној генерализацији је показана и ранијим истраживањима, а последица је анатомско-функционалне сложености фронталног режња, и његових значајних веза са осталим регионима (159). Код лезија фронталног режња, у мање од половине особа је иницијално регистрована епилептиформна активност. Након понављаних прегледа, EEG је бележио епилептиформне промене у нешто више од половине пацијената (54%).

5.3.8. Анализа спољних фактора који утичу на биоелектричну активност мозга

Ефикасност прегледа зависи од периода када се он врши, превенствено због постојања резидуалне пост-икталне активације која се може регистровати 2-3 дана након напада (97,189). Стандардни EEG је у великој већини амбулатно праћених пацијената рађен у првих месец дана након првог епилептичког напада, па предност раног EEG прегледа није искоришћена. У овој студији регистрације EEG-а након депривације спавања су изведене током 1-3 месеца након првог епилептичког напада. При том смо коначну дијагнозу епилепсије, која је могућа након поновљеног напада, током периода праћења могли поставити само код особа са рекурентним нападима. Циљ студије је према томе био анализа EEG-а код пацијената који се први пут презентују са кризом свести, а не код особа са доказаном епилепсијом.

Због процењеног високог ризика од рекурентних напада, је у нашој студији половини особа уведена медикаментозна антиепилептична терапија. Слична ситуација је и у многим другим студијама (192,193), али постоје и изузеци (189,194). Овај аспект није занемарљив обзиром да одговарајући антиепилептици смањују учесталост регистроване епилептиформне интерикталне активности код идиопатских генерализованих епилепсија, а неки од њих и код фокалних епилепсија (195,196,197). Утицај антиепилептичке терапије се манифестује како смањењем интерикталне активности у току DS-EEG-а, али и променом архитектонике спавања и повећаном активацијом спороталасног спавања (197).

Ефикасност појединих протокола EEG-а након депривације спавања на појаву епилептиформне активности, је различит. Једна студија је покушала да процени ефикасност стандардног EEG протокола (приликом ког је пацијент разбуђен ујутру у 02 сата, а регистрација је учињена током у 2,5 сата). Закључено је да је ефикасност овог протокола већа него након поновљеног стандардног EEG-а у пацијената са симптоматском и криптогеном фокалном епилепсијом. Већа учесталост интерикталне активности је приписана ефекту спавања, јер је већина интерикталних пражњења бележена у сну током NREM2 (29).

Иако повремено регистрована, неспецифична интериктална активност није достигла статистичку значајност током прегледа након депривације спавања. Раније истраживања су указала да се у току спороталасног спавања региструје неколико осцилација различитих фреквенција опсега 0,5-4Hz. Осцилације мање од 1Hz су кортикално генерисане, док су оне 1-4Hz таламичног или кортикалног порекла. Спору делта активност може генерисати и патолошко možдано ткиво. Перзистирајућа делта активност околу патолошки измењеног možданог ткива, је вероватна последица деаферентације. Функционална кортикална деаферентација која настаје у току спавања, као и хируршка или патолошка деаферентација могу имати сличан ефекат на кортикалну активност подстичући јављање спорих осцилација (мање од 4Hz) (198).

У покушају да идентификујемо предикторе појаве интерикталне епилептиформне активности, дошли смо до резулата да старост у време првог напада и тип првог напада појединачно дају статистички значајан допринос појави интерикталне активности, односно да су особе нормалним EEG-ом значајно старије од оних са епилептиформним генерализованим или нелатерализованим налазом, а да су особе са специфичним фокалним налазом значајно млађе од оних са дифузним неспецифичним EEG налазом.

Већа учесталост регистроване генерализоване епилептиформне активности код млађих особа је рефлексија високе преваленце овог типа епилептиформног шаблона у овој старостној доби, иако се идиопатске генерализоване епилепсије могу јавити и у каснијој старостној доби (94). И у нашој студији просечна старостна доб особа са епилептиформним променама на EEG-у је била статистички значајно мања (просек 33,9 година) у односу на групу особа са не-епилептиформним променама на EEG-у (49,35 година). Ово је у складу са раније изреченим ставом да је каснији почетак епилепсије једини независан предиктор одсуства интерикталних епилептиформних абнормалности у току дуготрајног видео- EEG мониторинга (199).

Одсуство епилептогене лезије се у нашој студији није показало као независан предиктор појаве епилептиформне активности. Особе без епилептогене лезије су у нашој анализи након понављаних снимања већином имали епилептиформно измењен EEG, док се код трећине испитаника ни након понављаних EEG прегледа није регистровала епилептиформна активност. Знатно чешће одсуство епилептиформне активности је регистровано у једној студији која је анализирала промене у понашању код особа са фокалном епилепсијом (121). Током студије која је истраживала клиничке

особине болесника, који немају интерикталну епилептиформну абнормалност у условима дуготрајног видео-EEG мониторинга учесталост овакве појаве је била 19%, док је у неким другим она била мања и износила је 4,4% (199,200). У тражењу узрока одсуства епилептиформне активности и након понављаних прегледа или дуготрајног видео-EEG мониторинга разматрана је и мала покривеност поглавине електродама, скривеност велике површине мозга у сулкусима или интерхемисферично, затим одсуство пропагације епилептиформних пражњења из дубоких структура, као што су хипокампус и амигдала ка површним неокортикалним темпоралним структурама, затим неопходност синхронизације велике површине кортекса (10-15 cm²), као и атенуација EEG сигнала регистрованог на поглавини.

У популацији ≤ 25 година у којој су идиопатски напади заступљени у скоро половини случајева, специфична активност је регистрована у 59% пацијената, а нелатерализована (и/или регионална) или генерализована активност се бележила у 84% епилептиформно измењених EEG-а. Раније студије су показале да се у око 30-60% пацијената са идиопатском генерализованом епилепсијом бележи регионална интериктална активност. Појава епилептиформне интерикталне активности на EEG-у је током наше студије, додатно повећана, што је слично ранијем истраживању (202). У овој старостној групи, је код свих особа са симптоматском епилепсијом, која је чинила приближно трећину групе, регистрована епилептиформна активност претежно фокалног типа. Према подацима из литературе, фокалне епилептиформне промене су чешће регистроване код особа млађе старостне доби у односу на старије, а појава фокалних оштрих таласа над центротемпоралним или окципиталним регионом показује умерену асоцијацију са клинички активном епилепсијом (199). Код три особе са позитивним подацима о наслеђу епилепсије у породици, нормалним налазом на MRI, фокални оштри таласи над фронталним и предње темпоралним регионима су указали на постојање фамилијарне жаришне епилепсије.

Код особа старостне доби $26 \leq 50$ година не-епилептиформан EEG је чинио четвртину регистрација у групи симптоматских напада. У овој старостној групи криптогени напади су били ређи од симптоматских, али се код њих чешће бележила фокална епилептиформна активност (83,33%). Овај помак ка већем уделу симптоматских епилептиформних напада и мања учесталост регистроване епилептиформне EEG активности који прати пораст старостне доби је препознат и пре (13,30). И ми смо показали да је учесталост регистроване не-епилептиформне EEG активности у групи

особа са симптоматским нападима старостне доби изнад 50 година, износила више од 50%. Највећа учесталост регистроване интерикталне епилептиформне активности код особа ове старостне доби је постојала код појаве криптогених напада.

Већина пацијената из етиолошке групе провоцираних напада припадају групи средње старостне доби. Регистравање епилептиформне EEG активности код половине пацијената са провоцираним нападима се може објаснити сингергистичким дејством преципитанта и предиспозиције поједине особе да развије епилепсију, која до тад није имала манифестну болест (55,57,58,146).

5.4. Рекурентност испољавања напада

Епилепсија је последица „присутне предиспозиције мозга да генерише епилептичке нападе“ (12) и оперативно је дефинишу „два или више непровоцирана напада“ (1). Због тога је важна процена ризика од рекурентности након првог епилептичког напада.

Процењена рекурентност напада након првог непровоцираног напада је 27%-84%, (202,203). Особе са првим непровоцираним нападом имају знатно виши ризик од појаве рекурентних напада, у односу на особе са акутним симптоматским нападом (45).

5.4.1. Рекурентност испољавања напада у зависности од налаза на EEG-у

Процењено је да ће 10% популације имати искуство једног или више напада, а мањи број ће развити епилепсију. Иако примарни циљ ове студије није била процена ефекта клиничких варијабли на рекурентност напада у току студије је размотрен и овај аспект првог епилептичког напада.

Удео рекурентних напада након првог претпостављеног епилептичког напада код одраслих са епилептиформним изменама на EEG-у је 49,5%, у поређењу са 27,5% у особа код којих је EEG потпуно нормалан (138). Предиктивни значај EEG-а и СТ-а за развој епилепсије је показан у једној Шпанској студији изведеној у условима ургентног центра. Резултати студије су показали да уколико се на основу EEG-а и СТ мозга (урађени током 48 сати од напада) постави дијагноза епилепсије, током даљег праћења, она ће бити одбачена само у 3,9% случајева. Међутим ако је постављена дијагноза не-

епилептичког напада односно изолованог напада, код 29,4% односно 46,4% особа, дијагноза епилепсије бити накнадно постављена. Према овој студији, епилептиформна активност је предиктор поновне појаве напада без обзира да ли је он урађен раније или касније (88).

Заступљеност рекурентних напада код особа са регистрованим епилептиформним променама на EEG-у је у нашој групи била виша. Према нашим налазима, рекурентност је била виша у групи пацијената са фокалним епилептиформним променама, у односу на особе са епилептиформним нелатерализованим, и генерализованим променама. Ово је компарабилно са налазима ранијих студија по којима је рекурентност напада виша код присутних симптоматских епилепсија код којих је EEG најчешће фокалан, односно код напада са секундарном генерализацијом (39,98).

Неколико истраживања је указало на ефекат симптоматског фактора, абнормалног EEG-а посебно оног са епилептиформним карактеристикама, појаве епилепсије у породици, фокалног почетка са секундарном генерализацијом, и појаве напада у току спавања на рекурентност. Ова процена зависи од многих фактора (204,205,206) као што су време када се региструје EEG и примена антиепилептичне терапије у време спровођења испитивања након првог напада. Према једној студији (First seizure trial group), рекурентност је, код пацијената којима је уведена антиепилептична терапија, износила 24%, док је у групи без антиепилептичне терапије она била виша и износила је 42%. Иста студија је показала да је рекурентност напада, без обзира на третман, била највиша (56%) у току 6 месеци од првог напада (205).

Удео пацијената коме је током наше студије уведена терапија након првог напада је могао утицати на превенцију рекурентности напада. Једно истраживање је показало да је код особа код којих након првог напада није уведена антиепилептична терапија, кумулативна вероватноћа појаве напада износила 62% на крају прве године, а 69% на крају друге године (197). Иако не постоји опште прихваћено мишљење да ли лечење треба предузети одмах након првог клоничко тоничког напада, мултицентричном рандомизираним студијом је показано да рано лечење епилепсије смањује рекурентност напада у току 2-3 године након првог напада (136,137).

5.4.2. Рекурентност испољавања напада у зависности од других фактора

Раније анализе су указале на виши ризик од рекурентности код присутних фокалних лезија у предњим регионима мозга (159,206). Слично томе, показали смо да постоји статистички значајан утицај на рекурентност симптоматских напада код особа са лезијом у фронталном и темпоралном режњу у односу на особе без присутне лезије. Уколико особа има епилептичку лезију у фронталном или темпоралном региону ризик од рекурентних напада је 2,5 пута виши у односу на особу без присутне лезије. Наш резултат се односи само на први епилептички напад који је последица постојања претходне, а не акутне лезије мозга смештене у наведеним регионима и у складу је са актуелним ставом да не постоји предуслов да се први симптоматски напад укључи у дијагнозу епилепсије, чак и кад је настао као последица статичне лезије (45).

Показали смо да је статистички је значајан допринос фактора старостне доби у време појаве првог напада, манифестован највишом рекурентности, код појаве првог напада у другој деценији живота. У нашој групи испитаника није доказана значајност присуства патолошког неуролошког налаза на појаву рекурентних напада. Број напада без обзира на тип на почетку, постојање неуролошког поремећаја, као и абнормалног EEG-а, су према једном британском истраживању, били значајни фактори рекурентности напада (137). Неколико истраживања је показало да је вероватноћа достигнуте ремисије епилепсије већа код особа са генерализованим типом напада у односу на особе са комплекс парцијалним нападима (207,208), док су закључци истраживања предиктивног значаја EEG промена у виду успорења основне активности и појаве фокалних шилјака, на исход епилепсије, контрадикторни (209,210,211,212).

Сумарна анализа више студија која је стратификовала факторе који могу повећати ризик од рекурентности, сврстала је претходно настали симптоматски узрок и абнормалан EEG у групу са највећим утицајем (213).

5.5. Презентација прве кризе свести у односу на регистровану биоелектричну активност

Клиничке манифестације током првог напада у великој већини случајева нису довољне да се постави и синдромска дијагноза епилепсије. Неколико истраживања, која су анализирале ову могућност код новонастале епилепсије свих старостних група, су указале да она није велика и да износи 10-28% (105,152,214). И мада неки аутори сматрају да су нова номенклатура и дефиниције епилепсија олакшали могућност успостављања клиничке дијагнозе на основу презентације првог напада, други сматрају да она није битно побољшала (1,12,55,60). И у нашој студији код извесног броја пацијената због недовољних или непоузданих података није било могуће претпоставити о ком се типу првог напада ради. У овој групи особа са клинички неklasификованим нападима код половине особа фокалне епилептиформне промене на регистрованом EEG-у су указале на електроклиничку дијагнозу. Након свеобухватног сагледавања клиничке презентације напада, EEG-а и неурорадиолошког налаза удео неklasификованих напада може бити смањен на 2-11%, а код нас на овај начин износио 3,4% (28,29,152).

Са друге стране, заступљеност појединих типова напада у различитим студијама није иста, па је на пример инциденција жаришних напада износила од 20% у студији која је рађена у Етиопији, до 57% рађеној у Минесоти, док је заступљеност генерализованих напада била 38% до 69% (28,29,105,152). Свакако да слична заступљеност појединих типова напада која је бележена и у нашој испитиваној групи није могла бити гарант постављања тачне дијагнозе типа епилепсије или епилептичког синдрома без комплетног сагледавања свих клиничких и дијагностичких аспеката напада. Већ због самог критеријума укључења пацијената где је услов било присуство поремећаја свести, за очекивање је била већа учесталост жаришних напада који се секундарно генерализују.

Помоћ у процесу постављања дијагнозе епилепсије може пружити присуство интерикталне епилептиформне активности на EEG-у, али одсуство ове активности не искључује епилептичку природу напада. У једној неурофизиолошкој студији

епилепсије из Мелбурна код особа свих старостних доби, епилептиформе абнормалности су након првог EEG-а регистроване код 39% испитиваних особа старостне доби изнад 16 година, а просечно без обзира на старостну доб код 47% особа (97). Сличан резултат је регистрован и код нас, док је учесталост особа код којих није регистрована EEG абнорманост ни након понављаних прегледана крају студије износила мање од 1/10.

5.5.1. Регистрована биоелектрична активност код фокалних напада

Појава жаришних напада није увек повезана са јасним фокалним променама на EEG-у, што зависи од врсте и проширености неуронских епилептичких мрежа и праваца пропагације епилептиформне активности али и времена када је EEG урађен у односу на сам напад (109). Највећу учесталост код особа са клинички презенованих жаришних напада без секундарне генерализације, у току EEG регистрације је имала фокална интериктална епилептиформна активност (2/3 особа), док је учесталост регистроване нелатерализоване епилептиформне активности, у овој групи, била мања. Код особа са фокалним нападима који се секундарно генерализују, најчешће регистроване епилептиформне промене су биле фокалног типа (71%), ређе нелатерализоване (26%). Учесталост регистрованог епилептиформног налаза након депривације спавања је порастао на 68%, при чему је удео фокалног и нелатерализованог односно регионално измењеног EEG-а остао подједнак. Код једне особе се у току регистрације након депривације спавања иктално бележила секундарна билатерална синхрона активност.

Регистровање интерикталне епилептиформне нелатерализоване или регионалне активности код особа са фокалним почетком напада је последица ширења њене пропагације путем неуронских мрежа кортикално или ка средишним структурама као што је показано карактеристичним образцем на SPECT-у, хипо и хиперперфузијом захваћених зона, док интерикусни PET најчешће региструје проширену зону хипометаболизма која обухвата и истострани таламус и базалане ганглије (13).

У случају клиничких фокалних напада без обзира на локализацију лезије, пропагацију или генерализацију, епилептиформне промене су након првог EEG-а регистроване у више од половине особа, а њихов удео је повећан након депривације спавања и понављаних регистрација (>2/3). Удео фокалних епилептиформних налаза био чешћи у код особа са секундарно генерализованим епилепсијама. У овој групи пацијената се након понављаних EEG прегледа нису регистровале измене активности код малог броја

особа (6%). Након понављаних EEG регистрација код особа са епилепсијом фронталног режња учесталост регистрованог нормалног налаза је била мала. Код свих особа епилепсијама темпоралног, паријеталног и окципиталног режња су се регистровале промене EEG активности било да су епилептиформног или не-епилептиформног типа, при чему је највиши удео позитивних епилептиформних налаза био код епилепсије темпоралног режња што је резултат сличан неким ранијим истраживањима фокалних епилепсија и студија сензитивности EEG-а (13,159,177,179).

5.5.2. Регистрована биоелектрична активност код генерализованих напада

Код особа са првим генерализованим нападом стандардним EEG-ом је најчешће регистрована нормална активност (31%), ређе нелатерализована или генерализована епилептиформна активност, док се код 11% особа бележила фокална епилептиформна активност, указујући на фокално порекло напада без обзира на клиничку презентацију генерализованих напада. Код особа са идиопатским генерализованим нападима, учесталије регистровање тета активности над задњим деловима коре мозга може бити део ендофенотипа за ЈМЕ, док спора активност регистрована над фронтно-темпоралним зонама може бити део ендофенотипа абсансних епилепсија. Неспецифичне промене на EEG-у у пацијената са генерализованим нападима су регистроване код трећине испитаних особа, односно, оне су чиниле 40% патолошки измењених EEG регистрација. Након понављаних EEG прегледа се у мање од петине особа (15%) са генерализованим нападима није регистровала електроцеребрална дисфункција. Након депривације спавања учесталост регистроване нелатерализоване и генерализоване активности код ових особа је повећана, али је била ређа у односу на неке друге студије где је износила око 68% (109), а након понављаних прегледа и до 92% (97). Уколико се радило о идиопатској генерализованој епилепсији у више од трећине особа EEG није бележио промене, што је чешће у односу на свеукупне генерализоване нападе. Код истог броја особа су се бележиле епилептиформне промене у виду 3 Hz шиљак-талас комплекса и полишиљак-спорих таласа.

5.6. Мултифакторска анализа фактора који утичу на интерикталну EEG активност и рекурентност напада

Регистрација интерикталне EEG активности, може дати значајан допринос процени ризика од појаве новог напада након првог непровоцираног напада, и доношењу одлуке о почетку лечења. Различитост биоелектричних и клиничких манифестација епилепсије су последица активности неуронских мрежа у разним можданим структурама односно регионима, а допунски утицај на њихову активност имају и неки други унутрашњи али и спољни фактори. Са тим је у вези и преференцијална дистрибуција типова напада код појединих етиолошких група, и карактеристике регистроване биоелектричне активности мождане коре код особа различите старостне доби (111,191,216,217). Неколико истраживања је показало да се епилептиформне промене након првог напада региструју чешће код млађих особа у односу на оне старије старостне доби (111,191,220). Слични овим истраживањима, су били и наши резултати, који су показали да појави интерикталне епилептиформне активности значајан допринос даје старост особа у време првог напада али и тип првог напада. Веза EEG-а и типа напада је јасно показана код појединих епилептичких синдрома (абсансна епилепсија, роландичка епилепсија), код којих је скоро увек регистрован абнормалан EEG, а понављане регистрације су ретко потребне. Обрнута је ситуација код мезиофронталне епилепсије где су EEG налази најчешће нормални, упркос понављаним регистрацијама што је потврђено и нашим резултатима (191).

Већина истраживања на особама након првог непровоцираног напада, су показала већу заступљеност идиопатске или криптогене етиологије напада, као и знатну преминацију генерализованих и секундарно генерализованих напада, док је заступљеност жаришно и генерализовано измењене епилептиформне активности уз интеробсервационе варијације, била подједнака. Као и у нашој студији, епилептиформна EEG активност је била чешће регистрована код млађих пацијената са идиопатским нападима, у поређењу са старијим особама са симптоматским нападима. У току једне студије студије је закључено да се код старијих на EEG-у, чешће бележе абнормалности непосредно након напада, а да EEG вероватно ефикасије указује на епилептичку природу напада код млађих, и оних са нападима непознатог порекла (111).

Наше истраживање је показало да пацијенти са генерализованим типом првог напада имају већу шансу за појаву епилептиформне активности. То је у супротности са једним

истраживањем када је показано да тип напада не утиче битно на појаву или одсуство епилептиформне активности на EEG-у, иако је у групи особа са ЕТР постојао знатно већи удео позитивних налаза, односно, само код 2% ових особа није регистрована епилептиформна активност. Ова анализа је апострофирала фреквенцију напада и време када је регистрован EEG, као главне предикторе појаве епилептиформне активности (86). Такође смо показали да се у испитаној групи особа, са једном годином пораста старостне доби у време првог напада, вероватноћа појаве ИИЕА смањује 0,962 пута.

Сличне резултате је имала анализа 1824 регистрованих EEG-а са дијагнозом вероватне епилепсије, где је након првог EEG прегледа је регистровано 55% епилептиформно измењених налаза, док је тај удео порастао на 92% након понављаних EEG прегледа. При том је епилептиформан налаз најчешће регистрован у првој декади, а након 40-те године старостне доби, најчешће је бележен не-епилептиформан налаз. Етиолошки фактори, према резултатима ове студије, нису важни предиктори појаве епилептиформне активности на EEG-у (220).

Нашим истраживањем је показано да је рекурентност напада виша код млађих особа, код особа са епилептиформним изменама на EEG-у, а да је статистичка значајност достигнута код фокалног типа напада и присуства лезија у фронталном и темпоралном режњу. Супротно томе, рекурентност је мања код старијих особа, код генерализованог типа напада и/или код лезија смештених ван фронталног и темпоралног режња. Значај везе локализације регистроване епилептиформне интерикталне активности и развоја епилепсије је препозната и раније. Тако је прихваћен став да ће се епилепсија јавити код око половине особа са регистрованим централним-средње-темпоралним шиљцима или са регистрованим окципиталним шиљцима. Чешћа је појава напада (90%) код особа са регистрованим поредње темпоралним шиљцима на EEG-у (191).

Према једној анализи варијабли које утичу на појаву рекурентности напада, само је појава напада у периоду после поноћи до 8.59 h, имала значајан предиктивни значај у односу на рекурентност напада (217). Ипак показано је да је појава ране епилептиформне активности код особа са церебралном аноксијом повезана са вишом инциденцијом конвулзивног напада и лошијег функционалног исхода у току 6-то месечног праћења (218). Једна друга студија је указала да постоји већа рекурентност код млађих особа и претходне појаве напада без обзира на тип, укључујући и фебрилне нападе (219). Значај појаве епилептиформних интерикталних EEG промена у предикцији рекурентности напада је контрадикторан (140,219,220) па неки аутори негирају потребу EEG регистрације након првог напада у одраслих (219).

6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу добијених резултата могу се извести следећи закључци:

1. ПОЈАВА ПРВОГ ЕПИЛЕПТИЧНОГ НАПАДА У ОДНОСУ НА ПОЛ И СТАРОСТ:

- Просечна старост болесника са првом кризом свести је била 41,71 годину, без значајне разлике у полној дистрибуцији.

- Почетак идиопатских епилепсија је чешће везан за млађи узраст у односу на почетак криптогених и симптоматских епилепсија, а особе које су оболеле од криптогене епилепсије су просечно знатно млађе у односу на особе оболеле од симптоматске епилепсије, док учесталост етиолошког типа напада не зависи од пола.

- Генерализовани тип напада и жаришни напади са поремећајем свести се чешће јављају у популацији која је млађа од 40 година, док се секундарно генерализовани напади, епилептички статус и неklasификовани напади чешће јављају у особа старијих од 40 година.

- Особе чији је стандардни EEG или DS-EEG-а налаз нормалан или су присутна неспецифична успорења активности су статистички значајно старије од особа са генерализованим и нелатерализованим епилептиформним променама на EEG-у. Појава епилептиформне активности у току EEG-а не зависи од пола.

2. ПОЈАВА ПРВОГ ЕПИЛЕПТИЧНОГ НАПАДА У ОДНОСУ НА ТИП И ЕТИОЛОГИЈУ НАПАДА

-Генерализовани напади су најчешћи (40%). Трећину напада чине секундарно генерализовани напади, док фокални напади са поремећајем свести чине око петину особа са првом кризом свести. Најређе су заступљени епилептички статус (4%) и неklasификовани напади (4%).

-Епилепсије темпоралног режња са или без секундарне генерализације су најчешће (28%), док су епилепсије фронталног режња нешто ређе (20%), а најређе су епилепсије паријеталног (4%) и окципиталног режња (3%).

-Епилептички статус је најчешће генерализован (70%), а ређе фокалног типа (30%).

-Мање од половине првих епилептичких напада су симптоматски (49%). Криптогени напади чине око четвртину напада (24%), идиопатски су ређи (21%), а провоцирани напади су најређи (5%).

-Генерализовани напади су најчешћа манифестација симптоматских (секундарно генерализовани 39%, примарно генерализовани 27%), као и идиопатских и провоцираних епилепсија (примарно генерализовани напади чине 90% односно 83%).

-Напади криптогене етиологије су клинички најчешће презентовани жаришним типом (без и са секундарном генерализацијом) (72%), док су ређе презентовани у виду генерализованих напада (15%), и епилептичког статуса (7%).

3. ПОЈАВА ПРВОГ ЕПИЛЕПТИЧНОГ НАПАДА У ОДНОСУ НА ВРСТУ И ЛОКАЛИЗАЦИЈУ ЕПИЛЕПТИЧКЕ ЛЕЗИЈЕ:

- Код више од половине пацијената (51%) неурорадиолошки налаз је нормалан или се не може повезати са епилептичним нападом (случајан налаз).

-Најчешће присутне епилептичке лезије су васкуларне (20%), неопластичке (9%) и посттрауматске (4%), док су ређе малформације кортикалног развоја (3%), атрофије (3%), инфламаторне и аутоимуне (3%) и хипокампусна склероза (2%). И васкуларне и неопластичке епилептичне лезије мозга се чешће јављају у старијој популацији без обзира на пол.

-Уколико је појединачна, епилептичка лезија је најчешће локализована у фронталном режњу (16%), затим у темпоралном режњу (14%), док је ретко заступљена у паријеталном (2%), и окципиталном режњу (1%).

-Најчешће епилептичке лезије у темпоралном режњу су васкуларне (21%), малформације кортикалног развоја (18%), хипокампусна склероза (15%) док су ређи тумори (9%).

-Инфаркти мозга (39%), менингеоми (17%) и глиоми (14%), као и трауматске лезије (11%) су најчешће епилептичке лезије фронталног режња.

-У групи пацијената са васкуларном и туморском лезијом најчешће су презентовани секундарно генерализовани напади, док је присуство кортикалних малформација и хипокампусне склерозе најчешће (3/4) удружено са фокалним нападима са поремећајем свести.

-Уколико је неурорадиолошки налаз био уредан статистички је већа заступљеност генерализованих напада.

4. СУМАРНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ МОЖДАНЕ БИОЕЛЕКТРИЧНЕ ИНТЕРИКТАЛНЕ АКТИВНОСТИ КОД ОСОБА СА ПРВИМ НЕПРОВОЦИРАНИМ НАПАДОМ:

-Након првог EEG прегледа епилептиформна интериктална активност се бележи код мање од половине пацијената (47%), нешто ређе се региструје неспецифично успорење EEG активности (31%), а код петине пацијената се региструје нормалан EEG налаз.

-Код ових особа фокална епилептиформна активност у виду оштрих таласа и шиљака је заступљенија (28%) од генерализованих SW или мутиплих шиљак- таласа (16%).

-Неспецифична фокална успорења се бележе чешће у односу на дифузна успорења EEG активности.

-Након понављаних регистрација EEG-а и DS-EEG-а у току годину дана, код већине пацијената се региструје епилептиформна активност (60%), код мање од трећине пацијената региструју се неспецифична успорења активности, док је код сваког десетог пацијента на крају периода праћења EEG све време нормалан.

-Најчешће регистрована интериктална епилептиформна активност је фокалног типа (37%), ређе нелатерализована (18%), а најређе генерализована (4%).

-Са једном годином пораста старости у време првог напада вероватноћа појаве интерикталне епилептиформне активности се смањује 0,962 пута.

-Особе са генерализованим типом првог напада имају 2,4 пута већу шансу појаве епилептиформне активности на EEG-у.

4.а. ЕФЕКАТ DS-EEG-А:

-Код петине особа са нормалним или неепилептиформним изменама на стандардном EEG-у, се региструје епилептиформна активност након DS-EEG-а.

-Укупан удео епилептиформних налаза на EEG-у након DS-EEG-а се повећава за 12%.

- Не постоји значајна разлика у активацији епилептиформних промена након DS-EEG код особа са фокалним и оних са генерализованим епилепсијама.

- Интерикталне епилептиформне промене се чешће активирају код идиопатских генерализованих епилепсија (21%) у односу на остале генерализоване епилепсије (16%).

-У подгрупи особа са МТЕ ефикасност активације ИИЕА након DS-EEG-а је више од 2 пута већа у односу на неокортикалне фокалне епилепсије и генерализоване епилепсије.

-Интерикталне епилептиформне промене се чешће региструју код криптогених напада (35%), у односу на друге етиолошке групе (18-20%).

4.b. ЕФЕКАТ ПОНАВЉАНИХ РЕГИСТРАЦИЈА: Позитиван ефекат понављаних регистрација стандардног EEG-а током годину дана је у незнатан и то код идиопатских епилепсија.

5. EEG (КОРЕЛАЦИЈА СА КЛИНИЧКИМ ВАРИЈАБЛАМА):

5.a. EEG–НЕУРОРАДИОЛОШКИ НАЛАЗ:

-Особе са нормалним налазом EEG-а чешће имају нормалан неурорадиолошки налаз (55%), а четвртина особа са нормалним неурорадиолошким налазом има нормалан EEG.

-Најчешће регистрована EEG активност код особа са нормалним неурорадиолошким налазом је епилептиформна (48%), а ређе нормална (26%) и спора (25%).

-Код особа са васкуларним лезијама се чешће региструје фокална спора активност, а код туморских лезија дифузна успорења. Код васкуларних лезија најчешћи је епилептиформно фокално измењен EEG, а код тумора неепилептиформан дифузан.

-Сви пацијенти са малформацијама кортикалног развоја и хипокампаалном склерозом имају епилептиформно измењен EEG.

5.b. EEG-МЕСТО ЛЕЗИЈЕ:

-Над лезијом темпоралног региона након понављаних регистрација, епилептиформне промене се бележе најчешће (63%), а код више од половине особа се региструју ако је лезија у фронталном режњу (54%), док је тип регистроване активности код осталих локализација и у случају захваћености више режњева- подједнако заступљен.

5.c. EEG-ТИП НАПАДА:

-Код генерализованих напада се у више од половине особа региструје епилептиформна интериктална активност (51%) која је најчешће нелатерализована, док се у групи особа са фокалним нападима са или без секундарне генерализације најчешће региструје фокална епилептиформна активност (49% и 60%).

6. РЕКУРЕНТНОСТ НАПАДА:

-Већа рекурентност напада је у групи особа са епилептиформно измењеним EEG-ом, и виша је у подгрупи са фокалним него са генерализованим или нелатерализованим EEG променама.

-Ризик од рекурентних напада је 2,5 пута виши код лезија у фронталном и темпоралном режњу у односу на несимптоматску групу, односно 2 пута је виши уколико су напади фокалног типа у односу на генерализован тип напада.

-Рекурентност напада је највиша код особа у другој деценији живота, а најнижа код особа у четвртој деценији.

7. Прилози

Прилог 1. Скала процене степена поремећаја свести у току напада (CSS)

Критеријум	Коришћење критеријума
1. Не реагује на наредбе (0 или 1).	Пацијент не извршава једноставне вербалне команде „тапши рукама“, „затвори очи“,
2. Без визуелне пажње (0 или 1).	Пацијент не реагује адекватно на спољни визуелни стимулус (на пример не реагује на испитивача)
3. Без интеракције са испитивачем (0 или 1).	Пацијент не даје знаке да реагује на испитивача/ван визуелне стимулације)
4. Несвестан напада (0 или 1).	Пацијент не даје податак да је у току напад (на пример не зове испитивача да га обавести да је напад у току)
5. Неадекватно понашање (0 или 1).	Пацијентово понашање је аутоматско, или дезинхибовано или нереактивно.
6. Постиктална амнзија (0 или 1).	Пацијент се не сећа напада.
7. Амнезија за догађаје у току напада (0 или 1).	Пацијент се не сећа догађаја у току напада.
8. Глобална процена испитивача о промени стања свести у току напада (0, 1 или 2).	<ul style="list-style-type: none">• 0. Без промене• 1. Блага промена• 2. Комплетно измењена свест.

Према :M. Arthuis et al. *Brain*. Volume 132, Issue 8 Pp. 2091 – 2101. (9).

Прилог 2. Класификација епилептичких напада према месту настанка.

1. Фокални

- Без поремећаја свести

(моторни, аутономни, сензитивни, субјективни психички симптоми)

- Са поремећајем свести

(дискогнитивни)

- Који еволуира у билатерални конвулзивни напад.

2. Генерализовани (билатералан симетричан без фокалног почетка)

- Тоничко-клонички напади (у било којој комбинацији)

- Абсансни напади

-типични

-атипични

-абсанси са посебним карактеристикама

- Миоклонички напади

-миоклонички

-миоклоничко-атонички

-миоклоничко-тонички

- Клонички напади

- Тонички напади

- Атонички напади

3. Некласификовани напади (неадекватни или некомплетни подаци)

4. Епилептички спазми.

Према: *Berg AT, et al. Epilepsia. (2010) (60).*

8. Листа скраћеница

- EEG-електроенцефалографија
- ЕН епилептични напад
- ЕС-епилептички статус
- ИИЕА-интериктална епилептиформна активност
- ИИА-интериктална активност
- DS-EEG – електроенцефалографија након депривације спавања
- NREM- поп-REM- фаза спавања
- CSS- Скала степена поремећаја свести
- GE-генерализована епилепсија
- ILAE-Међународна лига за борбу против епилепсије
- GABA-габа аминокиселина
- NMDA-никотин-амидна киселина
- AMPA-аденозин монофосфат
- СА-Амонов рог
- RNA- рибонуклеинска киселина
- DG- дентатни гирус
- BDNF-неуротрофни фактор из мозга
- GluR-глутамантни рецептор
- АЈ-амигдалоидна једра
- КМБ-крвно моздана баријера
- VEGF-vascular endothelial growth factor
- SCN1A-волтажно зависан канал од натријума тип 1А
- МТС-мезијална темпорална склероза
- MRI-нуклеарна магнетна резонанца
- СТ-компјутеризована томографија
- PET-позитронска емисиона томографија

- ССМ-стандардизована стопа морталитета
- SUDEP – изненадна неочекивана смрт у епилепсији
- АСН-акутни симптоматски напад
- ЦНС-централни нервни систем
- ПТЕ-посттрауматска епилепсија
- МУ-мождани удар
- ТПЕ-туморима удружена епилепсија
- КМБ-крвно мождана баријера
- ТУ-тумор
- АВМ-артериовенске малформације
- МТЕ-мезијална темпорална епилепсија
- ШТК-шиљак талас комплекс
- ЕТР-епилепсија темпоралног режња
- ЕФР-епилепсија фронталног режња
- ЕПР-епилепсија паријеталног режња
- ЕОР-епилепсија окципиталног режња
- SSMA-епилепсија суплементарне сензомоторне коре
- ЛЕС-лимбички епилептички статус
- САР-циклични промењиви шаблон у спавању
- ИГЕ-идиопатске генерализоване епилепсије
- ESES-електрични епилептички статус
- SSEP-соматосензорни евоцирани потенцијали
- ПЕН-псеудоепилептички напади
- ЕПФ-епилептиформан
- ВЛПС-везани за локализацију са поремећајем свести (напад)
- КЕКН-који еволиурају у конвулзивне нападе
- КМ-кортикалне малформације
- ХС-хипокампадна склероза

- ГЕН-енерализовани епилептички напад
- НКЛ-некласификовани напад
- ФТР-фронтотемпорални режњеви
- ЈМЕ-јувенилна миоклоничка епилепсија
- ДАЕ-дечија абсансна епилепсија
- АЕТ-антиепилептична терапија
- ЈИН-јединица интензивне неге
- УЦ-ургентни центар

9. Литература

1. Fisher R, et al. ILAE official report. A practical Clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482.
2. Ebner A. Lateral (neocortical) TLE. In: Wolf P, editor. *Epileptic seizures and syndromes*. London: John Libbey; 1994. p. 375-82.
3. Jaan A, et al. Distilling the neural correlates of consciousness. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2012;36:737–746.
4. Baars B. *A cognitive theory of consciousness*. Cambridge, Mass: Cambridge University Press; 1989.
5. Buschman T, Miller E. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*. 2007;315:1860–1862.
6. Dehaene S, Changeux SP, Naccache L, Sackur J, Sergent C. Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy. *Trends Cogn Sci*. 2006;10:204–211.
7. Smythies J. The functional neuroanatomy of awareness: with a focus on the role of various anatomical systems in the control of intermodal attention. *Consc Cogn*. 1997;6:455–81.
8. Giacino JT. Disorders of consciousness: differential diagnosis and neuropathological features. *Semin Neurol*. 1997;17:105–11.
9. Arthuis M, et al. Impaired consciousness during temporal lobe seizures is related to increased long-distance cortical–subcortical synchronization. *Brain*. 2009;132:2091–2101.
10. Monaco F, et al. Consciousness, epilepsy, and emotional qualia. *Epilepsy & Behavior*. 2005;7:150–160.
11. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised Clinical and electroencephalographic Classification of seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489–501.
12. Fisher RS, Van Ende B, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470-472.
13. Martinović Ž. *Lečenje epilepsije*. Beograd: Velarta; 2005.
14. Wu Y, et al. Neuronal networks and energy bursts in epilepsy. *Neuroscience*. 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.06.046>.

15. Aroniadou-Anderjaska V, Fritsch B, Qashu F, Braga MFM. Pathology and pathophysiology of the amigdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy Research*. 2008;78:102-116.
16. Aradi I, Soltesz I. Modulation of network behaviour by changes in variance in interneuronal properties. *J Physiol*. 2002;538(1):227–251.
17. Braga M.F, et al. Stress impairs alpha1A adrenoreceptor-mediated noradrenergic facilitation of GABAergic transmission in the basolateral amygdala. *Neuropsychopharmacology*. 2004b;29:45-58.
18. McNamara JO. Hypothesis: epileptogenesis is a multi-staged process with distinct mechanisms underlying distinct stages. In: Loscher W, Schmidt D.(editors). *Epilepsy Research*. 2004;60:77-159.
19. Dingledine R. Potential drug targets to prevent the progression of epilepsy. In: Loscher W, Schmidt D.(editors). *Epilepsy Research*. 2004;60:77-159.
20. Toader O, et al. Dentate gyrus network dysfunctions precede the symptomatic phase in a genetic mouse model of seizures. *Front Cell Neurosci*. 2013;30(7):138.
21. Marchi N, Granata T, Janigro P. Inflammatory pathways of seizure disorders. *Trends in Neurosciences*. 2014;37(2):55-65.
22. Lord LD, Expert P, Huckins JF, Turkheimer FE. Cerebral energy metabolism and the brain's functional network architecture: an integrative review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(9):1347-54.
23. Kramer MA, Eden UT, Kolaczyk ED, Zepeda R, Eskandar EN, Cash SS. Coalescence and fragmentation of cortical networks during focal seizures. *J Neurosci*. 2010;30(30):10076–10085.
24. Bertram EH. Neuronal circuits in epilepsy: do they matter? *Exp Neurol*. 2013;244:67–74.
25. Hesdorffer D, Beghi E. ILAE epidemiology commission report: introduction to the supplement. *Epilepsia*. 2011,52(9 Suppl 7):1.
26. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE) Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis. *Epilepsia*. 1993;34:592–596.
27. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389–399.
28. Banerjee PN, Fillipi D, Hauser WA. Descriptive epidemiology of epilepsy-A review. *Epilepsy Research*. 2009;85:31-45.

29. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota; 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34:453-68.
30. Cloyd J. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Research*. 2006;68S:S39–S48.
31. Engel J Jr, Pedley TD, (eds). *Epilepsy; A comprehensive textbook*. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, 1998.
32. Perucca E, Tomson T. Epilepsy: seizures, syndromes, and survival. *The Lancet*. 2009;9:10-12.
33. Luef G, Rauchenzauner M. Epilepsy and hormones: A critical review. *Epilepsy&Behav*. 2009;15(1):73-7.
34. Harding G. The reflex epilepsies with emphasis on photosensitive epilepsy. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2004;57:433–438.
35. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, et al. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol*. 2006;5:317–322.
36. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:113–133.
37. Maillard L, Jonas J, Boyer R, Frismand S, Mathey G, Vignal JP, et al. One-year outcome after Clinically possible epileptic seizure: Predictive value of Clinical Classification and early EEG. *Clinical Neurophysiology*. 2012;42:355-362.
38. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, et al. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:595–600.
39. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics*. 1990;85:1076–1085.
40. Geithner J, Schneider F, Wang Z, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25–63 years of follow-up. *Epilepsia*. 2012;53:1379–1386.
41. Kim W, Stramotas S, Choy W, et al. Prognostic factors for postoperative seizure outcomes after cavernous malformation treatment. *J Clin Neurosci*. 2011;18:877–880.
42. Hart YM, Sander JW, Johnson AL, et al. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336:1271–1274.

43. Chowdhury FA, Nashef L, Elwes RDC. Misdiagnosis in epilepsy: a review and recognition of diagnostic uncertainty. *EJN*. 2008;1034-1042.
44. Beghi E, et al., Recommendation for a definition of a acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671-675.
45. Hesdorffer D, Benn EK, Cascino G, Hauser A. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009;50(5):1102-1108.
46. Shorvon SD. The etiologic Classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(6):1052–1057.
47. Winawer MR. Phenotype definition in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*; 2006;8:462–47.
48. Agrawal A, et al. Post-traumatic epilepsy: An overview. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2006;108:433-439.
49. Annegers JF, Coan SP. The risks of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure*. 2000;9:453-7.
50. Loiesau J, Loiesau P, Dusk B, Guyot M, Dartuges F, Aublet B, et al. A survey of epileptic disorders in south-west France: seizures in elderly patients. *Ann Neurol*. 1990;27,232-237.
51. Mene B, Shorvon S. Ischaemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy Research*. 2009;87:1-11.
52. Burn J, et al. Epileptic seizures after a first stroke. The Oxfordshire community stroke project. *BMJ*. 1997;315:1582-1587.
53. Liubinas SV, et al. Tumour associated epilepsy and glutamate excitotoxicity in patients with gliomas. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014;21:899–908.
54. Cowie CJA, Cunningham MO. Peritumoral epilepsy: Relating form and function for surgical success. *Epilepsy & Behavior*. 2014;38:53.
55. Shorvon S. The concept of symptomatic epilepsy and the complexities of assigning cause in epilepsy. *Epilepsy & Behaviour*. 2014; 32:1-8.
56. Gilboa T. Emotional stress-induced seizures: Another reflex epilepsy? *Epilepsia*. 2012;53:29-32.
57. Tuveri A. Reduced serum level of THDOC an anticonvulsant steroid, in women perimentrual catamenial epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49(7):1221-1229.
58. Rathiev NK, et al. Alcohol-related seizures. *The Journal of Emergency Medicine*. 2006; 31:157-163.

59. Craven I, Griffiths PD, Hoggard N. Magnetic resonance imaging of epilepsy at 3 Tesla. *Clinical Radiology*. 2011;66:278-286.
60. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676-685.
61. Blumenfeld H, McNally K, Vanderhill S, Paige A, Chung R, Davis K, et al. Positive and negative network correlations in temporal lobe epilepsy. *Cereb Cortex*. 2004;14:892–902.
62. Gotman J, et al. Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:15236-40.
63. Noachtar S, Krotofil I. Introduction in extratemporal lobe epilepsy. Koubessi MZ, Maciunas RJ, editors. *Extratemporal Lobe Epilepsy Surgery*. John Libbey Eurotext. 2001.
64. Rona S. Auras: localizing and lateralizing value. Lüders HO, editor. *Textbook of epilepsy surgery*. London/Boca Raton, FL: Informa Healthcare, Taylor & Francis distributor; 2008.
65. Manford M, Hart Y.M, Sander J.W, Shorvon S.D. National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE): partial seizure patterns in a general population. *Neurology*. 1992;42:1911–1917.
66. Dal-Cól MLC, Terra-Bustamante VC, Velasco TR, Oliveira JAC, Sakamoto AC. Neuroethology application for the study of human temporal lobe epilepsy: From basic to applied sciences. *Epilepsy & Behavior*. 2006;8:149–160.
67. Lüders H, et al. Semiological seizure Classification *Epilepsia*. 1998;39(9):1006-13.
68. Foldvary-Schaefer N, Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy & Behavior*. 2011;20:160–166.
69. Kellinghaus C, Lüders HO. Frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2004;6:223–239.
70. Kotagal P, Luders H. Simple motor seizures. Engel JJr, Redley TA, editors. *Epilepsy A Comprehensive textbook*. Lippincott-Raven: Philadelphia; 1997.
71. Baumgartner C, Czech T, Feucht M, Schindler E, Podreka I. Presurgical diagnosis of epilepsy and surgical epilepsy treatment. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 1997;109:180-191.
72. Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Luders H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology*. 2001;57:2022–2028.
73. Quesney F, Risinger M, Shewmon A. Extracranial EEG evaluation. Engel J Jr, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. NY: RavenPress; 1993:173–195.

74. Janszky J, Fogarasi A, Jokeit H, Ebner A. Lateralizing value of unilateral motor and somatosensory manifestations in frontal lobe seizures. *Epilepsy Research*. 2001;43:125–133.
75. Bartolomei F. Alteration of consciousness in focal epilepsy: The global workspace alteration theory. *Epilepsy & Behavior*. 2014;30:17–23.
76. Koch C, Crick FC. The zombie within. *Nature*. 2001;411:893.
77. Shear J. *Explaining consciousness: the hard problem*. Cambridge MA: MIT Press; 1997.
78. Zappulla RA. Epilepsy and consciousness. *Semin Neurol*. 1997;17:113–9.
79. Halasz P, et al. Effect of sleep deprivation on spike-wave discharges in idiopathic generalized epilepsy: a 4x24 h continuous long term EEG monitoring study. *Epilepsy Res*. 2002; 51(1-2):123-132.
80. Sitnikova E. Thalamo-cortical mechanisms of sleep spindles and spike-wake discharges in rat model of absence epilepsy (a review). *Epilepsy Res*. 2010;89(1):17-26.
81. Klein KM. Sleep but not hyperventilation increases the sensitivity of the EEG in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*. 2003;56:43–49.
82. Giorgi SF, et al. Usefulness of a simple sleep-deprived EEG protocol for epilepsy diagnosis in de novo subjects. Original Research Article. *Clinical Neurophysiology*. 2013; 124(11):2101-2107.
83. Parrino L, Halasz P, Tassinari C, Terzano M. CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. *Sleep Med Rev*. 2006;10:267–285.
84. Manni R, Zambrelli E, Bellazzi R, Terzaghi M. The relationship between focal seizures and sleep: Analysis of the cyclic alternating pattern. *Epilepsy Research*. 2005;67:73–80.
85. Lawn N. Are seizures in the setting of sleep deprivation provoked? *Epilepsy & Behavior*. 2014;122–125.
86. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia*. 1987;28:331-4.
87. Noachtar S, Remi J. The role of EEG in epilepsy: A critical review. *Epilepsy & Behavior*. 2009;15:22-33.
88. Sierra-Marcos, et al. Diagnosis of epileptic syndrome after a new onset seizure and its correlation at long-term follow up: Longitudinal study of 131 patients from the emergency room. *Epilepsy Research*. 2011;97:30-36.
89. Pohlmann-Eden B, Newton M. First seizure: EEG and neuroimaging following an epileptic seizure. *Epilepsia*. 2008;49(Suppl.1):19-25.

90. Smith SJM. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:112-117.
91. Remi J, Heinlin J, De Marinis A, et al. In: Abstracts, 2008 annual meeting of the Epilepsy Society, Saturday, December 6, Poster Session 1. *Epilepsia* 2008;49(Suppl. 7):1-166.
92. Neachtar S, et al. Interictal regional polyspikes in neinvasive EEG suggest cortical dysplasias etiology of focal epilepsies. *Epilepsia*. 2006;49:1011-1017.
93. SIGN. Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royal College of Physicians; 2003.
94. Marini C, King MA, Archer JS, et al. Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: Clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:192-196.
95. Asano E, Juhasz C, Shah A, Sood S, Chugani HT. Role of subdural electrocortico-graphy in prediction of long-term seizure outcome in epilepsy surgery. *Brain*. 2009;132:1038-1047.
96. Beleza P, et al. Interictal rhythmical midline theta differentiates frontal from temporal lobe epilepsies. *Epilepsia*. 2009;50:550-555.
97. King MA, et al. Epileptology of the first seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet*. 1998;352:1007-1011.
98. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991;41:965-72.
99. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia*. 1996;37(3):224-229.
100. Nunes V, Sawyer L, Neilson J, Sarri G, Cross JH. Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidelines. *BrMed J*. 2012;344:e281.
101. Quirk JA, Fish DR, Smith SJM, et al. First seizures associated with playing electronic screen games: a community based study in Great Britain. *Ann Neurol*. 1995;37:733-7.
102. Zifkin L, Ajmone Marsan C. Incidence and prognostic significance of "epileptiform" activity in the EEG of non-epileptic subjects. *Brain*. 1968;91:751-78.
103. The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *European Heart Journal*. 2009;30:2631-2671.

104. Aucemery A, Fidelle G. Psychogenic non- epileptic seizures: a review. *Encephale*. 2011; 37(2):153-8.
105. Wirrell E, Grosardt R, Wong-Kisiel L, Nickels K. Incidence and classification of the new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted Cpunty, Minnesota from 1980-2004: A population based study. *Epilepsy Research*. 2011;95:110-118.
106. Himanshu B, Matharua MS, Hendersonb K, Greenwooda R. An audit of first seizures presenting to an Accident and Emergency Department. *Seizure*. 2005;14:58-61.
107. Engel JJr. A proposed diagnostic sheme for people with epileptic seizure and with epilepsy: Report of the ILAE Task Forse in Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
108. Hui AC, Tang A, Wong KS, Mok V, Kay R. Recurrence after a first untreated seizure in the Hong Kong Chinese population. *Epilepsia*. 2001;42:(1)94-97.
109. Hopkins A, Garman A, Clarke C. The first seuzires in adult life. Value of clinical feathures, electroencephalography, and computerized tomographic scaninning in prediction of seizure recurrence. *Lancet*. 1998;721-838.
110. Das CP, Sawhney IMS, Lal V, et al. Risk of recurrence of seizures following a single unprovoked idiopathic seizure. *Neurol India*. 2000;46:357-360.
111. Neufeld M, Chistik V, Vishne TH, Korczyn AD. The diagnostic aid of the routine EEG findings in patients presenting with a presumed first-ever unprovoked seizure. *Epilepsy Res*. 2000;42:197-202.
112. Smith D, Defalla BA, Chadwick DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specilist clinic. *QJM*. 1999;92:15-23.
113. Benbadis SR, Tatum WO. Overinterpretation of EEGs and misdiagnosis of epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2003;20:42–4.
114. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Annals of Neurology*. 1994;36:233-237.
115. Annegers JF, Hauser WA, Lee J, Rocca W. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935–1984. *Epilepsia*. 1995a;36:327–333.
116. Olafsson E, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Incidence of epilepsy in rural Iceland: a population-based study. *Epilepsia*. 1999;37(10):951-955.
117. Ristić A. Correlation of the patterns of behaviour in focal epileptic seizures and lokalization of the epileptic lesion. Doctoral dissertation. Unirvesity of Belgrade. 2012.

118. Savić I. Review. Sex differences in human epilepsy. *Experimental Neurology*. 2014;259:38-43.
119. Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen H, Friis ML, Sidenuis P. Gender Differences in Epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(6):256-260.
120. Schachter SC, Cramer GW, Thompson GD, Chaponis RJ, Mendelson MA, Lawhorne L. An evaluation of antiepileptic drug therapy in nursing facilities. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1998;46(9):1137-1141.
121. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology*. 2004;62(Suppl.2):S24-S29.
122. Callenbach PMC, et al. Familial occurrence of epilepsy in children with newly diagnosed multiple seizures. Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia*. 1998;39:331-6.
123. Panayotopoulos CP. *The epilepsies: seizures, syndromes, and management*. Chipong Norton: Bladon Medical Publishing;2005.
124. Guekht A, Hauser WA, Milchalkova L, Churillin Y, Shpak A, Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy reserch*. 2010;92:209-218.
125. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Silianpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe- a systematic review. *Eur J. Neurology*. 2005;245-253.
126. McHugh JC, Delanty N. Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparisons. *Int Rev Neurobiol*. 2008;83:11-26.
127. Asadi-Pooya AA, Emami M, Nickseresht A. Early onset versus typical childhood absence epilepsy; clinical and electrographic characteristics. *Seizure*. 2012;21:5627-5633.
128. Salzberg M. Early postnatal stress engenders enduring vulnerability to limbic epileptogenesis. *Epilepsia*. 2007;48:2079-2085.
129. Jansky J, Schulz R, Jansky I, Ebner A. Medial temporal lobe epilepsy: gender differences. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004;75:773-775.
130. Chiesa V, Canevini MP, Gardella E, Turner K, et al. Age related gender differences in reporting ictal fear: analysis of case histories and review of the literature. *Epilepsia*. 2007;48:2361-2364.
131. Foldvary NGK, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Luders H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology*. 2001; 57(11):2022-2028.
132. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996; 46:1029-1035.

133. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Marabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology*. 2000;55:693–697.
134. Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology*. 2002;58:1070–1076.
135. Casetta I, Monneta VC, et al. Risk factor for cryrogenic et idiopathic partial epilepsy: a community –based case-control study in Copparo, Italy. *Epilepsia*. 1995;36:224-9.
136. First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology*. 1993;43:478-483.
137. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW, MRC MESS Study Group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol*. 2006;5:317-22.
138. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, et al. Practice parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (anevidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2007;69:1996-2007.
139. Maillard L, Vignal JP, Boyez R, Jonas J, Hubsch C, Vespignani H. Risk of epilepsy after a first epileptic seizure in adults: can we predict the future? *Rev Neurol*. 2009;165:782-8.
140. Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, McRoberts SM. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Engl J Med*. 1982;307:522-8.
141. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology*. 1990;40:1163-70.
142. Jallon P, Loiseau J, on behalf of Groupe CAROLE. Newly Diagnosed Unprovoked epileptic Seizures: Presentation at Diagnosis in CAROLE Study. *Epilepsia*. 2001;42:464-475.
143. Tsuboi T, Okada S. Exogenous causes of seizures in children: a population study. *Acta Neurol Scand*. 1985;71:107-13.
144. Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegers JF, Shoenberg BS. Risk factor for generalized clonic-tonic seizures: A population based case-control study in Rochester, Minnesota. *Neurology*. 1987;37:1315-22.
145. Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegers JF, Shoenberg BS. Risk factor for complex-partial seizures: A population based case-control study in Rochester, Minnesota. *Neurology*. 1987;21:22-31.

146. Brathen G, Brodtkorb E, Helde G, Sand T, Bovim G. The diversity of seizures related to alcohol use. A study of consecutive patients. *Eur J Neurol.* 1999;6:697–703.
147. Rathlev NK, Ulrich AS, Fish SS, D’Onofrio G. Clinical characteristics as predictors of recurrent alcohol-related seizures. *Acad Emerg Med.* 2000;7:886–91.
148. Blumcke I, Hildebrandt M. Pathology of neurocutaneous abnormalities, vascular abnormalities: post-infectious and post-traumatic pathologies associated with epilepsy. In Luders H, editor. *Textbook of epilepsy surgery.* London: Informa Healthcare; 2008.p.1359-62.
149. Birbeck GL, Kalichi EM. Epilepsy prevalence in rural Zambia: door-to-door survey. *Trop Med Int Health.* 2004; 9(1):92-95.
150. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, et al. A population based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl. J Med.* 1998;338:20-4.
151. Zhao Z, et al. Clinical epidemiology of posttraumatic epilepsy in a group of Chinese patients. *Seizure.* 2012;22:322-326.
152. Olafson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification; a prospective study. *Lancet Neurology.* 2005;4:627-634.
153. Van Breemen M, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumors: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 2007;6:421-30.
154. Herman ST. Epilepsy after brain insult: Targeting epileptogenesis. *Neurology.* 2002;59:S21-S26.
155. Widdess-Walsh P, Diehl B, Najm I. Neuroimaging of focal cortical dysplasia. *J Neuroimag.* 2006;16:185-196.
156. Wyllie E, Comair Y, Kotagal P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol.* 1998;44:740-48.
157. Sisidiya SM. Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy. *The Lancet.* 2003;3:29-38.
158. Jackson G, Badawy R. Selecting patients for epilepsy surgery: Identifying a structural lesion. *Epilepsy and Behaviour.* 2011;20:182-189.
159. Williamson PD. Frontal lobe epilepsy. Some clinical characteristics. *Adv Neurol.* 1995;66:127-150.

160. Telles-Zenteno J, Dhar R, Hernandey-Ronquillo L, Wiebe S. Long term outcome in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*. 2007;130:334-45.
161. Kral T, von Lehe M, Podlogar M, Bien C, Elger C. Focal cortical dysplasia: long term seizure outcome after surgical treatment. *JNNP*. 2007;78:853-6.
162. Jehi L, Najm I, Bingaman W, Khandwala F, Widdess-Walsh P, Moriss H, et al. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 2006;66(12):1938-40.
163. Tu Luong Mac, et al. Epidemiology, aethyology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *The Lancet*. 2007;6:533-43.
164. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology*. 1996;46:350-355.
165. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers, JF, Kokmen E, Rocca WA. Dementia and adult onset unprovoked seizures. *Neurology*. 1996;46:727-730.
166. Hamasaki T, Yamada K, Kuratsu J. Seizures as a presenting symptom in neurosurgical patients: a retrospective single-institution analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(11):2336-40.
167. Michelucci R, Pasini E, Meletti S, Fallica E, Rizzi R, Florindo I, et al. Epilepsy in primary cerebral tumors: the characteristics of epilepsy at the onset (results from the PERNO study — Project of Emilia Romagna Region on Neuro-oncology). *Epilepsia*. 2013;54:86-91.
168. Scott C, Fish D, Smith S, Free S, Stevens J, Thompson D, et al. Presurgical evaluation of patients with epilepsy and normal MRI: role of scalp video-EEG telemetry. *JNNP*. 1999;66:69-71.
169. McGonigal A, Bartolomei F, Regis J, Guye M, Gavaret M, Trebuchon-De Fonseca A, et al. SEEG in presurgical assesment of MRI-negative epilepsy. *Brain*. 2007;130:3169-3181.
170. Lee S, Lee S, Kim K, Hong K, Lee D, Ching C. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol*. 2005;58:525-32.
171. Rasmussen T. Characteristics of a pure culture of frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1983;24:482-93.
172. Laskowitz D, Sperling M, French J, O Connor M. The syndrome of frontal lobe epilepsy: characteristics and surgical management. *Neurology*. 1995;45:780-7.

173. Harvey A, Hopkins I, Bowe J, Cook D, Sheild L, Berkovic S. Frontal lobe epilepsy: clinical seizure characteristics and localization with ictal 99m TcHMPAO SPECT. *Neurology*. 1993;43:1966-80.

174. Casino GD, Trenery MR, So EL, et al. Routine EEG and temporal lobe epilepsy: relation to long-term EEG monitoring, quantitative MRI, and operative outcome. *Epilepsia*. 1996;37:651-6.

175. Penry JK, Porter RJ, Dreifuss RE. Simultaneous recording of absence seizures with videotape and electroencephalography: a study of 374 seizures in 48 patients. *Brain*. 1975;98:427-40.

176. Binnie CD, et al. (eds). *Handbook of clinical Neurophysiology*. Vol2. Amsterdam: Elsevier; 2003.

177. Wang F, Liu X, Pan S, Wang M, Chen S. Electroclinical characteristics of posterior lateral temporal epilepsy. *Epilepsy&Behaviour*. 2013;26:126-131.

178. Dericioglu N, Colpak A, Ciger A, Saygi S. The yield of preoperative sequential routine scalp EEGs in patients who underwent anterior temporal lobectomy for mesial temporal sclerosis. *Clin EEG Neurosci*. 2010;41:166–9.

179. Phander M, et al. Clinical feathures and EEG findings differentiating mesial from neocortical temporal lobe epilepsy. *Epilept Disord*. 2002;4:189-95.

180. Lee Seo Yong et al. Clinico electrical characteristics of lateral temporal lobe epilepsy; anterior and posterior lateral temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurol*. 2006;2(2):118-125.

181. Benbadis SR. Observations on the misdiagnosis of generalized epilepsy as partialis epilepsy and consequences. *Seizure*. 1999;8(3):140-5.

182. Stefan H, Paulini –Ruf A, Hoplengartner R, Rampp S. Network characteristics of idiopathic generalized epilepsies in combined MEG/EEG. *Epilepsy Res*. 2009;187-98.

183. Karakis I, et al. Prognostic value of EEG asymetries for development of drug resistance in drug-naive patients with genetic generalized epilepsies. *Clinical Neurophysiology*. 2014;125:263-269.

184. Betting LE, et al. EEG feathures in idiopthahic generalized epilepsy: clues to diagnosis. *Epilepsia*. 2006;47:523-8.

185. Cowan LD. The epidemiology of epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8:171-81.

186. Filippo SG, et al. Controversal issues on EEG after Sleep Deprivation for the diagnosis of epilepsy. *Epilepsy res Treat*. 2013;2013:614685.

187. Binnie CD. Epilepsy in adults: diagnostic EEG investigation. In: Kimura J, Shibasaki H, eds. *Recent advances in clinical neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier, 1996:217–226.
188. Degen R, Rodin E.(Eds.) *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*, 2nd edition: Amsterdam. Elsevier Science Publishers; 1991.
189. Heyman E, Lahat E, Gandelman-Marton R. Seizure occurrence during pediatric short-term EEG. *Brain and Development*. 2015;37: 307-310.
190. Badawy RD, Freestone DR, Lai A, Cook MJ. Epilepsy: Ever-changing states of cortical excitability. *Neuroscience*. 2012;222:89-99.
191. Pillai J, Sperling MR, et al. Interictal EEG and the Diagnosis od epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47:14-22.
192. Degen R. A Study of the diagnostic value of waking and sleep EEGs after sleep deprivation in epileptic patients on anticonvulsive therapy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1980;49(5–6):577-584.
193. Thomaidis TN, Kerezoudi EP, Chaudhuri KR, Cheropoulos C. Study of EEGs following 24-h sleep deprivation in patients with posttraumatic epilepsy. *Eur Neurol*. 1992;32:79-82.
194. Niedermeyer E, Lopes da Silva F.(eds). *Electroencephalography: Basic principles. Clinical implications, and Related Fields*. 4th ed. Baltimore: Lippincot–Williams Wilkins; 1999.
194. Leach JP, Stephen LJ, Salveta C, Brodie MJ. Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(9):1040-2.
195. Placidi F, Tombini M, Romigi A, et al. Topiramate: effect on EEG interictal abnormalities and background activity in patients affected by focal epilepsy. *Epilepsy Research*. 2004;58:43–52.
196. Mattia D, Spanedda F, Bassetti MA, Romigi A, Placidi F, Marciani MG. Gabapentin-induced modulation of interictal epileptiform activity related to different vigilance levels. *Clin Neu*. 2000;111(9):1637-1642.
197. Ramachandraiah CT, et al. Interrelationship of sleep and juvenile myoclonic epilepsy (JME): A sleep questionnaire, EEG, and polysomnography (PSG)-based prospective case–control study. *Epilepsy & Behavior*. 2012; 391–396
198. Amzica F, Steriade M. Electrophysiological correlates of sleep delta waves. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 1998;107:69-83.
199. Stuve O, Dodrill C, Holmes M, Miller J. The absence of interictal spikes with documented seizures suggests ekstratemporal epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:778-81.

200. Walczak T, Scheuer M, Resor S. Prevalence and features of epilepsy without interictal epileptiform discharges. *Neurology*. 1993;43:287-8
201. Lombroso CT. Consistent EEG focalities detected in subjects with primary generalized epilepsies monitored for two decades. *Epilepsia*. 1997;38:797-812.
202. Hart YM, Sander JW, Johnson AL, Shorvon SD. The national general practice study of epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet*. 1990;336: 1271-4.
203. Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, McRoberts SM. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Engl J Med*. 1982;307:522-8.
204. Miller LC, Drislane FW. Treatment strategies after a single seizures. *CNS Drugs*. 2007;21(2):89-99.
205. Musico M, Beghi E, Solari A, Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology*. 1997;49(4):991-8.
206. Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia*. 2008;49:13-8.
207. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1979;20:729-37.
208. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. Prognosis for total control of complex partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Neurology*. 1996;47:68-76.
209. Ko TS, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. 1999;110:1245-51.
210. Aikia M, Kalviainen R, Mervaala E, Riekkinen SPJ. Predictors of seizure outcome in newly diagnosed partial epilepsy: memory performance as a prognostic factor. *Epilepsy Research*. 1999;37:159-67.
211. Elwes RD, Johnson AL, Shorvon SD, Reynolds EH. The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 1984;311:944-7.
212. Lindsten H, Stenlund H, Forsgren L. Remission of seizures in a population based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure. *Epilepsia*. 2001;42:1025-30.
213. Beghi E, Berg AT, Hauser WA. Treatment of single seizures. Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1997:1287-1294.
214. Zarelli M, Beghi E, Rocca WA, Hauser WA. Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota. *Epilepsia*. 1999; 40:1708-1714.

216. Kobayashi E, et al. Grey matter heterotopia: what EEG-fMRI can tell us about epileptogenicity of neuronal migration disorders. *Brain*. 2006;129:366–374.
217. Hopkins A, Garcman A, Clarke C. The first seizure in the life. Value of Clinical Features, Electroencephalography, and Computerised Tomographic Scanning in Prediction of Seizure Recurrence. *The Lancet*. 1988;4:721-726.
218. Koren J, Herta J, Drashtak S, Pötzl G, et al. Prediction of rhythmic and periodic EEG patterns and seizures on continuous EEG with early epileptiform discharges. *Epilepsy Behaviour*. 2015 April 15; Epub: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.044>.
219. Mosche S, Perucca E, Ryvlin P, Tompson T. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2015;385:884–898.
220. Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia*. 1986;27:43–50.