

**Универзитет “Св.Кирил и Методи” – Скопје**

**Медицински факултет, Универзитетска клиника за Неврологија**

**МЕЗИЈАЛНА ТЕМПОРАЛНА ЕПИЛЕПСИЈА:  
КЛИНИЧКИ ФЕНОТИПИ И ПРОГНОСТИЧКИ  
ФАКТОРИ**

**докторска дисертација**

Кандидат: Д-р Игор Кузмановски

Ментор: проф. Д-р Лидија Тодоровска

Скопје, 23.04.2018

## ***Благодарност***

*Изразувам голема благодарност на мојот ментор, Проф Др Лидија Тодоровска која ме водеше низ сите фази на изработка и реализација на мојата докторска дисертација. Благодарност на членовите на рецензионата комисија, Проф Др Илија Цонов, Проф Др Гордана Китева Тренчевска, Проф Др Дијана Никодијевиќ, Проф Др Анита Арсовска за нивните корисни сугестии, кои помогнаа овој научен труд да го добие својот конечен облик.*

*Посебна благодарност на Проф Др Зоран Стерјев и факултетот за Фармација за стручната и техничката помош и поддршка во изработката на трудот.*

*Искрена благодарност и до Доц Др Емилија Цветковска за стручната соработка и несебичната помош и поддршка во изработката на докторската дисертација, како и на сите мои најблиски соработници и колеги и персоналот на Клиниката за неврологија.*

*Посебно сакам да изразам благодарност до мојата фамилија, сопругата Билјана и децата Ена и Демјан за помошта и поддршката за целиот период на мојата стручна работа и усовршување.*

***Др Игор Кузмановски***

# ***Содржина***

**Абстракт (македонски)**

**Абстракт (англиски)**

## **1.0 Вовед**

**1.1 Дефиниција и класификација на епилептични напади и епилепсии**

**1.2 Дијагноза на епилепсија**

**1.3 Третман на епилепсија**

**1.4 Мезијална темпорална епилепсија**

**1.5 Електроенцефалографски наоди**

**1.6 Невроимејдинг и хипокампадна склероза**

**1.7 Фамилијарни форми на МТЛЕ**

**1.8 МТЛЕ и SCN1A ген**

**1.9 Прогностички фактори**

## **2.0 Мотив**

## **3.0 Цели**

## **4.0 Материјал и методи**

**4.1 Примерок на испитаници**

**4.2 Критериуми за вклучување во студијата**

**4.3 Критериуми за исклучување од студијата**

**4.4 Критериуми за поделба по групи**

**4.5 Тип на студија и протокол на работа**

**4.6 Статистички анализи**

## **5.0 Резултати**

**5.1. Семиологија на нападите**

**5.1.1. ЕЕГ наоди**

**5.1.2 Поврзаност на страната на епилептичниот фокус и семиологијата на  
нападите**

**5.2 Прогностички фактори**

### **5.3 Фамилјарни форми**

### **6.0 Дискусија**

### **7.0 Заклучоци**

### **8.0 Литература**

## Абстракт

**Вовед:** Мезијалната темпорална лобусна епилепсија (МТЛЕ) е најчест тип на фокална епилепсија кај возрасни. Иако е постигнат голем напредок во разбирањето на епилепсијата од мезијалниот темпорален лобус, сеуште постојат многу дилеми особено за поврзаноста и интеракцијата на генетските фактори, фебрилните конвулзии, хипокампаалната склероза, клиничките варијабли и МТЛЕ. Достапните студии од областа, воглавно потекнуваат од високо специјализирани хируршки центри и поради тоа, најверојатно постои биас кон прогнозата во правец на рефракторност. Поради ова, постоењето на клинички фенотипови (форми) со бенигна еволуција и добра прогноза веројатно е недоволно препознаено.

**Цел:** Да се изврши дефинирање на различните фенотипи на МТЛЕ и евалуација на клиничките, неврорадиолошките и генетските прогностички фактори на МТЛЕ.

**Материјал и методи:** Во проспективна студија беа обработени 65 испитаници, дефинирани како примерок на пациенти со мезијална темпорална епилепсија од обата пола, кои се на медикаментозна терапија. Долготрајната контрола на нападите за секој пациент беше проценувана за целиот период од почетокот на нападите. Според фреквенцијата на нападите, пациентите беа поделени во три групи. Првата група ја сочинуваат пациенти кои немаат напади во време на евалуацијата, т.е. во ремисија. Втората група ја сочинуваат пациенти со ретки напади. Тука спаѓаат пациенти кои имаат само аури или до три фокални напади во годината и ниту еден генерализирано тонично-клоничен напад. Сите пациенти со поголем број на напади ја сочинуваат третата група т.е. пациенти со чести напади, односно пациенти со медикаментозно рефракторна форма на епилепсија. За секој испитуван параметар, се направи компарација помеѓу трите групи на пациенти, со цел да се детектираат параметрите кои влијаат врз прогнозата на епилепсијата. Беа анализирани демографските податоци, клинички податоци за болеста, ЕЕГ наоди (рутински, во сон или долготраен видео-ЕЕГ мониторинг), МНР за детекција на постоење на хипокампаална склероза и генетско тестирање за детекција на полиморфизмите на SCN 1 A генот. Податоците беа анализирани со употреба на соодветни дескриптивни и аналитички статистички методи.

**Резултати:** Десет пациенти (15,4%) биле слободни напади, 19 (29,2%) имале ретки напади, додека 36 пациенти (55,4%) имале чести неконтролирани напади. Десет (52,6%)

пациенти со ретки напади (ИС) и десет (27,7%) пациенти со цести неконтролирани напади (ДР) имале интермитентен, односно релапс-ремитирачки модел со најмалку еден период од две години без напади. Пациентите од женски пол доминирале во групата слободна од напади (СФ) и половата разлика со другите групи достигнала статистичка значајност ( $p = 0,02$ ). Споредувајќи ги групите, ДР групата имаше подолг период на траење на епилепсијата од ИС групата ( $12,6 \pm 10,9$  години во однос на  $22,8 \pm 10,6$  години,  $p = 0,006$ ). Бројот на испробани антиепилептични лекови АЕД ( $p < 0,00006$ ) беше значително помалку кај пациентите без напади (СФ)-групата. Други варијабли не се поврзани со текот на епилепсијата.

**Заклучок:** Мезијалната темпорална епилепсија (МТЛЕ) е хетероген синдром, 45% од пациентите во нашата серија имале или ретки аури и напади, или биле без напади. Факторите поврзани со резистентност на лекови биле долго траење на епилепсијата, поголем број на претходно испробани АЕД и машкиот пол.

**Клучни зборови:** мезијална темпорална лобусна епилепсија, фебрилни конвулзии, хипокампадна склероза, SCN 1 A ген.

## Abstract

**Introduction:** Mesial temporal lobular epilepsy (MTLE) is the most common type of focal epilepsy in adults. Although great progress has been made in understanding epilepsy from the temporal lobe, there are still many dilemmas, particularly about the interaction and interaction of genetic factors, febrile convulsions, hippocampal sclerosis, clinical variables, and MTLE. The available field studies are mainly from highly specialized surgical centers and, therefore, there is probably a bias towards the forecast in the direction of refractivity. Because of this, the existence of clinical phenotypes (forms) with benign evolution and a good prognosis is probably under-recognized.

**Aim:** To define the different phenotypes of MTLE and evaluate the clinical, neuro-radiological and genetic prognostic factors of MTLE.

**Material and methods:** In the prospective study, 65 examinees were defined, defined as a sample of patients with temporal epilepsy of both sexes who are on medication therapy. The long-term seizure assessment for each patient was made for the entire period since the onset of the seizures. According to the frequency of seizures, patients were divided into three groups. The first group consists of patients who were seizure free at the time of evaluation, i.e in remission. The second group consists of patients with rare seizures. There were patients who had only aura or up to three focal seizures a year and no generalized tonic-clonic seizure. All patients with a higher number of seizures make up the third group ie patients with frequent seizures, that is, patients with medically refractory femoral epilepsy. For each examined parameter, a comparison was made between the three groups of patients in order to detect the parameters that influence the prognosis of epilepsy. The demographic data, clinical data on the disease, EEG findings (routine, sleep or long-term video-EEG monitoring) were analyzed, MRI for detecting the existence of hippocampal sclerosis and genetic testing for the detection of polymorphisms of the SCN 1A gene. The data were analyzed using appropriate descriptive and analytical statistical methods.

**Results:** Ten patients (15.4%) were seizure free, 19 (29.2%) had infrequent seizures, while 36 patients (55.4%) had frequent uncontrolled seizures. Ten (52.6%) IS patients and ten (27.7%) DR patients had aintermittent i.e. relapse-remitting pattern with at least one period of two years without seizures. Femalepatients dominated SF group and the gender difference with other groups reached statistical significance ( $p = 0.02$ ). Comparing the groups, DR group had longer

seizure duration than IS group ( $12.6 \pm 10.9$  years vs.  $22.8 \pm 10.6$  years,  $p = 0.006$ ). Number of tried AEDs ( $p < 0.00006$ ) was significantly lower in the seizure-free patients. Other variables are not related to course of the epilepsy.

**Conclusion:** MTLE is a heterogeneous syndrome, 45% of patients in our series were having either rare auras or seizures or were seizure-free. The factors associated with drug resistance were longer duration of epilepsy, higher number of previously tried AED and male gender.

**Key words:** Mesial temporal lobular epilepsy, febrile convulsions, hippocampal sclerosis, SCN 1A gene

## 1.0. Вовед

### 1.1 Дефиниција и класификација на епилептични напади и епилепсии

Епилепсиите се група на хронични невролошки болести, кои се карактеризираат со појава на рекурентни, обично непровоцирани епилептични напади. Епилептични напади претставуваат клинички манифестации (симптоми и знаци) кои се резултат на ексцесивно, синхроно, абнормално празнење на невроните доминантно локализирани во церебралниот кортекс (1).

Преваленцата на активната епилепсија во светот изнесува 0,5–1%, но во земјите во развој е поголема и достигнува околу 5 % (2). Дијагнозата на епилепсија се поставува кога: индивидуата има најмалку два непровоцирани епилептични напади; или кога има еден непровоциран напад, но со ризик за повторни напади еднаков на оној после два (околу 60%); или доколку поставиме дијагноза на одреден епилептичен синдром.

Според Интернационалната лига против епилепсија, епилептичните напади се класифицираат во две групи, и тоа фокални и генерализирани. *Фокални напади* се оние кои потекнуваат од некој дел од невроналните мрежи, ограничени во една хемисфера. *Генерализирани напади* се оние кои потекнуваат и брзо се шират во билатерално дистрибуирани невронални мрежи. Консеквентно, *фокални епилепсии* (парцијални, со локализација поврзани), се оние кај кои се регистрираат фокални напади, додека *генерализирани епилепсии* се карактеризираат со појава на генерализирани напади. *Епилептичен синдром* претставува комплекс на знаци и симптоми кои дефинираат посебна епилептична состојба, карактеризиран со: типот на нападите и нивната природна историја; ЕЕГ и невроимеџинг наодите, а често и со специфичен когнитивен профил (3).

Според современите концепти за организација на епилепсиите, *етиолошките фактори* се поделени во следните групи:

1. генетски фактори –кога епилепсијата е директен резултат на познат или претпоставен генетски дефицит во кој епилептичните напади се основен симптом;

2. структурно-метаболни фактори – постои јасна структурна или метаболна состојба или болест која е асоцирана со значителен ризик за развој на епилепсија, при што овие состојби може да се стекнати или генетски; и

3. група на непознати етиолошки фактори.

Интернационалната лига против епилепсијата е во фаза на преиспитување на постоечките класификации на епилептичните напади и епилепсиите, но актуелно се препорачува дека за фокалните напади не е потребна специфична класификација, туку истите треба прецизно да бидат опишани во зависност на семиолошките карактеристики, наместо да се обидуваме да ги вклопиме во артефициелни категории (4).

## 1.2 Дијагноза на епилепсија

Епилепсијата во последно време се рedefинира како болест која е карактеризирана со еден или повеќе напади со релативно висок ризик за рекурентност (повторување) на истите (т.е. веројатноста од 60% или поголема). Оваа дефиниција имплицира дека со антиепилептична терапија може да се започне по првиот напад во одредени ситуации. ЕЕГ останува најчесто користената студија во евалуацијата на луѓето со епилепсија.

Рутинскиот ЕЕГ може да помогне во дијагностиката, класификацијата на типот на напади, одлуката за третман и следењето на ефикасноста на терапијата. Видео-ЕЕГ мониторинг дозволува класификација на напади, проценка и диференцијација на психогени неепилептични напади и евалуација на кандидатите за хирурушки третман на епилепсијата. НМР е клучна во разјаснувањето на етиологијата и причината за нападите и укажува на локализација на почетокот на нападите (5).

Генетските истражувања за епилепсиите доведоа до идентификација на повеќе од 30 гени со големо влијание за појавата на идиопатските епилепсии. Најважната потенцијална клиничка примена генетското тестирање е од една страна: употребата на генетски информации за да се разјасни и потврди дијагнозата кај пациентите кои имаат епилепсија или се суспектни за епилепсија ( таканаречено дијагностичко тестирање), или да се предвиди појава на епилепсија кај лицата изложени на ризик поради семејна историја (таканаречено предиктивно тестирање) (6).

Речиси сите досега генетски откритија биле кај моногените епилепсии, кои преставуваат само мал процент од сите епилепсии. Повеќето луѓе со епилепсија немаат засегнати роднини, што укажува на тоа дека во поголемиот дел од случаите епилепсијата е генетски комплексна (7). Генетскиот механизам кој е присутен во основата на

комплексните епилепсии може да вклучи генетски варијанти кои се чести кај популацијата, но имаат само мал ефект врз ризикот за појава на епилепсијата и дејствуваат во сооднос едни со други како и со факторите во животната средина.

### **1.3 Третман на епилепсијата**

За правилен третман на епилепсијата неопходна е адекватна дијагностичка евалуација и класификација на епилептичните напади, како и на епилепсиите или епилептичните синдроми. Основна цел на третманот на епилепсијата е постигнување на потполна контрола на епилептичните напади, но при тоа е мошне важно истото да се постигне со минимум на несакани ефекти и да се овозможи добар квалитет на животот на пациентите. Третманот се избира според типот на епилепсијата/епилептичниот синдром, етиологијата, возраста, полот, коморбидитетите и другите индивидуални фактори (1, 3).

Генерално, третманот на епилепсијата се класифицира на фармаколошки и на нефармаколошки. Медикаментозната терапија на епилепсијата е основна и е ефикасна, без несакани ефекти, или со минимални несакани ефекти од антиепилептичните лекови (АЕЛ) кај околу 2/3 од пациентите со епилепсија. Кај 1/3 од пациентите се користат нефармаколошки третмани: хируршки интервенции, стимулации на вагусниот нерв, кетогена диета и други алтернативни третмани.

#### **- Медикаментозен третман на епилепсијата**

Современата медикаментозна терапија на епилепсијата вклучува повеќе од 20 антиепилептични лекови со различни хемиски структури. Важно е да се нагласи дека дејството на лековите е насочено кон симптомите на болеста (нападите), но тие не го модифицираат самиот процес на епилептогенезата, односно не ја менуваат долгорочната прогноза на болеста.

Списокот на лекови кои актуелно се употребуваат ги вклучува следните АЕЛ: карбамазепин [КБЗ], етосукцимид [ЕСМ], фенобарбитал [Фб], фенитоин [ПХТ], валпроинска киселина [ВПА], фелбамат [ФБМ], габапентин [ГПН], ламотригин [ЛТГ], леветирацетам [ЛТМ], окскарбазепин [ОХК], прегабалин [ПГБ], тиагабин [ТГБ],

топирамат [ТПМ], вигабатрин [ВГБ], зонисамид [ЗНС], лакозамид [ЛСД], руфинамид [РФД], стирипентол [СПЛ].

Активноста на АЕЛ на молекуларно ниво сè уште не е докрај разјаснета и базирајќи се врз досегашните сознанија се смета дека антиепилептичните лекови имаат повеќе од еден механизам на дејство (8, 9).

#### **- Немедикаментозен третман на епилепсија**

##### ***Кетогена диета***

Кетогената диета претставува важна нефармаколошка алтернатива, вообичаено за пациенти во детската возраст, чија епилепсија не се контролира со лекови. Диетата, чија цел е постигнување на кетоза, се карактеризира со богато внесување на масти и со намалена консумација на јаглеродни хидрати (најчесто во однос 4:1 или 3:1). Иако нејзината апликација е временски ограничена, кај одреден број на пациенти се постигаат задоволителни терапевски ефекти (10).

##### ***Стимулација на вагусниот нерв***

Стимулацијата на вагусниот нерв се користи во последните децении кај пациенти кои имаат медикаментозно рефракторни фокални напади, а истите не се кандидати за хируршки третман. Иако ретко се постигнува потполна контрола на нападите, сепак кај една третина од пациентите се регистрира клинички значителна редукција во нивната фреквенција (11).

##### ***Хируршки третман***

Хируршкиот третман на епилепсии е опција кај пациенти со симптоматски и криптогени фокални епилепсии, рефракторни на медикаментозен третман. Подобри резултати се постигнуваат кај лезионелните епилепсии. Процентот на пациенти слободни од напади е во рангот помеѓу 50-80 % (12 – 15).

## 1.4 Мезијална темпорална епилепсија

Мезијалната епилепсија на темпоралниот лобус (МТЛЕ) е најчестата форма на фокална епилепсија кај возрасните (16). Типичните напади вклучуваат автономна и / или психичка аура, промена на свеста, гестурални и орално-алиментарни автоматизми, дистонично држење и продолжена постиктална реориентација . Клиничката историја на МТЛЕ понекогаш открива рана иницијална повреда како: фебрилни конвулзии, инфекции на централниот нервен систем (ЦНС) или повреда на главата, проследено со латентен период, пред да се развие хронична епилепсија (17). Конвулзиите често се резистентни на антиепилептични лекови (18), иако се опишани клинички фенотипови кои постигнуваат долги периоди на ремисија со антиепилептични лекови (АЕЛ). Хипокампалната склероза (ХС) е најчестата патологија во МТЛЕ, и медикаментозно рефрактерните пациенти успешно се третираат со ресекција на темпоралниот лобус.

МТЛЕ ги зафаќа следниве мозочни структури: хипокампус, амигдала, парахипокампален гирус и енторинален кортекс (19).

### *Клиничка слика*

Типичниот напад клинички се манифестира со: претчувство за нападот или аура (психичка или автономна), алтерација на свеста, орални автоматизми, моторни автоматизми со екстремитетите, дистонична положба на екстремитетите, клонии со екстремитетите, и постиктален период (20, 21).

Токму евалуацијата на семиологијата на фокалните епилептични напади придонесува за подобро разбирање на локализацијата на епилептични зони и е особено важна во предхируршката проценка на пациентите со рефракторна фокална епилепсија. Семиологијата на нападот е важна алатка во латерализацијата на фокусот кај МТЛЕ (22). Абдоминалните аури се чести кај темпоралните лобарни епилепсии, но понекогаш абдоминалните аури може да бидат предизвикани кај екстратемпорални епилепсии - главно од фронтален лобус и инсула. Абдоминалните аури најчесто се опишуваат како: наузеа, напнатост, тежина, притисок и болка, движења како вртење и извртување во

абдоменот, чувство на електричен шок, болки, вибрации, треперење, чувство на пеперутки и возбуда, гасови и чувство на подуеност, топли и ладни сензации, чувство како да се вози во лифт, како и печење. Сензациите најчесто започнуваат во епигастриумот или стомакот, во среданата линија и може да останат локализирани таму, но често знаат да се искачат кон градите, грлото, главата па дури и лицето (23). Епигастричните сензации слични на епигастричните аури може да бидат предизвикани со електрична стимулација на инсулата. Исто така, има објавени резултати и од абдоминални сензации предизвикани со електрична стимулација на други структури како што се: мезијално темпорални структури, базални ганглии, суплементарна моторна ареа, палидум и центрум медианум во таламус (24, 25). Овие истражувања покажале дека опишаната симптоматологија е резултат на инволвирање на околните мозочни структури. Најчесто, едностраните автоматизми со горните екстремитети се поврзани со ипсилатерален почеток (19, 20). Некои автори, сепак, го оспоруваат ова тврдење и не пронашле латерализирачка вредност на автоматизми со горните екстремитети (17, 18, 23, 26). Резултатите од друга студија упатуваат пак на тоа дека на почетокот на едностраниот моторен автоматизам без дистонична положба може да се локализира почеток на нападот на контралатералниот темпорален лобус од неокортексот (23). Дистониите се јавуваат сигнификантно почесто контралатерално од страната на фокусот. Кај билатерална дистонија на двата горни екстремитети, епилептиформните избивања кај пациентите со мезијална темпорална епилепсија се регистрираа вообичаено билатерално. Унилатералната дистонична положба на раката или на ногата кај комплексни парцијални напади на пациенти со МТЛЕ со дистонична положба, секогаш укажуваат на контралатералност од икталното празнење (23, 27, 28). Понатамошни студии, на помали популации на пациенти со МТЛЕ, ја имаат потврдено оваа асоциација, но со големи варијации во фреквенцијата за време на истражувањата (10 – 72%) (29 – 33). Заклучокот од овие студии укажува дека дистоничната положба е контралатерална на фокусот на нападот, и тоа со предвидена вредност од 90-98 %. Мозочните механизми кои се под влијание на дистоничните положби рефлектираа специфично основно проширување на икталното празнење, отколку при почетокот на нападот. Имицинг студиите сугерираат дека икталните дистонични положби се сигнификантно поврзани со зголемувањето во перфузијата и намалувањето во метаболизмот на базалните ганглии, контралатерално на дистоничниот екстремитет (34,

35). Ова е анатомски експериментален доказ на проекциите од хипокампус до базалните ганглионски структури кај луѓето, преку форникс, кој всушност може да ја скрие контралатералната природа на знакот (24).

Латерализирачката вредност на афазите е голема, тешко се разликува од постикталната конфузија (36, 37). Семиологијата на нападот е многу корисна алатка. Меѓутоа таа бара стандардизација меѓу оценувачите. Неопходно е да бидат вклучени само недвосмислени клинички манифестации на нападот, а воедно и да се постигне конзенсус на неколку квалификувани набљудувачи. Не е реткост да се видат спротиставени латерализирачки знаци кои се случуваат во еден напад. Понекогаш не е доведен само еден напад за да според клиничките знаци се оцени фокусот, потребни се и повеќе внимателно набљудувани напади, за да се дојде до точен заклучок за латерализациската вредност на клиничките знаци од нападот (38 – 41).

Две третини од сите пациентите со фокални напади имаат еден или повеќе ГТКН, или ги имале некогаш порано во животот, така што се претпоставува дека ГТКН можат да водат до секундарно оштетување во хипокампаалните делови на темпоралниот лобус. МР студии покажуваат намален волумен во соседните гируси на хипокампусот, на едната или на двете страни (42, 43).

## **1.5 Електроенцефалографски наоди**

Електроенцефалограмот е асоциран со антериорни темпорални шилци или остри бранови со максимална волтажа над антериорните темпорални региони кај 90% од пациентите со МТЛЕ (44).

Латерални темпорални епилептиформни празнења може повремено да се појават кај МТЛЕ, но конзистентни латерални темпорални епилептиформни празнења ја зголемат можноста за поголем или екстремезио-темпорален фокус. Околу една третина од пациентите имаат билатерални темпорални интериктални епилептиформни празнења, кои стануваат евидентни со долготрајно ЕЕГ снимање (45).

Мезиалната ТЛЕ, исто така, може да биде асоцирана со бавни бранови кои имаат локализирачка вредност. Темпорална интермитентна ритмичка делта активност се гледа кај мал број на пациенти, но е асоцирана со ТЛЕ до 80% (46 - 49). Постикталното

успорување често корелира со страната на почетокот на нападот, иако може да настане по пропагацијата на нападите и е помалку специфично.

Нападите се преставени со комплексни бранови на ЕЕГ со перзистентни ритмички празнења кои еволуираат во фреквенцијата, морфологијата и електроцеребралното поле. Фокалната унилатерална предно-темпорална регуларна и ритмичка повремена тета или алфа активност (обично 5-9 Hz) е карактеристика на МТЛЕ, кога се јавува по соодветната клиничка семиологија и се чини стабилна во текот на целиот живот. Risinger го рапортирал ова кај 94% од пациентите со МТЛЕ и прецизно го латерализира почетокот на нападот кај 95% од пациентите (47 – 55).

## **1.6 Невроимејдинг и хипокампадна склероза**

Хипокампадна склероза е најчест патоморфолошки наод кај пациенти со МТЛЕ (26). Поврзаноста помеѓу хипокампадна склероза (ХС) и епилепсијата е позната речиси два века. Многу години ХС беше проучувана во постморталните серии; од средината на 20 век, хируршки примероци од ресекција на темпоралниот лобус обезбедија нови и важни сознанија. Во раните 1990-ти, се потврди дека магнетната резонанца (МРИ) може да ја детектира ХС. Стандардниот МРИ-протокол за абнормалности на темпоралниот лобус користи коронарни пресеци перпендикуларни на долгата оска на хипокампусот. Резултатите од бројни студии, детално анализирани во ревизорскиот труд на Malmgren & Thom од 2012 година, (56) може да се сумира на следниов начин: МРИ карактеристики на ХС вклучуваат намален хипокампулен волумен, зголемен интензитет на сигналот во T2-секвенците и нарушена внатрешна архитектура. Хистопатолошката дијагноза на ХС обично е јасна, со невронска загуба и хронична фибриларна глиоза централно поставена во слојот на пирамидални клетки. Постојат неколку обрасци или подтипови на ХС диференцирани при хируршки серии врз основа на квалитативни или квантифицирани проценки на регионалната загуба на невроните. Патолошките промени на ХС вклучуваат дисперзија на гранулираните клетки, развој на врзни влакна и промена на интернеурони. Исто така, може да има и екстензивна склероза на соседните структури во медијалниот темпорален лобус, вклучувајќи ги и амигдалата и парахипокампадниот гирус. Суптилна кортикална невропатологија можат да биде присутна паралелно со ХС. Ревидираната класификација

на дисплазиите кај епилепсијата ги означува истите како фокални кортикални дисплазии тип IIIa. Понекогаш ХС е асоцирана и со втора лезија, или во темпоралниот лобус или екстратемпоралено, најчесто ипсилатералено со ХС. Присутна ХС на предоперативна МНР сугерира добра прогноза за редукција на напади, по ресекција на темпоралниот лобус (ТЛР). Доколку адекватна МРИ не покажува структурна корелација кај пациентите со МТЛЕ, функционалните студии се од посебна корист, особено ако се во согласност со наодите на икталната електроенцефалографија (ЕЕГ). Фокалниот хипометаболизам на <sup>18</sup>F-флуороредоксиглукоза-позитрон емисиона томографија (ФДГ-ПЕТ) ипсилатерален на симптоматскиот темпорален лобус предвидува добар хируршки исход. Дополнителна вредност на <sup>11</sup>C-Флумазенил-ПЕТ (ФМЗ-ПЕТ) и протонска магнетна резонантна спектроскопија (МРС) е помалку јасна и утврдена. Хируршки методи во последно време еволуираа, особено во правец за ресекција на помалку ткиво, се со цел да се зачува функцијата без да се влијае исходот за редукција напади. Околу две третини од пациентите оперирани заради МТЛЕ со ХС се со целосна контрола на напади. Сепак, најдобриот хируршки пристап за оптимизирање на исходот од нападите останува контраверзен.

## 1.7 Фамилијарни форми на МТЛЕ

Етиологијата на мезијалната темпорална лобусна епилепсија (МТЛЕ) останува непозната и традиционално е прифатена како стекнато нарушување. Во последно време, овој поим се соочува со предизвици поради новите докази за фамилијарна агрегација. Првично, фамилијарната мезијална темпорална лобусна епилепсија (ФМТЛЕ) е карактеризирана како бениген синдром со напади со психичка/емотивна и автономна феноменологија, не асоцирана со хипокампалната склероза (ХС) или со фебрилните напади (ФН) (57). Истата група автори подоцна ги презентираше податоците за клиничка и семејна историја на 20 нови семејства со унифициран бениген тек на оваа форма на епилепсија (58). Меѓутоа подоцна, беа опишани и повеќе хетерогени фенотипови, со благи до тешки МТЛЕ, и променлива асоцијација со ХС и ФН (59, 60). Во моментот се препознаваат неколку различни подвидови како: бенигна ФМТЛЕ без ХС или ФН и ФМТЛЕ поврзани со ХС и / или ФН (6). Една неодамнешна студија покажа дека ФМТЛЕ

претставува речиси една петтина од ново дијагностицираните не-лезионелни МТЛЕ (7). Неколку локуси биле инволвирани во генетската архитектура на ФМТЛЕ; главно се DEPDC5 (5, 59, 60), и SCN1A (7, 44).

## 1.8 МТЛЕ и SCN1A ген

Генетските варијации на DNA секвенците можат да бидат мутации (со фреквенција на појавување кај населението < 1%) и полиморфизми на единечен нуклеотид (SNP, кои се јавуваат кај > 5% од населението) и истите подразбираат делеција, инсерција или замена на една азотна база од DNA. SNP е варијација во единечен нуклеотид во DNA секвенцата. Со оглед на тоа дека секој SNP претставува различна форма на еден ист ген (алела), оваа варијација резултира со транслација на различни аминокиселини во протеините на различни индивидуи. SNP може да се најде во склоп на кодирачки, некодирачки, промотерски и интергенски (spacer region) регион на DNA, и во првите два случаи може да предизвика клинички сигнификантни ефекти. Кога SNP е лоциран во кодирачкиот регион постои потенцијал за промена во аминокиселинската секвенца на протеинот, а тоа резултира со променета функција на протеинот (метаболички ензим или рецептор). SNP лоциран во некодирачкиот регион може да влијае преку креирање на различни модели на генски сплајсинг, преку промена на секвенцата на некодирачкиот (регулаторен) регион, со што може да доведе до променета форма или количина на експресираниот протеин. Само оние SNP (nonsynonymous SNPs) кои ја менуваат аминокиселинската секвенца имаат потенцијал да предизвикаат клинички значајни последици. Останатите (synonymous SNPs) кои водат до синтеза на ист протеин се без променета функција. Невронската хиперекситабилност е главниот настан кој се поврзува со епилепсијата. Натриумот игра мошне значајна улога во генерирањето и во ширењето на акциониот потенцијал, а со тоа и во неврронската хиперекситабилност. Тоа претставува основната причина поради која гените што ги кодираат натриумовите канали се доведуваат во врска со епилепсијата како главни кандидат-гени. Натриумовите канали се наоѓаат во мозокот и во мускулите, каде што го контролираат протоколот на натриум-јоните во клетките. Овие канали транспортираат позитивно наелектризиран натриумови јони во клетката и имаат клучно значење за клеточната улога во генерирањето и трансмисијата на електрични

сигнали. Идентификувани се 10 различни изоформи на натриумовиот канал (Nav1.1–1.9 и Nav). Овие изоформи поседуваат физиолошки значајни функционални разлики. Покрај тоа, натриумовиот канал може да се модулира со протеинска фосфорилација, што влијае врз пикот на натриум струја, брзината и напонската зависност на инактивирањето на каналот. Натриумовите канали се состојат од една  $\alpha$  и две  $\beta$  субединици. На алфа субединицата постојат 4 хомологни домени (I–IV) и секој од нив има шест трансмембрански сегменти. Единаесет различни гени, означени со кратенки од *SCN1A* до *SCN11A*, ја кодираат алфа субединицата, додека три различни гени, означени со ознаки од *SCN1B* до *SCN3B*, ја кодираат бета субединицата. *SCN1A* генот ја кодира алфа субединицата на натриумовиот канал наречена Nav1.1. Овој ген е лоциран на 2q24 хромозомот и содржи 26 егзони кои кодираат протеин од 1998 аминокиселински резидуи. Дваесет и четири различни мутации во различни региони на *SCN1A* генот се посочени дека се одговорни за генетските форми на епилепсијата. Од нив 9 се асоцирани со клинички фенотип познат како „генерализирана епилепсија со фебрилни напади + (GEFS+)“. Останатите петнаесет мутации на овој ген се идентификувани кај пациенти со ретки миоклонични епилепсии во текот на детството. Двата алела (A и C) генетска варијанта на *SCN1A* генот (rs7587026), во популационите студии продуцираат генотипски фреквенции од 5%AA, 32%AC, и 63%CC. Патопфизиологијата на *SCN1A* мутации резултира со намалување на активноста на GABA- ергичните неврони. Пример, повеќето од мутациите кои предизвикуваат Dravet- ов синдром (SMEI) резултираат со губиток на функцијата на овие неврони, додека пак мутациите кои предизвикуваат GEFS+ се missense варијации и влијаат врз активноста на каналите (3).

Сепак, 5% од индивидуите со мутација- позитивен SMEI имаат фамилијарна missense*SCN1A* мутација асоцирана со умерен фенотип (пример GEFS+) кај другите членови на фамилијата (8). Студијата спроведена од Kasperaviciute et al. е мултицентрична, кохорт, мулти- национална генетски асоцирана студија која вклучува субјекти со MTS со и без историја на FS. Целта на оваа студија е да се идентификува поврзаноста и механизмот на фокалната епилепсија кога е асоцирана со претходна медицинска историја на FS во детството. Деталната мета- анализа демонстрира таргет на генскиот кластер лоциран на хромозом 2q24.3 (rs7587026 со интрон на *SCN1A* генот) којшто ги кодира натриумовите канали. Субјектите со FS во раното детство, следени до 15

годишна возраст, и без развој на хипокампадна склероза (HS) не поседувале мутација. Иако студијата не дава објаснување дали FS предизвикува MTS или дали претходно постоечките абнормалности во хипокампусот се предиспозиција на FS (2), резултатите сугерираат дека субјектите со MTS со или без историја на FS поседуваат различни патогенетски механизми за развој на заболувањето. Мета анализата демонстрира сигнификантна генска поврзаност на фокална епилепсија во мезиалниот темпорален лобус со хипокампадна склероза и претходна историја на фебрилни конвулзии со варијации на генскиот кластер лоциран на хромозом 2q24.3 (rs7587026, и интрон од SCN1A генот,  $P=3.36 \times 10^{-9}$ , однос на веројатност (A) = 1.42, 95 % интервал на доверба: 1.26 - 1.59) којшто ги кодира натриумовите канали. Во кохорт се вклучени 172 субјекти со фебрилни конвулзии кои не развиле епилепсија во текот на проспективното следење до 13 годишна возраст и 6456 контроли, при што не е детектирана поврзаност за rs7587026 и фебрилните конвулзии. Овие резултати сугерираат дека интегрирањето на SCN1A во развојот на честиот епилептичен синдром, дава нова насока за биолошко разбирање на фокалната епилепсија во мезијален темпорален лобус со хипокампадна склероза и претходна историја на фебрилните конвулзии и отвора можност за истражување на прогностички фактори и потенцијална превенција од епилепсија кај деца со фебрилни конвулзии. Интересно е тоа што студиите посочуваат на поврзаност помеѓу SCN1A- единечни генетски полиморфизми (rs7587026 and rs11692675) со развојот на MTLE&HS со претходна историја на фебрилни конвулзии (57) и дополнителни SCN1A полиморфизми се идентификувани како ризик фактори за идиопатска/ генетска генерализирана епилепсија (rs11890028).

## 1.9 Прогностички фактори

Во однос на прогностичките фактори се издвојуваат следните три констатации:

- ▶ Постојат голем број на прогностички фактори објавени во бројни студии за МТЛЕ, и тоа следните: почетокот на епилепсијата во пораната возраст, историјата на фебрилните конвулзии, интерикталната епилептиформна активност или електроенцефалограмот (ЕЕГ), траењето на епилепсијата, реакцијата на првиот антиепилептичен лек, бројот на нападите во еден месец пред почетокот на

третманот, присуството на хипокампадна склероза, возраста кога настанала трауматичната повреда на мозокот, присуството на ментална ретардација, како и женскиот пол (61 – 63).

Иако се постигнати значителни резултати во разбирањето на природната историја на МТЛЕ во последните децении, една од ограничувањата на претходните студии е дека голем број пациенти доаѓаат од центри за епилепсија од трето ниво, со што се зголемува популацијата резистентна на лекови.

- ▶ Сигнификантна асоцијација на мезијалната темпорална епилепсија со хипокампадна склероза и фебрилни конвулзии е најдена со одредени варијанти на SCN1A генот (rs7587026) (57).
- ▶ SCN1A генот кодира експресијаво мозокот на субединица на натриумови канали. Негови мутации се најдени кај некои форми на генетски генерализирани епилепсии. Од друга страна SCN1A кодираната субединица на натриумовите канали е цел на многу антиепилептични лекови (57).

### **3.0 Мотив**

Иако е постигнат голем напредок во разбирањето на епилепсијата од мезијалниот темпорален лобус, сеуште постојат многу дилеми особено за поврзаноста и интеракцијата на генетските фактори, фебрилните конвулзии, хипокампалната склероза, клиничките варијабли и МТЛЕ.

Достапните студии од областа, во главно потекнуваат од високо специјализирани хируршки центри и поради тоа, најверојатно постои биас кон прогнозата во правец на рефракторност. Поради ова, постоењето на клинички фенотипови (форми) со бенигна еволуција и добра прогноза веројатно е недоволно препознаено.

Од тука произлезе и основниот мотив на ова истражување, да се опфатат и евалуираат различните форми на болеста, како и факторите кои влијаат врз прогнозата, во студија која опфаќа поширока кохорта на пациенти и не е ограничена само на рефракторни случаи упатени за хируршки третман.

Од мотивот произлезе и *основната хипотеза* на ова истражување, која гласи: *мезијалната темпорална епилепсија е веројатно хетерогено заболување и врз основа на разликите во текот на болеста, ремисијата на нападите и осетливоста на антиепилептични лекови постојат бенигни фенотипови на основното заболување, мезијална темпорална епилепсија (МТЛЕ), кои бенигни фенотипови имаат различни прогностички фактори во споредба со рефрактерниот тип на МТЛЕ.*

### **3.0 Цели**

Цели на студијата се:

- ▶ Да се изврши дефинирање на различните фенотипови на МТЛЕ.
- ▶ Да се изврши евалуација на семиологијата, текот на болеста, како и на карактеристиките на епилептичките напади кај различните фенотипови на МТЛЕ.
- ▶ Да се изврши евалуација на клиничките прогностички фактори на МТЛЕ, како што се: пол, возраст на започнување и траење на епилепсијата, историја за фебрилни конвулзии, постоење и на генерализирани напади, време од почеток на нападите до поставување на дијагнозата, број на антиепилептични лекови.
- ▶ Да се изврши евалуација на неврорадиолошките прогностички фактори на МТЛЕ, а особено постоењето на хипокампалната склероза кај пациентите со МТЛЕ.
- ▶ Да се изврши евалуација на генетските прогностички фактори на МТЛЕ, особено на SCN1A варијантата (rs7587026).

## **4.0 Материјал и методи**

Студијата беше организирана и спроведена на Универзитетската клиника за неврологија во Скопје, а дел од резултатите на студијата беа изработени во генетската лабораторија на Факултетот за фармација – УКИМ во Скопје.

### **4.1 Примерок на испитаници**

#### **Големина и дефиниција на примерокот**

Во студијата беа обработени 65 испитаници, дефинирани како примерок на пациенти со мезијална темпорална епилепсија од обата пола, кои се на медикаментозна терапија. Испитуваната група на пациенти потекнуваше од базата на податоци на Универзитетската клиника за неврологија во Скопје, од која беа идентифицирани пациентите кои ги исполнија критериумите за вклучување во оваа студија. Сите пациенти пополнија согласност одобрена од етичкиот комитет при Медицинскиот факултет во Скопје. Со пациентите се постапуваше според етичките принципи на Хелсиншката декларација.

### **4.2 Критериуми за вклучување во студијата**

Во студијата беавклучени сите пациенти дијагноза на МТЛЕ од било која етиологија, освен тумор, васкуларни или кортикални малформации. Дијагноза на мезијална темпорална епилепсија беше поставена според дијагностичките критериуми на Интернационалната лига против епилепсија и вклучуваше:

-семиологија типична за напади од мезијалниот темпорален лобус (според анамнестички податоци или според евидентиран напад при видео ЕЕГ); т.е. аури кои се состојат од епигастрични, автономни и/или психички сензации, проследени со престанок на моторната активност, прогресивно пореметување на свест, автоматизми на устата и горните екстремитети, со или без секундарна генерализација);

Останатите инклузиони критериуми беа:

- епилептиформна активност (интериктални и / или иктални електроцефалографски абнормалности) надпредните темпоралните регии на ЕЕГ. Пациентките кај кои не беа регистрирани епилептиформни избивања на ЕЕГ, но имаа типична клиничка слика за МТЛЕ, беа вклучувани во студијата со оглед на тоа дека и според актуелната литература, кај околу 10 % од пациентите и повтроувани ЕЕГ не регистрираат типични епилептиформни избивања;
- наод на МРИ кој е во граници на нормала (не-лезионална МТЛЕ) или со присуство на атрофија и зголемен хипокампален сигнал (МТЛЕ асоцирана со ХС);
- кои се исклучиво на фармаколошка терапија.

### 4.3 Критериуми за исклучување од студијата

Критериуми за исклучување од студијата беа следните:

- дијагноза на епилепсија која не е од типот на МТЛЕ;
- дијагноза на епилепсија од типот на МТЛЕ, но етиологија на: тумори, васкуларни или кортикални малформации;
- хируршки третман и други постапки на нефармаколошка терапија;
- не потпишана согласност за учество во студијата.

### 4.4 Критериуми за поделба по групи

Долготрајната контрола на нападите за секој пациент беше проценувана за целиот период од почетокот на нападите. Според фреквенцијата на нападите, пациентите беа поделени во три групи.

**Првата група** ја сочинуваа пациенти кои немаа напади за време на евалуацијата, т.е. кои беа во ремисија. Ремисијата е дефинирана како период без напади кој е минимум три пати подолг од најдолгиот период без напади пред воведување на терапијата или пак 12 месеци без напади (се избира еден од двата критериуми, т.е. оној период кој е подолг) (58).

**Втората група** ја сочинуваа пациенти со ретки напади. Тука спаѓаат пациенти кои имаат само аури или до три фокални напади во годината и ниту еден генерализирано тонично-клоничен напад.

Сите пациенти со поголем број на напади ја сочинуваа **третата група** т.е. пациенти со чести напади, односно пациенти со медикаментозно рефракторна форма на епилепсија.

За секој клинички параметар, се правеше компарација помеѓу трите групи на пациенти, со цел да се детектираат параметрите кои влијаат врз прогнозата на епилепсијата.

## **4.5 Тип на студија и протокол на работа**

### ***Тип на студија***

Студијата беше проспективна, при што испитуваната група на пациенти од базата на податоци на Универзитетската клиника за неврологија во Скопје, по идентификацијата на можните кандидати, тие беа повикани на контролни прегледи и беше направена детална реevalуација.

Протоколот за истражување за оваа студија беше одобрен од етичките комитети при Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје. Учеството на сите пациенти беше волонтерско и можеше да се прекине од страна на секоја индивидуа во кое било време во текот на студијата (во согласност со Хелсинки II декларацијата). Сите пациенти потпишаа изјава за информираност и доброволна согласност.

### ***Протокол на работа***

После извршената идентификација на пациентите и исполнувањето на инклузивните критериуми, кај секој пациент беше применуван следниот протокол на работа:

- пациентот, наутро во претходно закажан термин, најпрвин пополнуваше стандардизирани прашалници, заради колектирање надетални анамнестички податоци;
- потоа следеше физикален и невролошки преглед од странана специјалист – невролог;
- после прегледот беше извршено колектирање на крв заради изолирање на геномска ДНК и генотипизација;
- потоа беа направени ЕЕГ снимања.
- на крајот пациентот беше извршено снимање со МНР.

***Податоците за секој пациент вклучуваа:***

- ▶ возраст и пол;
- ▶ комплетна семејна историја;
- ▶ потенцијални претходни настани како: перинатална асфиксија, тешки повреди на главата, ЦНС инфекции или фебрилни конвулзии;
- ▶ детален опис на аури и напади;
- ▶ присуство на секундарни генерализирани напади;
- ▶ возраст при појава на нападите;
- ▶ траење на епилепсијата;
- ▶ епилептитформни празнења на ЕЕГ; и
- ▶ неврорадиолошки наоди.

Возраста при појавата на нападите се однесуваше на возраста при појава на постојаните (вообичаени) напади, со исклучок на фебрилните конвулзии. Траењето на епилепсијата е дефинирано како интервал помеѓу возраста при појавата на постојаните напади и времето кога е спроведена евалуацијата.

- ▶ Кај секој пациент се изврши ЕЕГ снимање за време на будност, а кај поедини пациенти ЕЕГ за време на дневен сон после целовечерна депривација на спиење. За снимањето се користеа 20 дигитални канали, според меѓународните стандарди кои наложуваат поставување на 10-20 електроди, со дополнителни Т1, Т2 електроди. Кај поедини пациенти, кај кои сметавме дека е потребно се извршија и иктални снимања за време на видео ЕЕГ мониторингот.
- ▶ РИ снимања се извршаја кај сите пациенти, со 1.5 Т скенер (коронални Т1-IR, Т2 и FLAIR; аксијални Т2).
- ▶ Особено внимание беше посветено на плазма концентрацијата на АЕЛ со прецизна евалуација на одговорот на терапијата за време на третманот. Долгорочната контрола на нападите кај секој пациент беше евалуирана од периодот на појавата на нападите.
- ▶ Собирање крв и изолација на ДНК
- ▶ Примероци од крв беа собирани во Клиниката за неврологија при Медицинскиот факултет во Скопје, според стандардниот протокол за земање крв. Од секој пациент

беше земена 3 ml периферна крв (EDTA). Изолацијата на ДНК се вршеше со користење на Qiagen Qiaamp DNA Blood kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) според протоколот на производителот. ДНК примероците се чуваа на  $-20^{\circ}\text{C}$  сè до започнувањето на PCR анализите.

- ▶ PCR амплификација на SNP на флуоресцентен Mx Pro 3005 Real Time PCR System (Allel Discrimination/SNP Real Time)
- ▶ Генотипизацијата на ДНК примероците за предвидените полиморфизми беше вршена со употреба на TaqMan allelic discrimination assay (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). ДНК амплификацијата се вршеше преку полимеразата верижна реакција на Real-Time PCR system Mx3005P (Stratagene, La Jolla, CA, USA) во вкупен волумен од 20 $\mu\text{l}$  и 2xMaster Mix 6,25  $\mu\text{l}$  (Taq Man Universal PCR Master Mix, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) и 0,625  $\mu\text{l}$  20x SNP Mix (Taq Man genotyping assays, Applied Biosystems, USA).
- ▶ За да се определи алелниот состав на ДНА примероците, беа користени флуоресцентно обележани проби – линеарни олигонуклеотиди (Taq Man проби), врзани за две спектрално различни бои (FAM и JOE), дизајнирани на начин што овозможува нивна хибридизација за специфичен SNP-алел.
- ▶ Real Time PCR методот се состои од „разорување“ на молекулот на Taq Man пробата составена од секвенција нуклеотиди, комплементарни со специфичен алелен дел од саканиот регион за амплификација, на чиј 5' крај е врзан флуорофор, а на 3' крај – „квенчер“. Во услови кога нема хибридизација, „квенчерот“, поради нивната меѓусебна близина, ја оневозможува флуоресценцијата на флуорофорот, а во текот на амплификациониот процес, со експоненцијалното синтетизирање на саканиот PCR фрагмент, полимеразата со нејзината 5' полимеразна активност, го „разорува“ молекулот на Taq Man пробата, ослободувајќи го флуорофорот во растворот и овозможувајќи негова флуоресценција. Присуството или отсуството на карактеристичниот алел се дефинира врз основа на Ct вредноста карактеристична за алел-специфичната проба. Со секој нареден амплификативен чекор се ослободува дополнително количество флуорофор, со што се овозможува „real-time“ определување на саканиот продукт во секој циклус. Специфичноста и сензитивноста, како и автоматизираноста на целиот процес и избегнувањето на

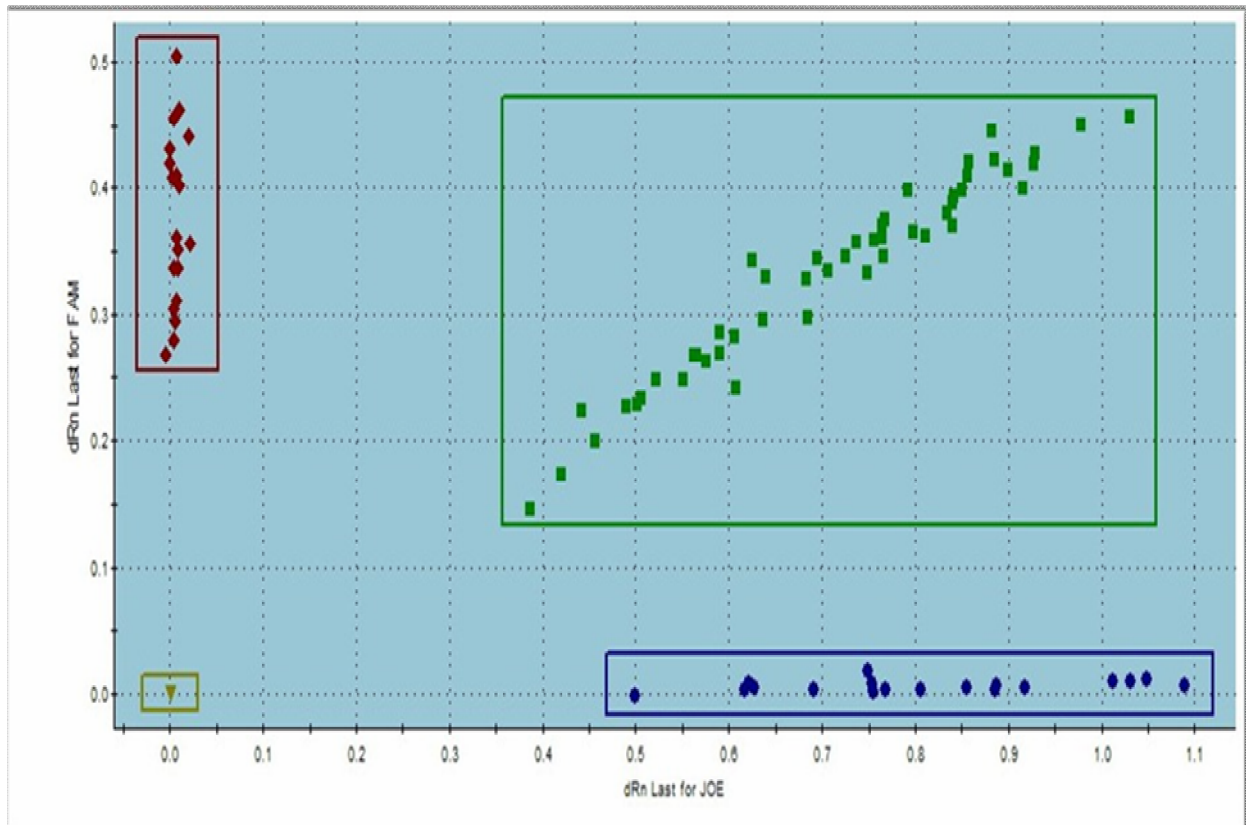
пост-PCR манипулацијата на добиените фрагменти за детектирање на алелите – со што се спречува дополнителна контаминација, а се заштедува и време – го прават овој метод супериорен во однос на традиционалниот PCR метод.

- ▶ Овој метод беше користен за утврдување на фреквенцијата на полиморфизмите на SCN1A генот, чија локализација, заедно со секвенциите на прајмерите, како и типот на полиморфизмот, се: SCN1A (ген), 2q24.3 (локализација), CTGTGAAACAAAAGCATACTAGCAA[A/C]ATATATTACAAAGAACATGGATA AT (олигонуклеотидна секвенца),
- ▶ Реакцијата за PCR се одвиваше на следниве температури:
  - ▶ – 2 минути на 50°C;
  - ▶ – 10 минути на 95°C;
  - ▶ – 30 секунди на 92°C;
  - ▶ – 1 минута на 60°C.
- ▶ Последните два чекора се одвиваа во последователни 45 циклуси. Паралелно со анализите беа пуштани и примероци од слепа проба во која немаше ДНК.
- ▶ 3.3.1.Анализа на полиморфизмите кај Real Time PCR реакциите
- ▶ Анализата на генетските варијации на амплифицираните PCR продукти на real-time PCR апаратот од Stratagene, беше направена со помош на Mx Pro 3005 софтвер кој овозможува дискриминација на различните генотипови анализирани гени врз основа на детекцијата на моќноста на флуоресцентниот сигнал (Ct) од ослободениот флуорофор од Taq Man пробата хибридизирана за карактеристичниот алел (Слика 1).

***Беа следени следните податоци:***

1. Податоци во врска со епилепсијата:
  - ▶ Страна на фокусот на ЕЕГ или страна на хипокампаалната склероза,
  - ▶ Возрастна почетокот на непровоцираните напади,
  - ▶ Постоење на фебрилни конвулзии,
  - ▶ Возраст на пациентот,
  - ▶ Бројот на антиепилептичните лекови,

- ▶ ЕЕГ видео-снимка,
- ▶ Среден месечен број на напади,
- ▶ Фамилијарна анамеза.



Слика 1. Определување на генетските варијации со TaqMan allelic discrimination assay

***Податоци кои беа следени во врска со карактеристиките на нападите:***

а. Аурата кај пациентот: сензорни феномени- висцерални и звучни илузии; аудитивни, визуелни сложени, густаторни и олфакторни халуцинации; висцеросензорни симптоми како што се постоење на епигастрични сензации; автономни феномени- срцебиене, пиелоерекција, диспнеа; искуствени феномени- како што се ментални, интелектуални, психички феномени, страв, дежа ву и жаме ву. Аурата беше дефинирана со помош на интеракција од страна на пациентот, за време на земањето на детални анаместички податоци.

б. Иктална состојба на свеста: пореметена или сочувана.

в. Иктални автоматизми: oro-алиметални автоматизми, автоматизми со горниот-те екстремитет/и.

д. Икталнимоторни знаци: дистонична положба на горните и долните екстремитети, клонични феномени.

е. Постиктални знаци: постиктална афазаија, која беше дефинирана од страна на интеркција со статус на набљудувач во текот и после напад.

**Податоци од интерес во врска со епилептогениот фокус:** доколку кај пациентот се регистрираа еднострани промени на ЕЕГ и МРИ, беше класифициран како унилатерален (лев или десен). Доколку се регистрираа билатерални ЕЕГ или МНР промени, тој беше класифициран како билатерален фокус.

## 4.6 Статистички анализи

Собраните податоци беа обработени со помош на следните статистички методи:

- Атрибутивните статистички серии беа анализирани со одредување на коефициенти на односи, пропорции, стапки, а воедно беше испитувана и статистичката значајност меѓу откриените разлики.
- Статистичката значајност на разликите помеѓу атрибутивните серии беше тестирана со помош на Хи-квадрат тест, додека помеѓу нумеричките серии беше тестира со помош на Студенов t-тест.
- Веројатноста за асоцијација помеѓу дистрибуциите на фреквенциите на две атрибутивни варијабли беше проценувана со Хи-квадрат тестот.
- Статистичката значајност на разликите беше анализирана со анализа на варијанса - ANOVA со post hoc тест.
- Поврзаноста помеѓу варијаблите беше испитувана со помош на Pearson-овиот коефициент на корелација.

- При тестирање на значајноста на разликите беа вклучени и непараметриските тестови Mann-Whitney U test, и Kruskal – Wallis-ов тест, доколку не се работи за нормална дистрибуции.

## 5.0 Резултати

Во студијата учествуваа 65 пациенти кај кои е дијагностицирана мезијална темпорална епилепсија. Во студијата беа вклучени 40 (61.5%) пациенти од женскиот пол и 25 (38.5%) пациенти од машкиот пол.

### 5.1 Семиологија на нападите

Постоењето на аура се регистрираше кај поголем дел од пациентите 51 (78.5 %). На табела 1 и 2 се податоците за процентуалната застапеност на различни аури и бројот на аури кај пациентите.

Табела бр.1 Приказ на процентуалната застапеност на различни видови аури

Вид на аура		Број на пациенти	Процент
Епигастрична	Нема	42	64
	Има	25	36
Страв	Нема	52	80
	Има	13	20
Веќе видено/ Никогаш видено	Нема	58	89
	жаме ву	3	4.6
	дежа ву	4	6.2
олфакторна	Нема	61	94
	Има	4	6
Друга	Нема	33	50.7

	Има	32	49.3
--	-----	----	------

\*психички и емотивни: страв, веќе видено, раздразливост, обземеност, необјасливо чувство, лошо претчувство.

Кај најголем процент од пациентите се јавуваше еден тип на аура – 56.8 %, два типа на аура се регистрираа кај 29.4 % и три типа кај 13.7 %.

Најчести беа автономните аури: епигастрично чувство, гушење, стегање во гради, топлина, срцебиене, потење, ипсихичките / емотивните аури: страв, раздразливост, обземеност, необјасливо чувство, лошо претчувство, веќе видено/никогаш видено (табела 1). Автоматизми се регистрираа кај 61% од пациентите, орални кај вкупно 24 пациенти, а на екстремитетите кај 33 пациенти.

Табела бр 2. Број на различни видови аури кај поединечни пациенти

Број на аури	Број	Процент
Една	29	56.8
Две	15	29.4
Три	7	13.7
вкупно	51	100.0

Табела бр.3 Приказ на застапеноста на елементарни моторни знаци во тек на нападот

	Број на пациенти	% на пациенти	Вид на елементарни моторни знаци	Број на пациенти	% на пациенти
нема	51	76.8	клонични	4	6
				10	15.3

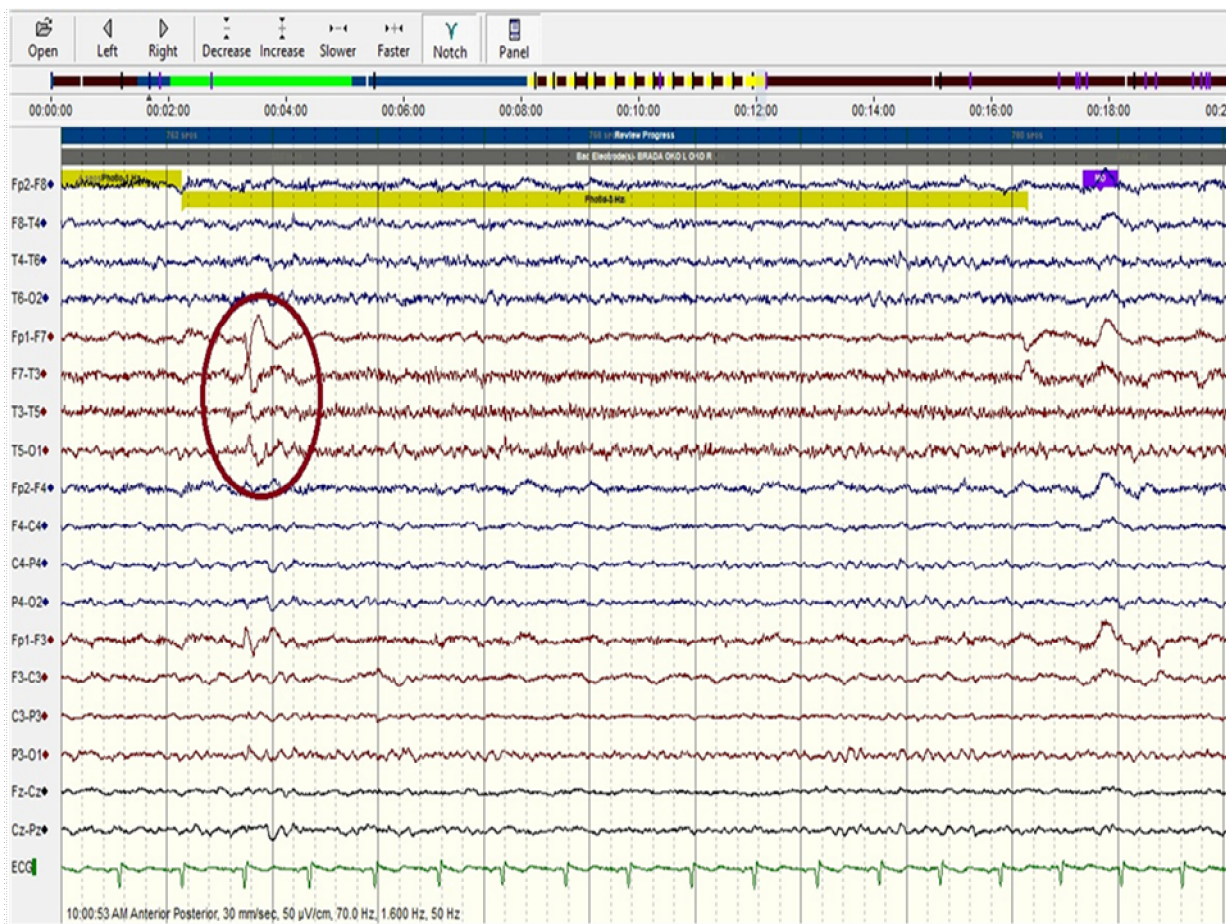
<b>Има</b>	14	23.2	дистонија		
------------	----	------	-----------	--	--

Елементарните моторните иктални знаци се регистрира кај помал број од пациентите (табела 3). Кај вкупно 52 пациенти се доби податок за еден или повеќе ГТКН во текот на животот 80 %.

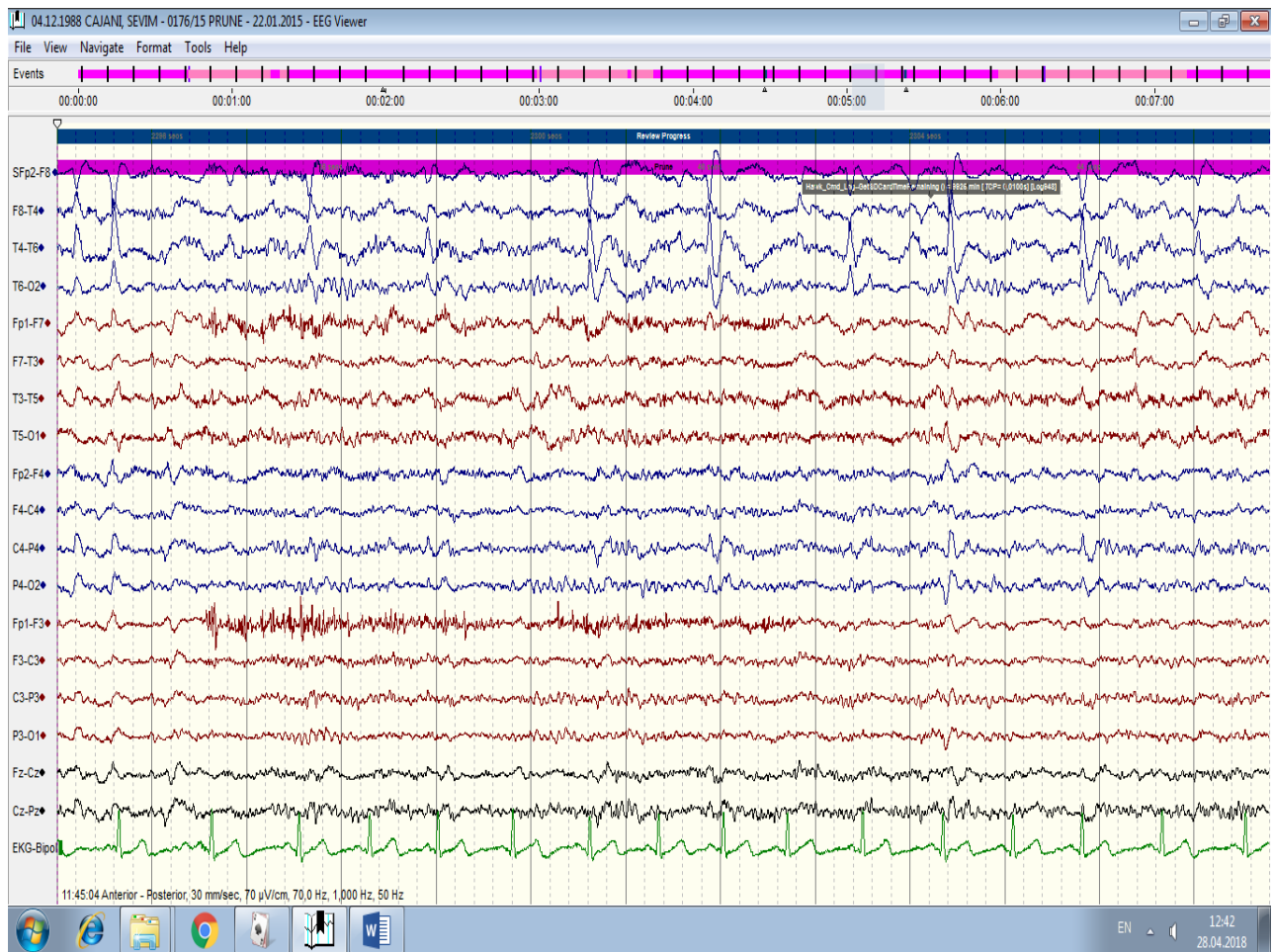
### **5.1.1 ЕЕГ наоди**

Епилептиформна активност (шилци и остри бранови) над антериорните темпорални регии во ЕЕГ беше регистрирана кај вкупно 57 пациенти. Дополнително кај седум пациенти беше регистрирана и иктална активност во тек на пролонгирано видео-ЕЕГ мониторирање. 15 пациенти имаа левостран фокус, 32 деснострани, додека кај 10 пациенти се регистрираше епилептиформна активност над темпоралните регии билатерално.

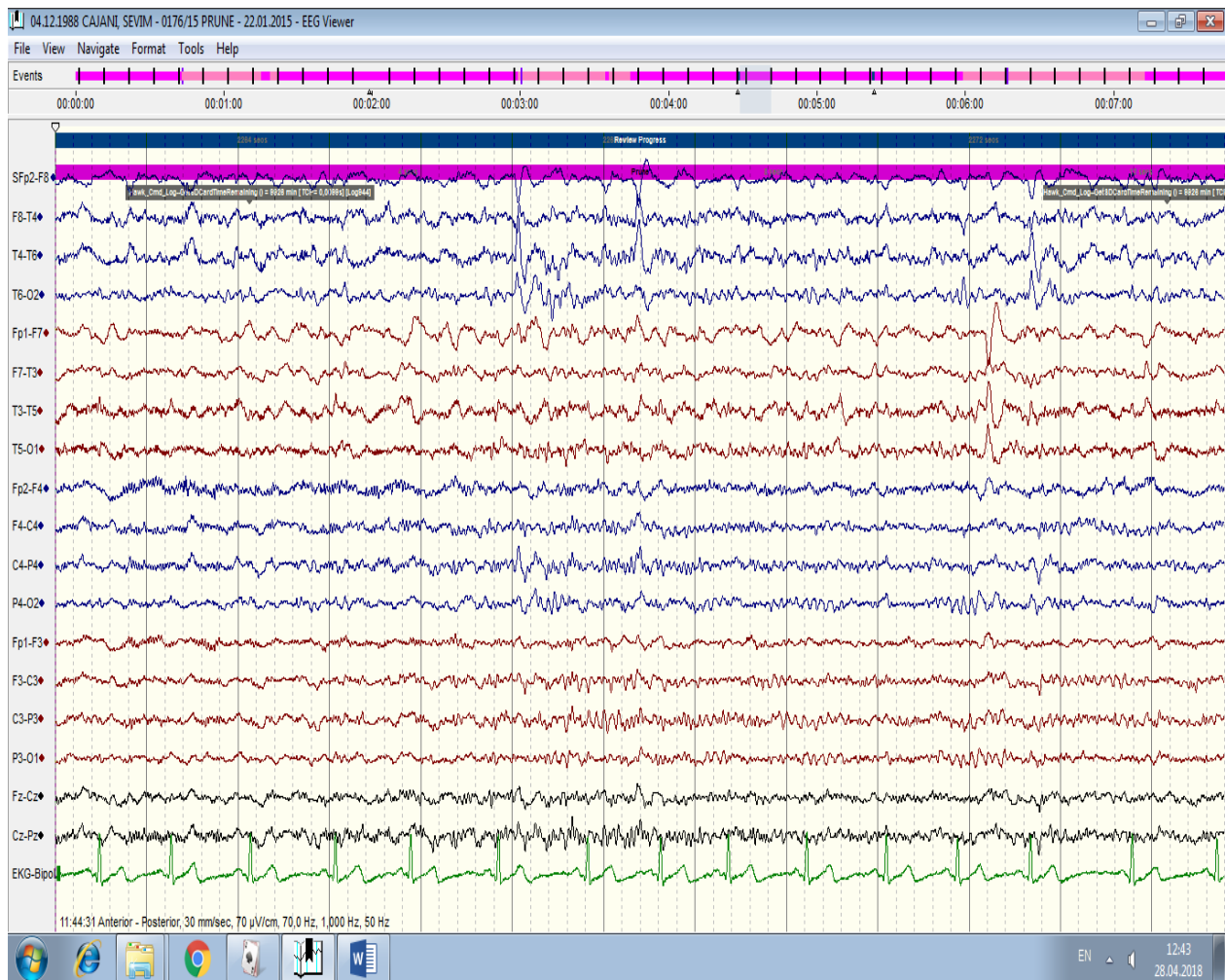
Типични наоди се прикажани на сликите 2 - 5.



Слика 2. Епилептиформна активност – шилец лево предно темпорално кај пациент со МТЛЕ и хипокампадна склероза лево.

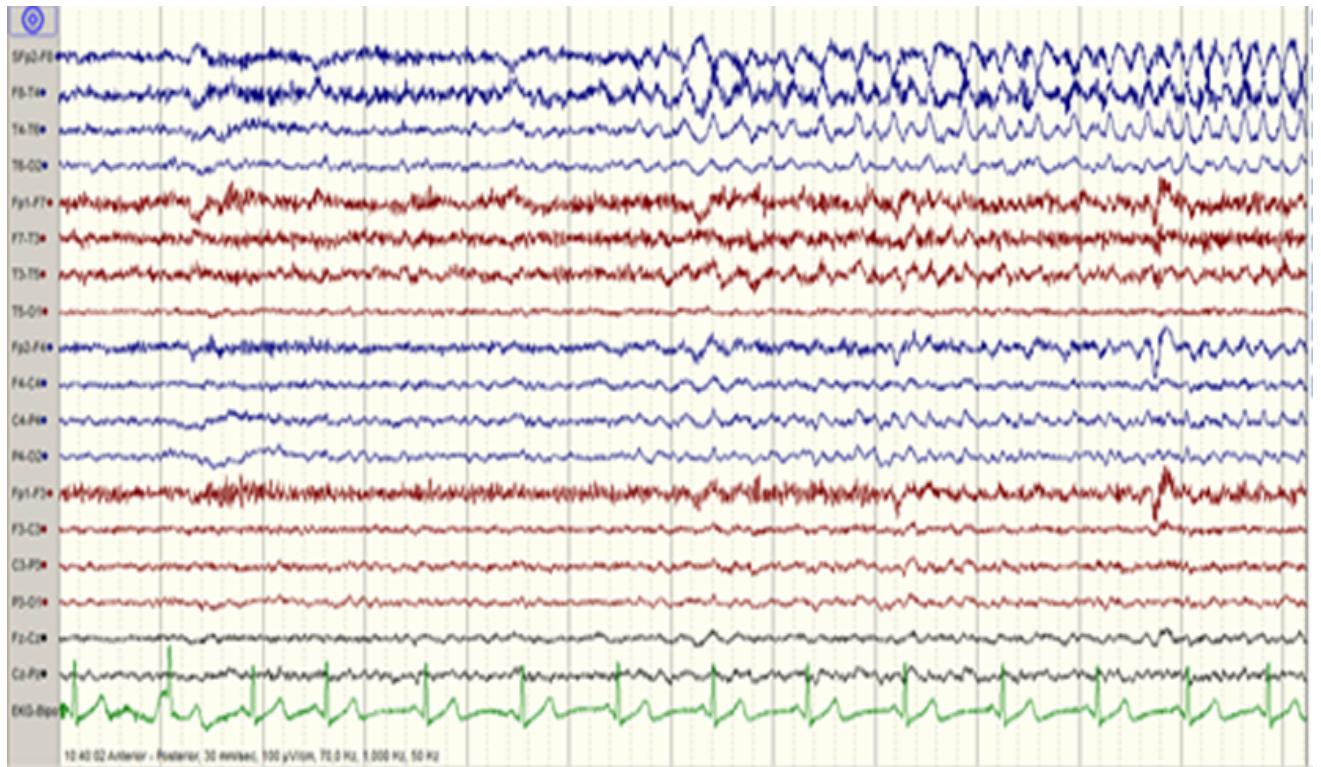


Слика 3. Фреквентно избивање на високоволтирани шилци десно предно темпорално (преиктален build-up).

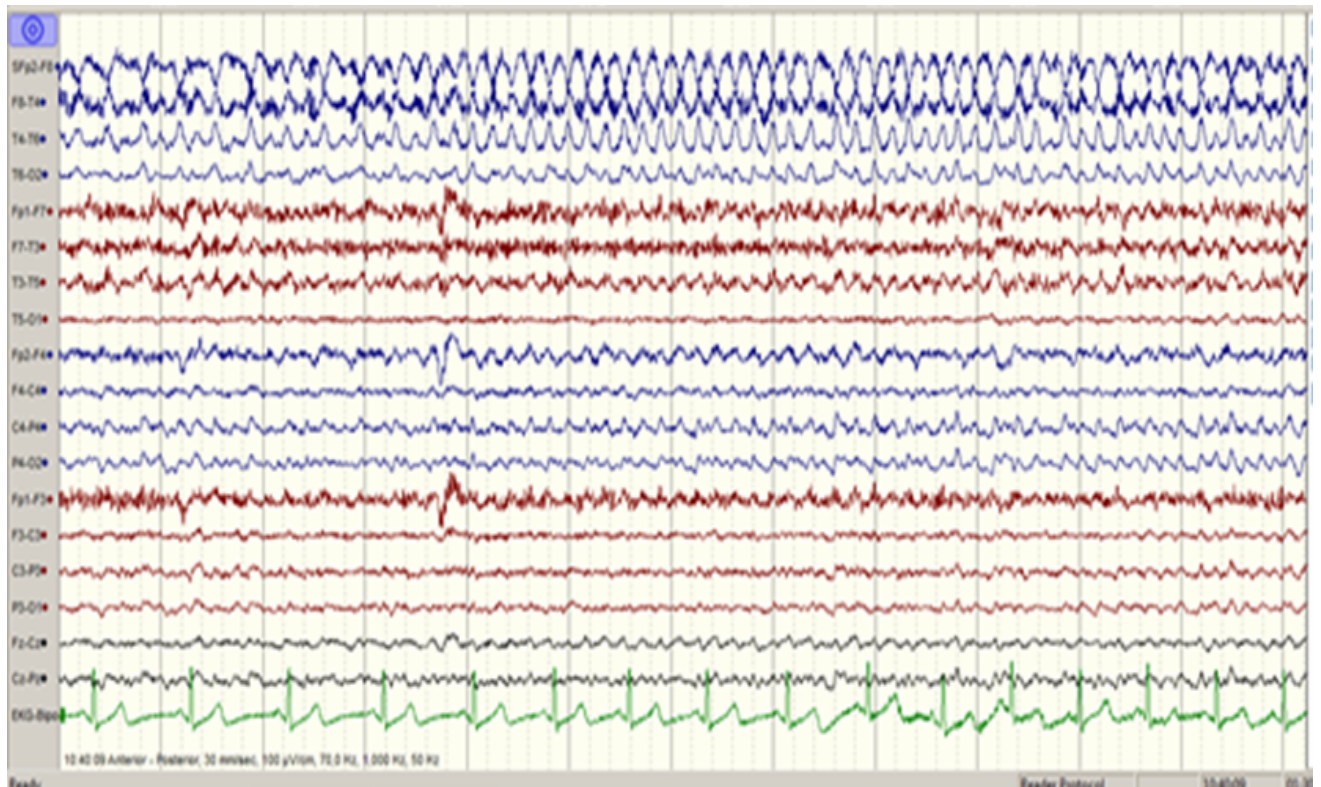


Слика 4. Епилептиформни избивања од високоволтирани шилци десно и лево темпорално.

A



Б





### **5.1.2 Поврзаност на страната на епилептичниот фокус и семиологијата на нападите**

Поврзаноста на страната на епилептичниот фокус и семиологијата на нападите е прикажана на графикон 1.

Епигастричната аура во најголем процент беше застапена кај пациенти со деснострани фокус (од недоминантна хемисфера) со 56.0%, левострани фокус-8.0%, билатерално – 28.0%. Левостраниот фокус верзус останатите локализации е статистички сигнификантно ( $p < 0.05$ ) помалку застапен кај пациенти со епигастрична аура.

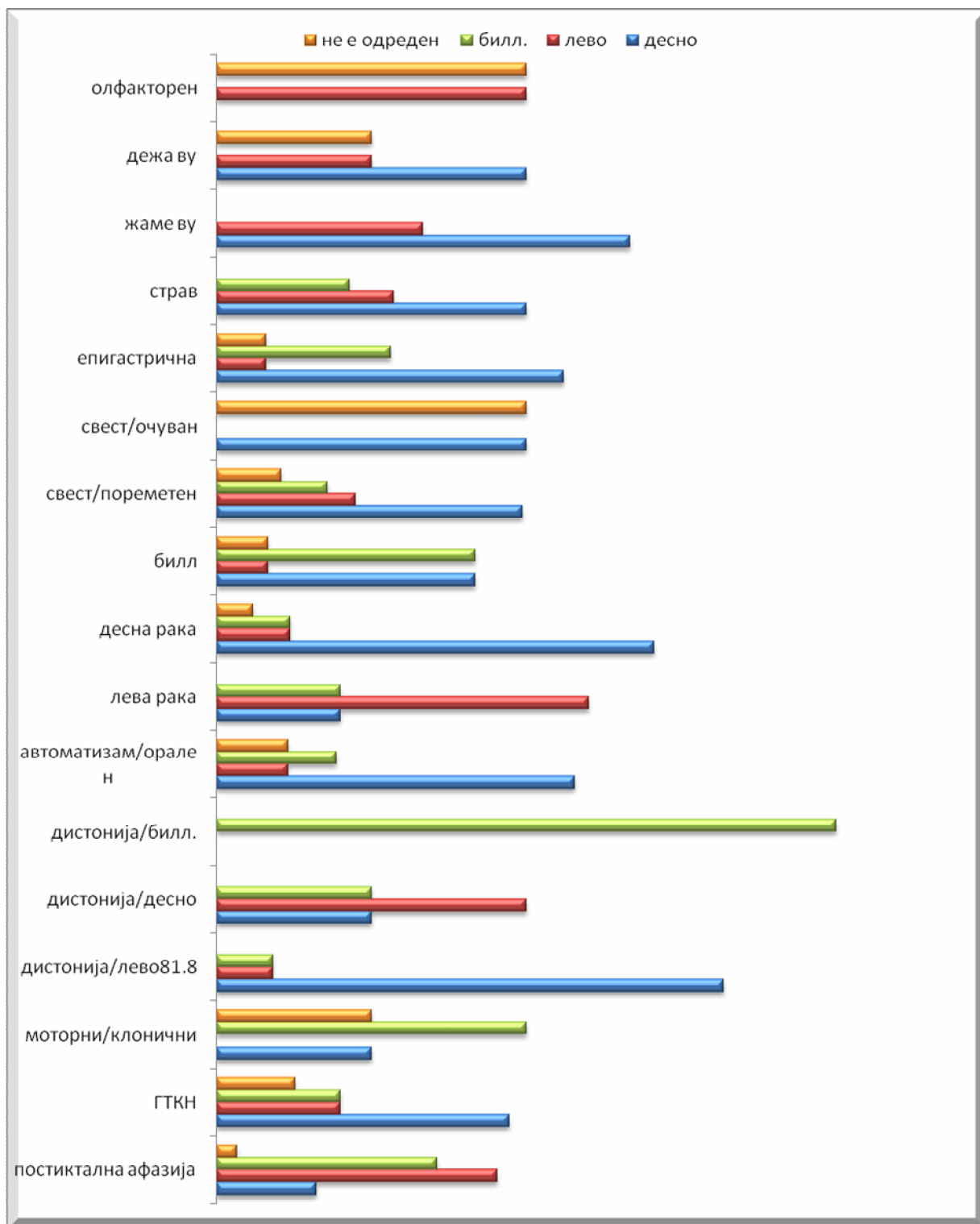
Стравот како вид на аурата во најголем дел се регистрира кај деснострани фокус- 50.0%, но процентуалната разлика помеѓу локализацијата на фокусот е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ .

Психичките аури - веќе видено / никогаш видено и олфактивната аура не покажаа статистички сигнификантна поврзаност со страната на епилептичниот фокус.

Автоматизмите сигнификантно се јавуваат почесто на страната на фокусот кога се унилатерални.

Дистонијата се регистрира статистички сигнификантно почесто контралатерално од епилептичниот фокус.

Веројатна постикталната афазија (со оглед на анамнестичките податоци) е поврзана со левострани (во доминантната хемисфера) фокус. Процентуалната разлика помеѓу локализацијата на фокусот лево верзус десно локализацијата е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0130$ ).



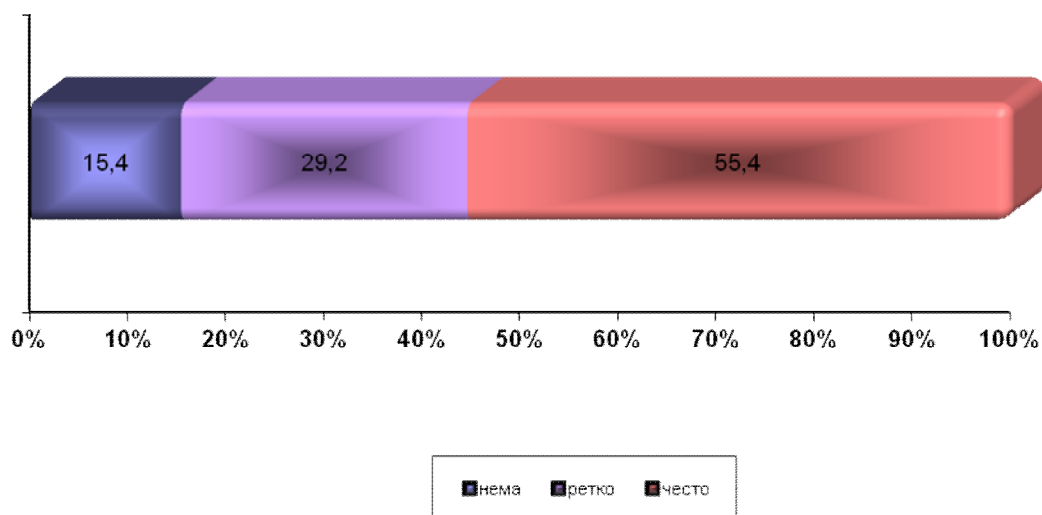
Графикон 1. Семиологија на нападите и страната на епилептичниот фокус

## 5.2 ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ

Пациентите во однос на честотата на нападите се поделени во три групи без напади, со ретки напади и со чести напади. Во примерокот беа вклучени 40 жени и 25 мажи. Десет пациенти (15,4%) беа без напади, 19 (29,2%) имале ретки напади, додека 36 пациенти (55,4%) имале чести неконтролирани напади (табела 4 и графикон 2).

Табела бр 4. Дистрибуција на пациентите според честотата на нападите

Напади	број	%
Нема	10	15,4
Ретко	19	29,2
Често	36	55,4
Вкупно	65	100.0



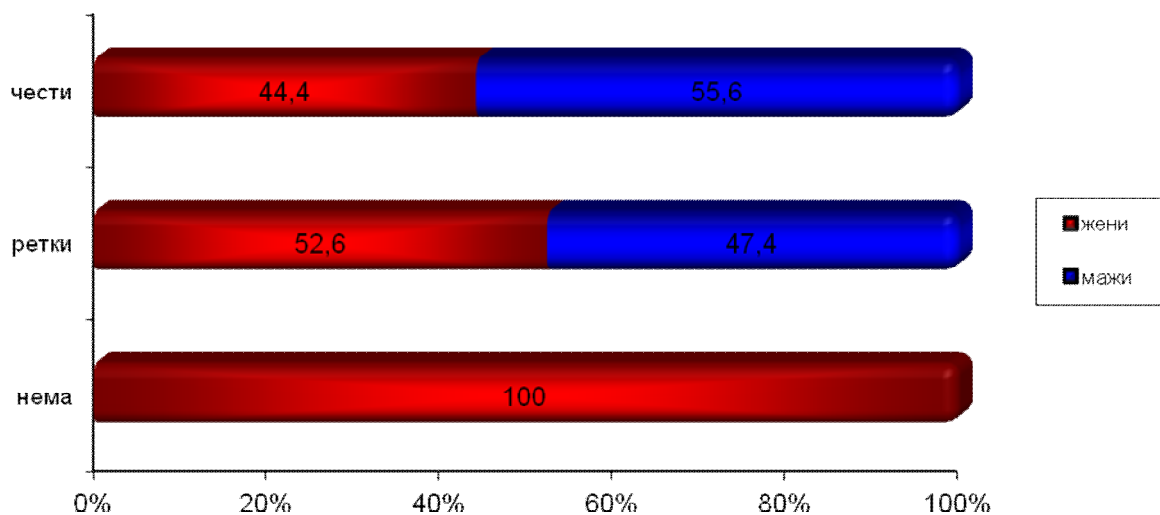
Графикон бр 2. Дистрибуција на пациентите според честотата на нападите

Според Difference тестот регистрацијата на процентуалната разлика помеѓу честите напади верзус останатите модалитети на напади е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.00$ ).

Податоците кои се однесуваат на демографските, клиничките и неврорадиолошките фактори за трите групи на пациенти се прикажани во табела 5 и графикон 3.

Табела бр 5. Дистрибуција на пациентите според честотата на нападите и полот

Напади / пол	нема		Ретки		чести	
	број	%	број	%	број	%
Жени	10	100,0	10	52,6	16	44,4
Мажи	0		9	47,4	20	55,6
вкупно	10	100.0	19	100.0	36	100.0



Графикон бр 3. Дистрибуција на пациентите според честотата на нападите и полот

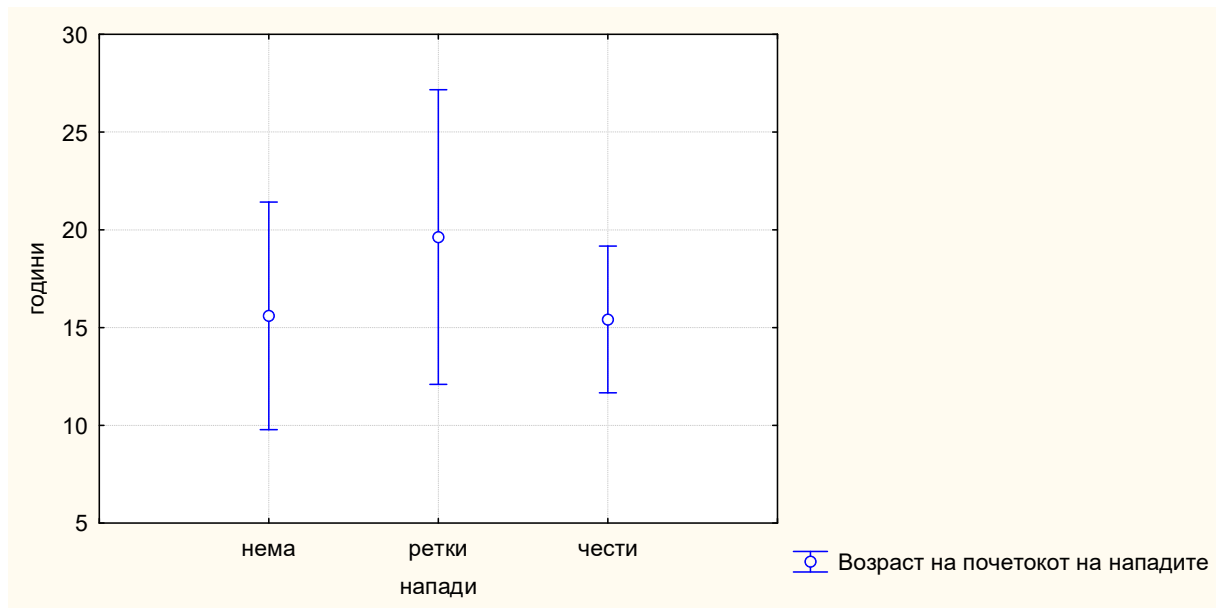
Кај 10 пациентки од женскиот пол не се регистрираат напади. Ретки напади се регистрираат кај 52.6 % кај женскиот пол и 47.4 % кај машкиот пол. Чести напади се регистрираат кај 44.4 % кај женскиот пол и 55.6 % кај машкиот пол (табела 5 и графикон 3). Женските пациенти доминираа во групата без напади и половата разлика достигна статистичка значајност ( $p = 0.02$ ).

Табела бр 6. Приказ на просечната возраст на започнување на нападите според честотата на нападите

Напади	просек	број- N	Стд.Дев
<b>Нема</b>	15,6	10	8,1
<b>ретки</b>	19,6	19	15,6
<b>Чести</b>	15,4	36	11,1

Табела бр 7. Приказ на Analysis of Variance тест разликите на просечната возраст кога започнале нападите кај пациентите

SS - Effect	df - Effect	MS – Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
234,6443	2	117,3222	9301,571	62	150,0253	0,782016	0,461943



Графикон бр 4. Приказ на просечната возраст на започнување на нападите според честотата на нападите

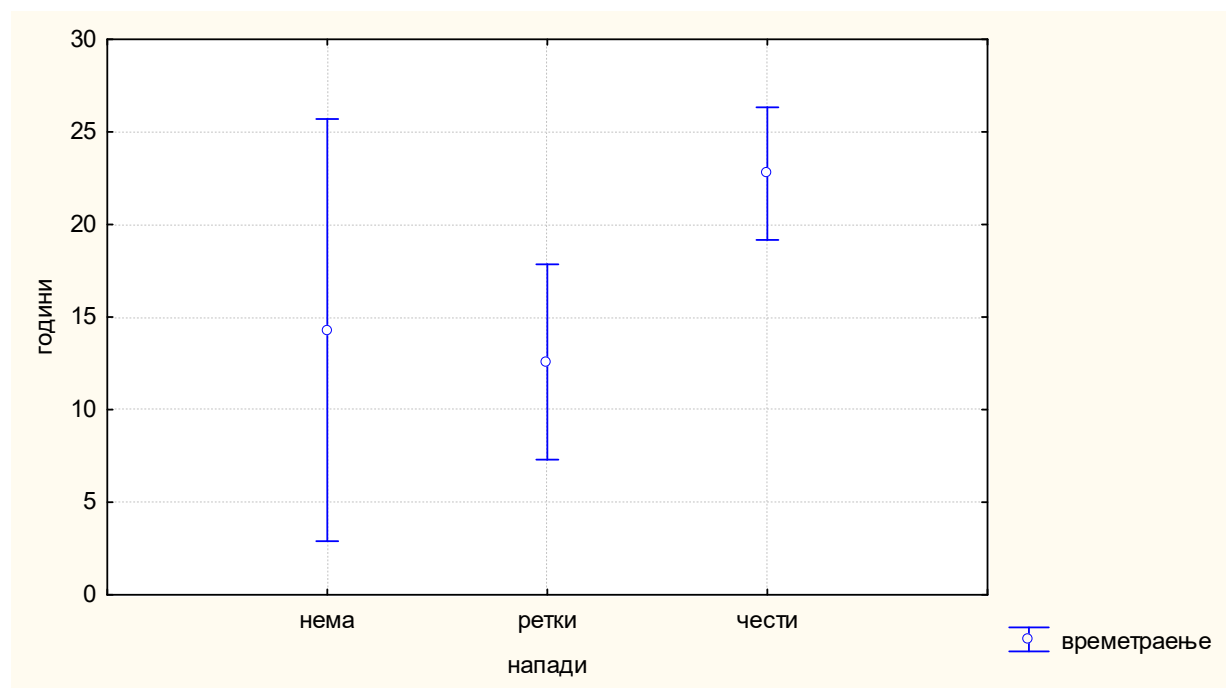
Просечната возраст на пациентите кога започнале нападите кај кои не се регистрираат сега напади изнесува  $15.6 \pm 8.15$  г. Просечната возраст на пациентите кога започнале нападите кај кои се регистрираат ретки напади изнесува  $19.6 \pm 15.6$  г. Просечната возраст на пациентите кога започнале нападите кај кои се регистрираат чести напади изнесува  $15.4 \pm 11.1$  г (табела 6 и графикон 4). Според Analysis of Variance тест разликите на просечната возраст кога започнале нападите кај пациентите според честотата на нападите е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $p = 0.461943$ ) (табела 7).

Средното времетраење на епилепсија кај пациентите изнесуваше 15,8 години (опсег 1 - 34).

Времетраењето на епилепсијата според честотата на нападите е табеларно и графички прикажана (табела 8 и графикон 5). Просечното времетраење на епилепсијата кај кои не се регистрираат сега напади изнесува  $14.3 \pm 15.9$  г. Просечното времетраење на епилепсијата кај кои се регистрираат ретки напади изнесува  $12.6 \pm 10.9$  г. Просечното времетраење на епилепсијата кај кои се регистрираат чести напади изнесува  $22.8 \pm 10.6$  г.

Табела бр 8. Приказ на просечното времетраење на епилепсијата според честотата на нападите

Напади	Просек	број- N	Стд.Дев
<b>Нема</b>	14,3	10	15,93773
<b>Ретки</b>	12,6	19	10,94083
<b>Чести</b>	22,8	36	10,57862



Графикон бр 5. Приказ на просечното времетраење на епилепсијата според честотата на нападите

Табела бр 9. Приказ на Analysis of Variance тест на разликите во просечното времетраење на епилепсијата според честотата на нападите

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
1492,734	2	746,3669	8357,482	62	134,7981	5,536925	0,006131

Табела бр 10. Приказ на Tukey HSD тест на разликите во просечното времетраење на епилепсијата помеѓу пациентите со различна честотата на напади

	нема - M=14,3	ретки - M=12,6	чести - M=22,8
<b>Нема</b>		0,923888	0,112231
<b>Ретки</b>	0,923888		0,008429
<b>Чести</b>	0,112231	0,008429	

Според Analysis of Variance тест разликите на просечното времетраење на епилепсијата кај пациентите според честотата на нападите е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.006131$ ) (табела 9).

Постои голем избор т.н. *post hoc* т.е. тестови кои се изведуваат после ANOVA кога таа дава статистички значајни резултати. Се нарекуваат *тестови на повеќекратана споредба*. Цел им е да откријат која разлика (помеѓу повеќето варијаблии) е заслужна за вкупниот статистички значаен резултат. Според *post hoc* тестот-Tukey HSD разликата е статистички сигнификантна помеѓу времетраењето на епилепсијата кај пациентите со ретки верзус чести напади за  $p < 0.05$  ( $p = 0.008429$ ) (табела 10).

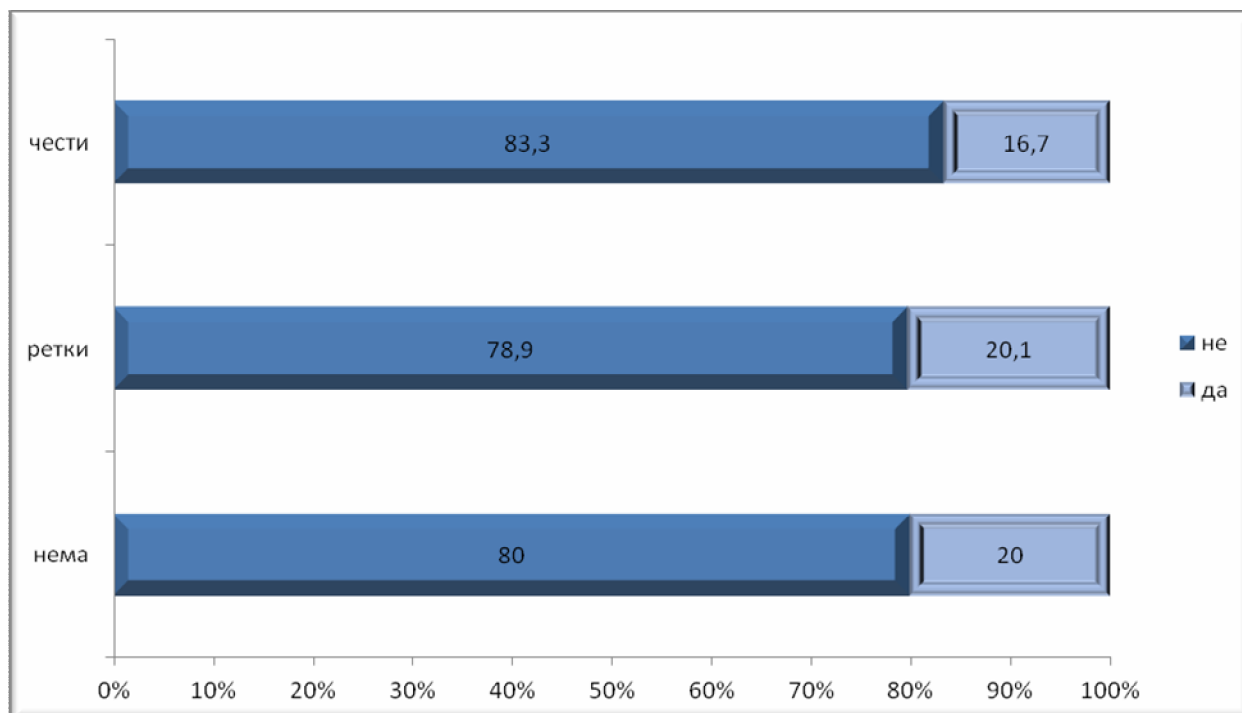
Други варијабли, вклучувајќи ја возраста при појава на напади, историја на фебрилни напади и постоење на генерализирани тонично-клонични напади, не покажаа значајно влијание врз прогнозата.

Табела бр 11. Приказ на честотата на напади и присуството на фебрилни конвулзии

Фебрилни конвулзии/напади	нема		ретки		чести	
	број	%	број	%	број	%
Не	8	80.0	15	78.9	30	83.3
Да	2	20.0	4	20.1	6	16.7
Вкупно	10	100.0	19	100.0	36	100.0

Кај сите три групи во помал процент се регистрираат фебрилни конвулзии и тоа кај оние кои немаат напади сега - 20.0% имаат фебрилни конвулзии, ретки напади - 20.1% и чести напади - 16,7 % (табела 11 и графикон 6).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу модалитетите на напади и регистрацијата на фебрилни конвулзии е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $p = 0.8088$ ).



Графикон бр 6. Приказ на честотата на напади и присуството на фебрилни конвулзии

Не беа регистрирани статистички сигнификантна асоцијација помеѓу фебрилните конвулзии и честотата на напади (Pearson Chi-square: 0,177507, df= 2, p = 0,915071).

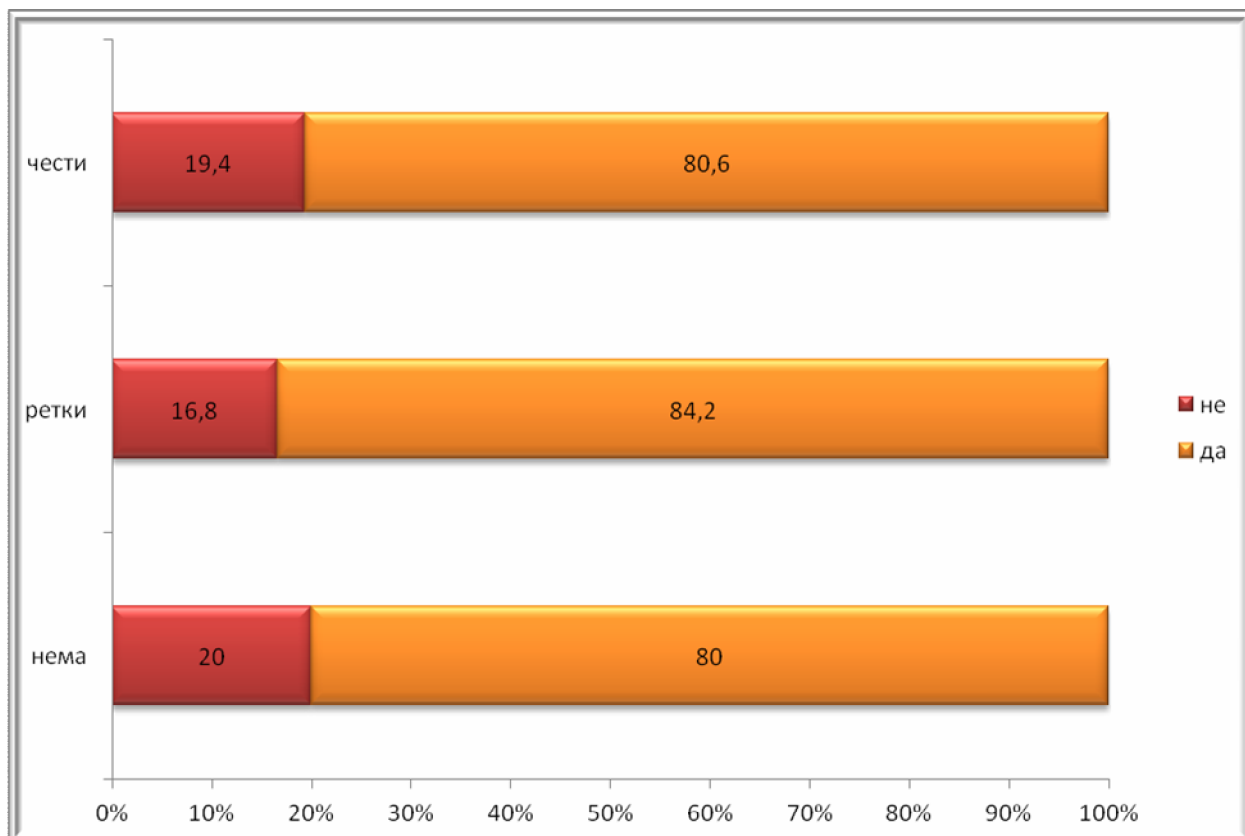
Кај сите три групи во поголем процент се регистрираат постоење на генерализирани напади и тоа кај оние кои немаат напади сега-80.0% постојат генерализирани напади, ретки напади - 84.2% и чести напади - 80.6% (табела12 и графикон 7).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу модалитетите на напади и постоењето на генерализирани напади е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $p = 0.9664$ ).

Не се регистрираше статистички сигнификантна асоцијација помеѓу генерализираните напади и честотата на нападите (Pearson Chi-square: 0,128947, df= 2, p = 0,937561).

Табела бр 12. Приказ на честотата на нападите и постоењето на генерализирани напади

Генерализирани напади /напади	нема		ретки		чести	
	број	%	број	%	број	%
Да	8	80.0	16	84.2	29	80.6
Не	2	20.0	3	16.8	7	19.4
Вкупно	10	100.0	19	100.0	36	100.0

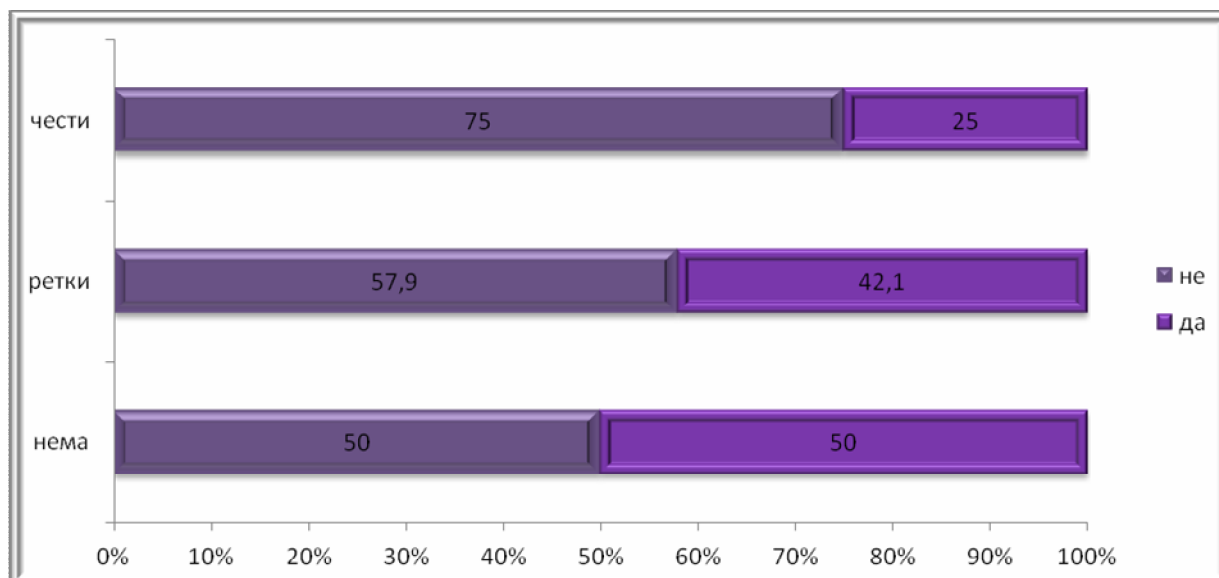


Графикон бр 7. Приказ на честотата на нападите и постоењето на генерализирани напади

Во групата на пациенти кај кои сега не се регистрираат напади подеднакво се регистрира постоење на фамилијарна анамнеза и не - 50.0 %. Кај оние кои имаат ретки напади фамилијарна анамнеза се регистрира кај – 42.1 %, а кај чести напади - 25.0 % (табела 13 и графикон 8).

Табела бр 13. Приказ на честотата на напади и постоење на фамилијарна анамнеза

Фамилијарна анамнеза /напади	нема		ретки		чести	
	број	%	број	%	број	%
не	5	50.0	11	57.9	27	75.0
да	5	50.0	8	42.1	9	25.0
вкупно	10	100.0	19	100.0	36	100.0



Графикон бр 8. Приказ на честотата на напади и постоење на фамилијарна анамнеза

Иако групата на пациенти без напади и групата со ретки напади почесто имаа семејна историја на епилепсија во споредба со групата на пациенти со чести напади (50 % и 42 % наспроти 25 %), разликата не достигна статистички значајно ниво (Pearson Chi-square: 3,00246,  $df = 2$ ,  $p = 0,222861$ ).

Хипокампадна склероза беше регистрирана кај вкупно 26 пациенти (40 %). Исто така, присуството на мезијална темпорална склероза не беше поврзано со текот на епилепсијата.

Хипокампадна склероза во најголем процент од 42.1 % се регистрира кај ретките напади, потоа кај 25.0 % се регистрира кај честите напади и 20.0 % кај пациентите кои сега немаат напади (табела 14 и графикон 9).

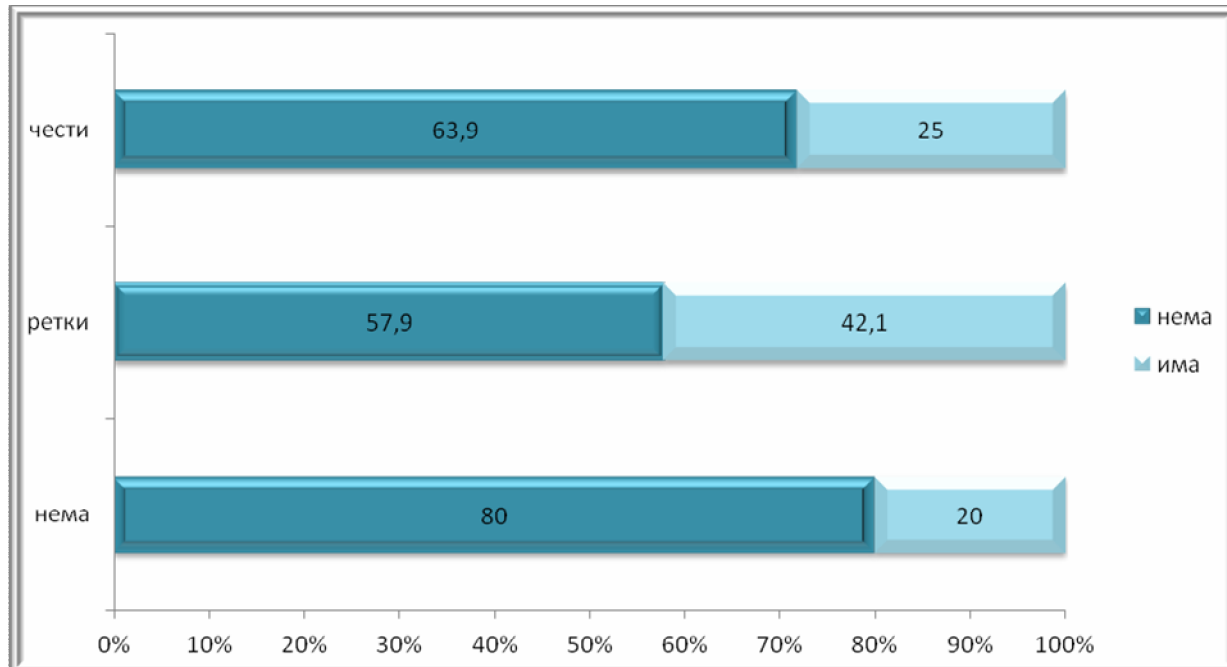
Табела бр 14. Приказ на честотата на напади и постоење на хипокампадна склероза

Хипокампадна склероза	нема	ретки	чести
/напади			

	број	%	број	%	број	%
Нема	8	80.0	8	57.9	23	63.9
Има	2	20.0	11	42.1	13	36.1
Вкупно	10	100.0	19	100.0	36	100.0

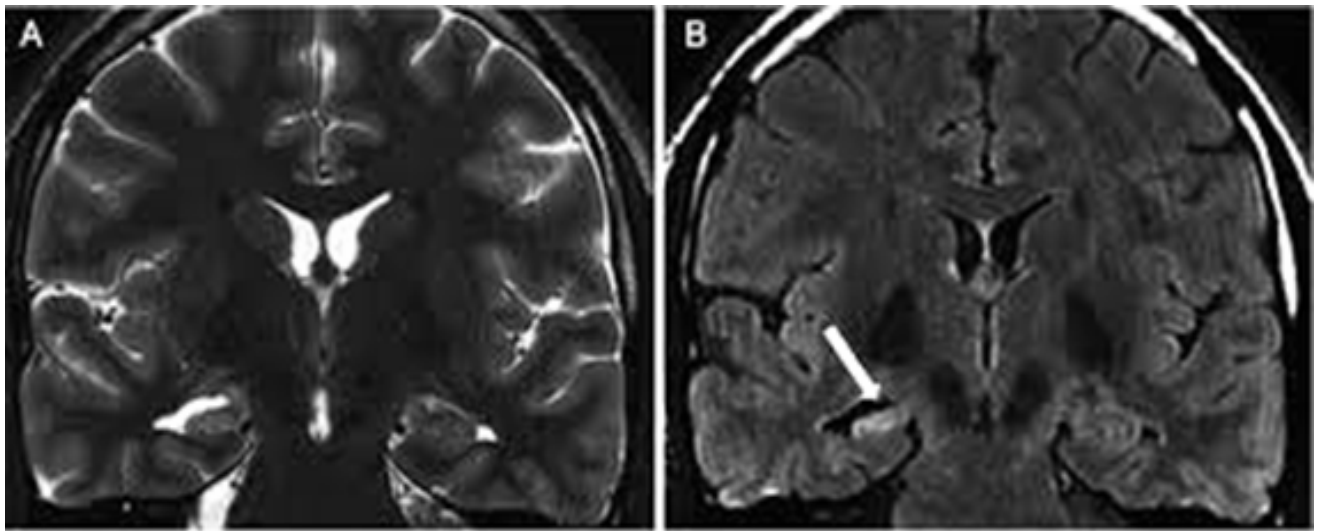
Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу модалитетите на напади и постоењето на хипокампална склероза е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ .

Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу хипокампалната склероза и честотата на напади (Pearson Chi-square: 4,42861,  $df = 2$ ,  $p = 0,109235$ ).

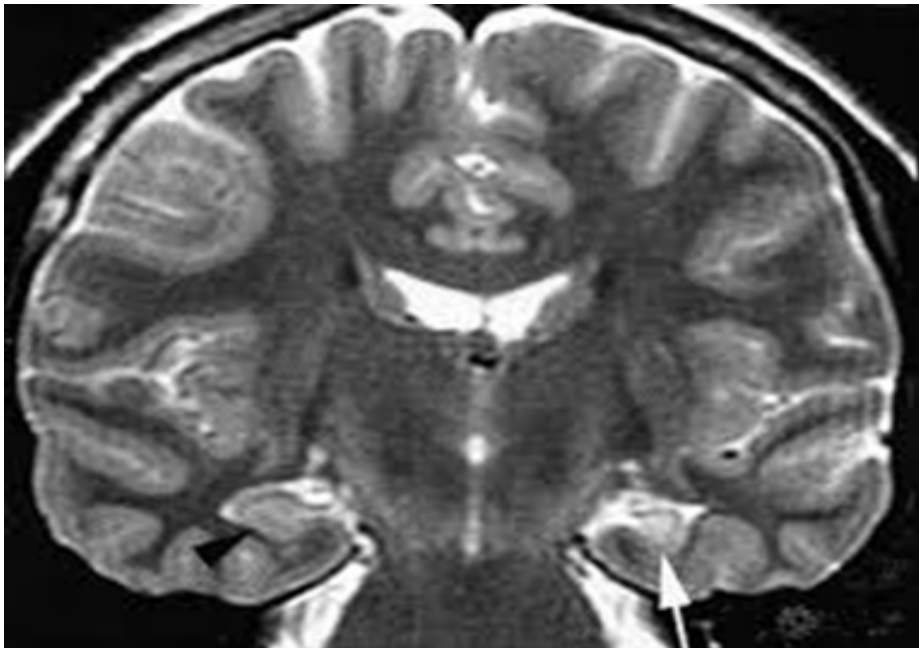


Графикон бр 9. Приказ на честотата на напади и постоење на хипокампална склероза

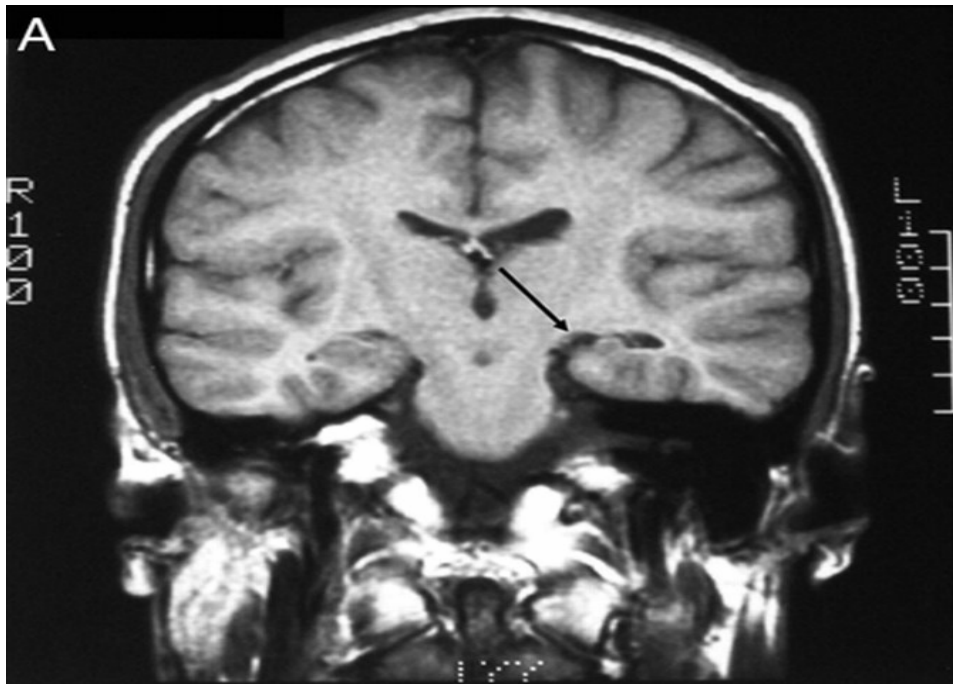
На сликите број 6 – 8 прикажани се покарактеристични МНР снимки кај некои од испитуваните пациенти кај кои е дијагностицирано присуство на хипокампадна склероза.



. Слика бр 6. Хипокампадна склероза – пациент 1.



Слика бр 7. Хипокампална скелроза – пациент 2.



Слика бр 8. Хипокампална скелроза – пациент 3.

Прикажаните МНР наоди на пациенти со хипокампална склероза покажуваат: намален волумен на хипокампусот, зголемен интензитет на сигналот во T2 и ФЛЕР секвенците и нарушена внатрешна архитектура

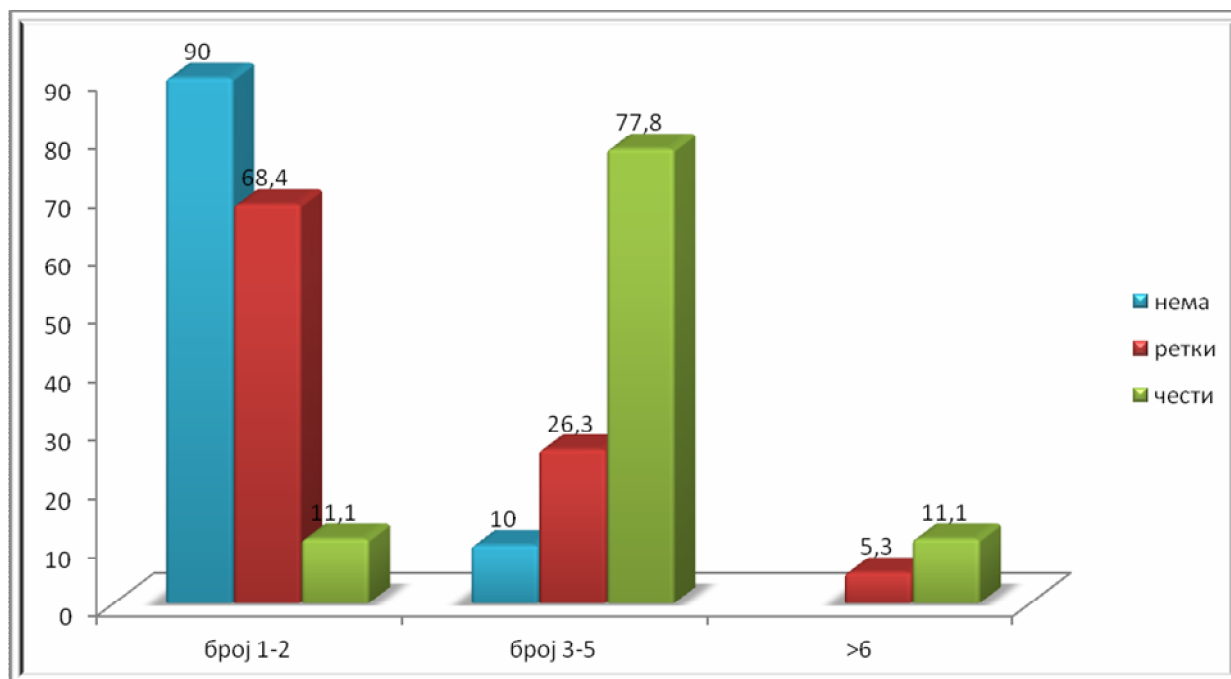
Табела бр 15. Приказ на честотата на нападите и вкупен број на аплицирани антиепилептици во терапијата на пациентите

број на аплицирани антиепилептици /напади	нема		ретки		чести	
	број	%	број	%	број	%
1-2	9	90.0	13	68.4	4	11.1
3-5	1	10.0	5	26.3	28	77.8

> 6	0		1	5.3	4	11.1
Вкупно	10	100.0	19	100.0	36	100.0

Вкупниот број на аплицираните антиепилептици (АЕЛ) што некогаш биле користени кај пациентите се прикажани на табела број 11. Бројот на користени АЕЛ ( $p < 0.00006$ ) беше значително помал кај пациентите без конвулзии. Во однос на тековниот распоред на АЕЛ, осум пациенти без напади (80 %) беа на монотерапија, а само двајца пациенти (20 %) беа на двојна терапија. Во групата на пациенти со ретки напади, десет пациенти (52.6 %) беа на монотерапија, осум (42.1 %) беа на терапија со два АЕЛ и единствено еден пациент (5.3 %) беше на три АЕЛ.

Кај пациентите кои имале чести напади, мнозинството примале или двојна или тројна терапија (16 пациенти со двојна или 44.4 %, наспроти 13 пациенти со тројна АЕЛ, или 36.1 %). Единствено четири пациенти (11.1 %) биле на монотерапија, а тројца пациенти (8.3 %) земале четири АЕЛ. Пациентите биле третирани со 12 различни АЕЛ, но најчесто биле користени следните, наведени според честотата на користење: карбамазепин (CBZ), ламотригин (LTG), леветирацетам (LEV), окскарбазепин (ОХС) и валпроат (VPA)



Графикон бр 10. Приказ на честотата на напади и вкупен број на аплицирани антиепилептици

Во групата на пациенти кај кои сега не се регистрираат напади, најголем процент - 90.0 % од вкупниот број на пробани антиепилептици се движи од еден до два, а 10.0% од три до пет.

Во групата на пациенти кај кои се регистрираат чести напади најголем процент -77.8 % од вкупниот број на пробани антиепилептици се движи од три до пет, а 11.1% од еден до два и над 6.

Во групата на пациенти кај кои се регистрираат ретки напади најголем процент - 68.4% од вкупниот број на пробани антиепилептици се движи од еден до два, а 26.3 % од три до пет и 5.3 % над 6 (табела 15 и график 10).

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу вкупниот број на пробани антиепилептици и честотата на нападите (Pearson Chi-square: 29,6322, df= 4, p = 0,000006).

Во групата на пациенти кај кои сега не се регистрираат напади сите земаат од еден до два антиелептици. при што 80.0 % земаат еден, а 10.0 % земаат два АЕЛ.

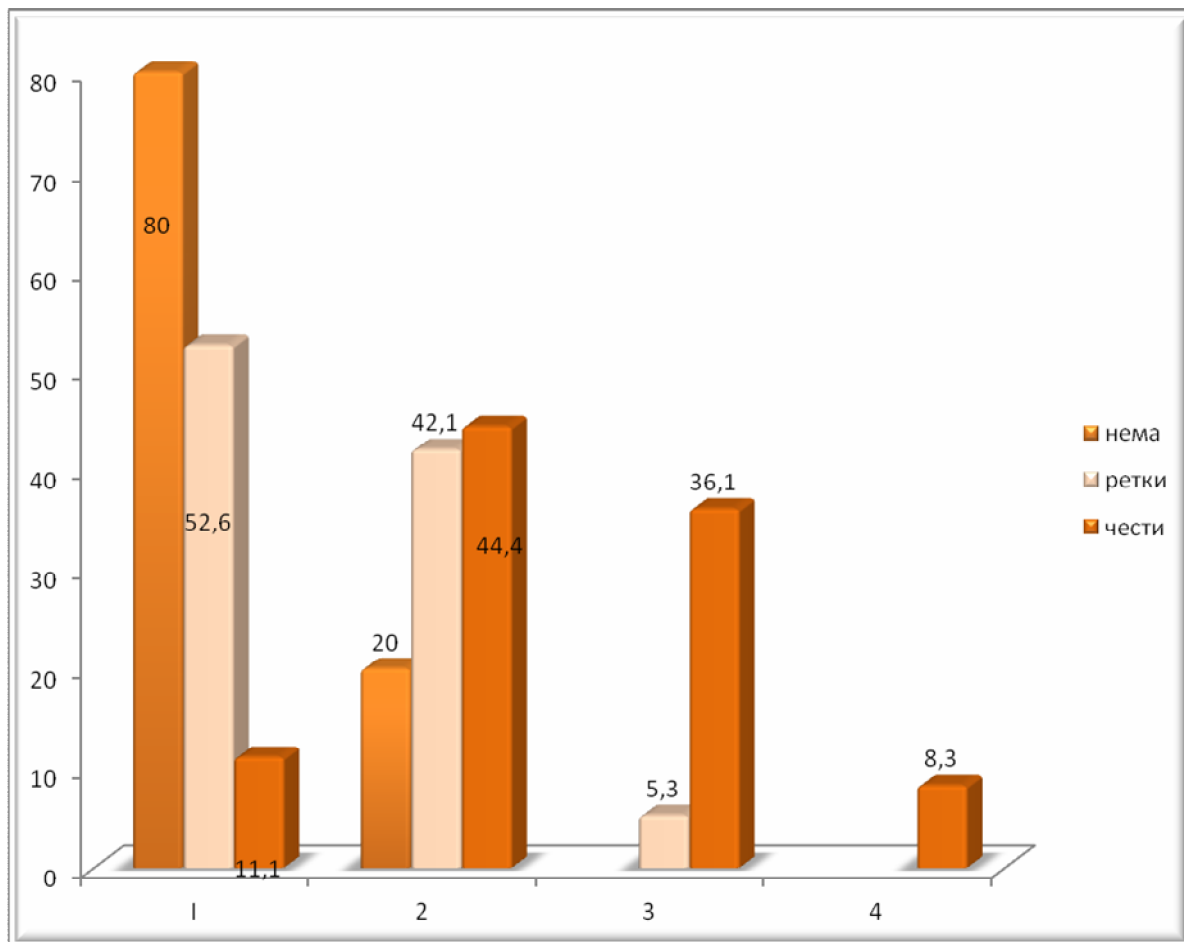
Во групата на пациенти кај кои се регистрираат ретки напади најголем процент - 52.6 % земаат еден антиепилептик, два АЕЛ земаат 42.1% и три АЕЛ земаат 5.3%.

Во групата на пациенти кај кои се регистрираат чести напади најголем процент - 44.4 % земаат два антиепилептика, 36.1 % земаат три, 11.1 % земаат еден и 8.3 % земаат 4 антиелептици (табела 16 и график 11).

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу бројот на антиепилептици кои ги земаат сега пациентите и честотата на нападите (Pearson Chi-square: 25,4280, df = 6, p = 0,000285).

Табела бр 16. Приказ на честотата на напади и бројот на антиепилептици

Мометално/напади	нема		ретки		Чести	
	број	%	број	%	број	%
<b>1</b>	8	80.0	10	52.6	4	11.1
<b>2</b>	2	20.0	8	42.1	16	44.4
<b>3</b>	0		1	5.3	13	36.1
<b>4</b>	0		0		3	8.3
<b>Вкупно</b>	10	100.0	19	100.0	36	100.0



Графикон бр 11. Приказ на честотата на напади и бројот на антиепилептици

### 5.3 Фамилијарни форми

На слика број 9 прикажани се родословните стебла на секое од девет неповрзани семејства. Клинички, ЕЕГ и МРИ податоци за МТЛЕ пропозитусите и засегнатите роднини се сумирани. Во сите семејства, засегнатите членови беа: шест роднини од прв степен, шест роднини од втор степен и три роднини од трет степен. Пациентите од женски пол беа три пати почести од пациентите од машки пол меѓу пропозитусите, како и меѓу засегнатите роднини.

Покрај типичните напади на МТЛЕ, спорадични генерализирани тонично-клонични напади (ГТКН) беа пријавени кај повеќе од две третини од пропозитусите. Интересно, кај пропозитусот во семејството 5, се развија чести рефлексни напади во текот на болеста, спонтано, поттикнати од специфична музика која имаше емоционална содржина за пациентката. Во ЕЕГ лабораторија, по околу половина час слушање типична музика, беше регистриран дијалептичен напад со автономна аура, без аудиторна карактеристика. Меѓу засегнатите роднини, широк спектрум на клинички манифестации беа забезани. Само пропозитус и нејзината сестра во семејството 9 имаа типична бенигна "ФМТЛЕ" со присутни дежа ву и фокални напади, добар одговор на медикаментозна терапија, без историја на фебрилни напади и нормална МНР. Забелешка, нивната тетка (поединецот II: 1 во семејството 9) има симптоматски напади поврзани со менингиом, кои се смириле по неговото отстранување. Поединците во семејството 8, исто така, имаа бенигни текови на нивните МТЛЕ; сепак, пропозитусот имаше недвосмислен наод за ХС лево на МНР.

Севкупно, неколку семејства може да се класифицираат како ФМТЛЕ, како што се семејствата 5 и 9, како и 3 и 8 (со појава на ХС кај некои лица). Комплексната интеракција помеѓу генетската предиспозиција и трауматската повреда на мозокот (ТПМ) се забележува во семејствата 4 и 7, каде што кај не-лезионелната МТЛЕ пропозитуси има членови на семејството со ФК и посттравматска епилепсија. Во семејството 4, и пропозитусот и нејзината внука имале историја на ФН во детството. Покрај тоа, внуката на пропозитусот (индивидуата III: 1 во семејството 4) има наод за глиоза по перинатална повреда во окципиталниот лобус. Нејзините афебрилни напади започнале на возраст од девет години. Во семиологија на нападите кај пациентката во почетокот доминираа затворањето на очите и клонични движења на раката. Со текот на годините, семиологијата на нападите се променила и за време на последниот видео-ЕЕГ мониторинг, се

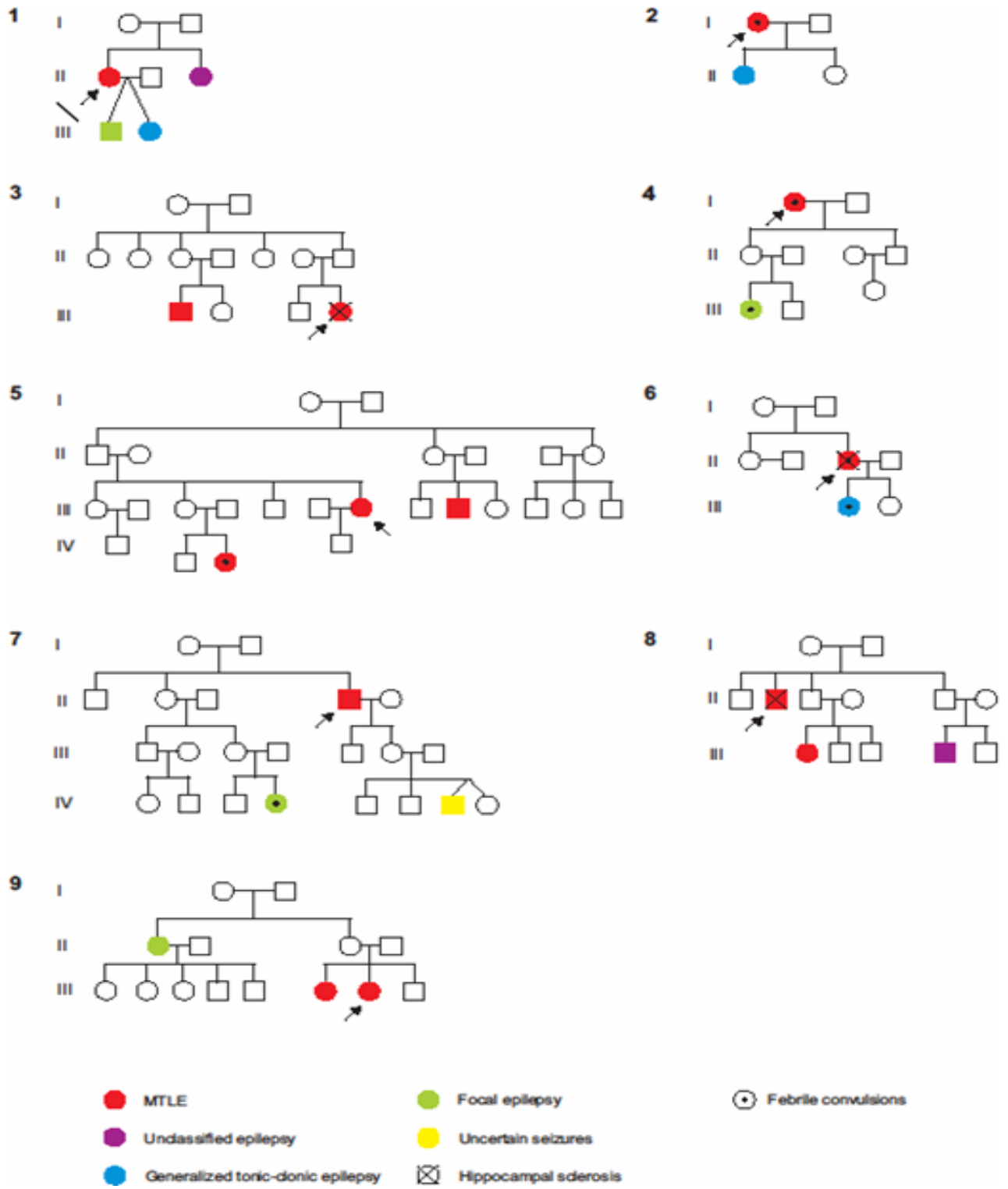
регистрираше типичен дијалептичен напад со локализиран почетокот на ЕЕГ лево темпоро-антериорно.

Во семејството 7, внуката на сестрата на пропозитусот (индивидуална IV: 4 во семејството 7), имала ФН во раното детство, по што следел долг период без напад. На возраст од 20 години, таа прележала туберкулоза со билатерални секвели во орбитофронталните регии. Шест години подоцна, доживеала неколку диалептични и ГТКН, кои биле успешно контролирани со лекови.

Значителна интра-фамилијална фенотипска хетерогеност во однос на типовите на напади и тесшката форма на епилепсија е присутна во семејството 1 и заради истото дефинитивната класификација е отежната. Пропозитусот имаше "бенигна МТЛЕ" со ретки аури (експириентални халуцинации) и спорадични ГТКН. Нејзината ќерка имала само два ГТКН, но нејзиниот син имаше рефракторна епилепсија со повеќе типови на напади, вклучувајќи хипермоторни, дијалептични и ГТКН.

Интересна интрафамилијална фенотипска варијабилност беше забележана кај семејствата 2 и 6. Пропозитусите имале МТЛЕ со ФН (и ХС во семејството 6), додека нивните ќерки имале ГТКН. Иако немало докази дека ГТКН може да биде последица на суптилните фокални напади, истото не може целосно да се исклучи. Двете индивидуи, II : 1 во семејството 2 и III : 1 во семејството 6, ги имале своите последни напади неколку години пред тековната евалуација, и тоа во детството (на возраст од 4 и 9 години,) и не може да се добие податок за аура или фокални напади кои претходат на ГТКН.

Другата можност е дека семејствата 2 и 6 би можеле да припаѓаат на ГЕФН+ спектар (Генетски епилепсии со фебрилни напади+ спектар) , бидејќи веќе беше препознаено дека фокалните епилепсии (како што се МТЛЕ), може да бидат еден од многуте фенотипови кои го карактеризираат фамилијарниот GEFS + спектар Конечно, дефинитивен начин на наследување не може да се утврди за мали групи со средно по 3 афектирани членови.



SCN1A

Алелната дистрибуција на испитуваниот полиморфизам на SCN1A генот во популација на пациенти со мезијална темпорална епилепсија изнесуваше 0.31 за А алелот и 0,69 за С алелот. Добиената генотипска дистрибуција беше: 3 пациенти со АА генотип (4.61 %), 27 пациенти со СА генотип (41.55 %) и 35 пациенти беа со СС генотип (53.84 %), и истата генерално кореспондира со добиените фреквенции во студиите спроведени во други земји каде генотипската фреквенција се движи од 7 - 12 % АА генотипот (57). Малите отстапувања може да се препишат на помалиот број на испитувана популација во однос на бројот на испитаници во другите студии. Дистрибуцијата на сите генотипови не отстапуваше значајно во однос на Henry-Weinberg очекувањата.

Во однос на влијанието на испитуваниот полиморфизам врз појавата на болеста, клиничкиот тек на болеста и одговорот на пациентите на антиепилептичната терапија не е увидено сигнификантно влијание.

## 6.0 Дискусија

Во презентираната група од 65 пациенти со МТЛЕ третирани исклучиво со АЕЛ, селектирани врз основа на семиолошки, неврофизиолошки и неврорадиолошки карактеристики, целта беше да се оцени долгогодишната еволуција, како и факторите поврзани со прогнозата на болеста. Речиси кај половината од пациентите во испитуваниот примерок се регистрираше појава на ретки аури и напади, или беа без напади. Чести, неконтролирани напади беа пријавени кај 55 % од пациенти во оваа студија, што преставува помал процент од оној кој вообичаено е прикажан во литературата (4, 12). Оваа разлика може да се препише на фактот дека нашата болница е центар од кој се упатуваат пациенти со епилепсија низ целата земја, а не центар од трето ниво, исклучително специјализиран за предхирушка евалуација на пациенти со тешки форми на епилепсија.

Сепак, разни студии го потврдиле постоењето на бенигна форма на МТЕ, која се дефинира како период од најмалку 24 месеци без ниеден напад со или без антиеплептички лекови. Истото, веројатно е недоволно признаено и потврдено, поради тенденцијата во литературата кон случаи и форми на рефракторна епилепсија (15,16). Понатаму, оваа студија покажа дека околу една третина од пациентите имаат релапс-ремитирачки модел, односно е присутен најмалку еден период без напад, кој е подолг од две години. Интермитентен модел почесто беше присутен кај пациентите со ретки напади. Врз основа на исходот од медицинскиот третман, вообичаено е пациентите да бидат поделени поделени на група без напади, како и група рефракторна на лекови. Но, оваа докторска дисертација ја истакна важноста на препознавање на онаа група на пациенти кои се со ретки напади. Впрочем оваа група на пациенти, често се обсервира во клиничката пракса. Пациентите со ретки напади вообичаено не се кандидати за хируршка интервенција заради епилепсијата, поради нискиот морбидитет на аурата и ретките дискогнитивни напади. Овие пациенти може да имаат корист од новите АЕЛ (имено *brivacetam*, *eslicarbazepine*, *lacosamide* и *perampanel*), за кои се покажа дека имаат докажана ефикасност кај животински модели кои во моментот се сметаат за вредни показатели за предвидување на ефикасноста на лекот во ТЛЕ (19).

Семиологијата на нападот е важна алатка во латерализацијата на фокусот кај МТЛЕ. Во оваа докторка дисертација беа детектирани повеќе клинички знаци на нападот, кои беа сигнификантно поврзани со фокусот на нападот кај МТЛЕ. Епигастричната аура се регистрираше сигнификантно почесто кај пациенти со МТЛЕ од недоминантната хемисфера.

Абдоминалните аури се чести кај темпоралните лобарни епилепсии, но понекогаш абдоминалните аури може да бидат предизвикани кај екстратемпорални епилепсии главно од фронтален лобус и инсула. Абдоминалните аури најчесто се опишуваат како: науzea, напантост, тежина, притисок и болка, движења како вртење и извртување во абдоменот, чувство на електричен шок, болки, вибрации, треперење, чувство на пепрерутки и возбуда, гасови и чувство на подуеност, топли и ладни сензации, чувство како да се вози во лифт, како и печење. Сензациите најчесто започнуваат во епигастриумот или стомакот во средната линија и може да останат локализирани таму, но често знаат да се прошират кон градите, грлото, главата па дури и лицето (10). Епигастричните сензации слични на епигастричните аури може да бидат предизвикани со електрична стимулација на инсула. Исто така, има резултати од истражувања за предизвикани абдоминални аури со електрична стимулација на други структури како: мезијално темпорални структури, базални ганглии, суплементарна моторна ареа, палидум и центрум медианум во таламус (14). Треба да се има во предвид дека во овие истражувања можноста стимулацијата да се да се прошири и врз други структури, не е исклучена.

Автоматизмите во оваа студија, во поголем процент беа ипсилатерално со фокусот. И во други студии едностраните автоматизми со горните екстремитети се поврзани со ипсилатерален почеток (15, 16). Некои автори, сепак, го оспоруваат ова тврдење и не констатирале латерализирачка вредност на автоматизми на горните екстремитети (19 - 21). Други автори, сепак, објавија дека на почетокот на едностраниот моторен автоматизам без дистонична положба може да се локализира почеток на нападот на контралатералниот темпорален лобус од неокортексот (22)

Дистониите се јавуваат сигнификантно почесто контралатерално од страната на фокусот. Кај билатерална дистонија со двата горни екстремитети, фокусот кај пациенти со мезијална темпорална епилепсија секогаш се билатерално. Котагал прв ја опишал унилатералната дистонична положба на рака или нога кај 41 пациент со комплексни парцијални напади од МТЛЕ со дистонична положба, и истата секогаш се јавува контралатерално од икталното празнење (43). Понатамошни студии (24 - 27), на помали популации на пациенти со МТЛЕ, ја имаат потврдено оваа асоциација, но со големи варијации во фреквенцијата за време на истражувањата (од 10 до 72%). Заклучокот од овие студии беше дека дистоничната положба е контралатерална на фокусот на нападот со предвидена вредност од 90 - 98 %. Во поголема популација на пациенти, резултатите од оваа студија во најголем дел се усогласија. Мозочните механизми кои се под влијание на дистоничните положби рефлектираа повеќе специфично основно проширување на икталното празнање, отколку почетокот на нападот. Имицинг студиите (18, 27) сугерираат дека икталните дистонични положби се сигнификантно значајно поврзани со зголемувањето на перфузијата и намалувањето на метаболизмот на базалните ганглии контралатерално на дистоничниот екстремитет. Ова е анатомски и експериментален доказ на проекциите од хипокампус до базалните ганглионски структури кај луѓето, преку форникс (23) кој може да ја скрие контралатералната природа на знакот.

Две третини од сите пациентите со фокални напади со растројство на свеста имаат еден или повеќе ГТКН или ги имале некогаш порано во животот, така што се претпоставува дека ГТКН можат да водат до секундарно оштетување во хипокампаалните делови на темпоралниот лобус. МР студии покажуваат намален волумен во соседните гуруси на хипокампусот, на едната или на двете страни (28).

Хипокампаална склероза (ХС), е најчеста причина за ТЛЕ, која претставуваат повеќе од 80% (29). Во оваа докторска дисертација хипокампаалната склероза е евидентирана на МРИ кај помал број на пациенти (40 %).

Латерализирачката вредност на афазииите е голема, но тешко се разликува од постикталната конфузија (30).

Може да се констатира дека семиологијата на нападот е мошне корисна алатка во локализацијата на нападот. Меѓутоа, потребна е стандардизација меѓу оценувачите. Неопходно е да бидат вклучени само недвосмислени клинички манифестации на нападот и да се постигне консензус на неколку квалификувани набљудувачи. Не е реткост да се видат спротивставени латерализирачки знаци кои се случуваат во еден напад. Понекогаш не е доведен само еден напад за да според клиничките знаци се оцени фокусот, односно потребни се повеќе внимателно набљудувани напади за да се дојде до точен заклучок за латерализациската вредност на клиничките знаци од нападот.

Во испитуваната група на пациенти од оваа студија прогнозата беше подобра кај пациентите од женски пол. Претходно објавените податоци обично не покажале разлика меѓу половите (12, 20), иако некои студии покажале подобра прогноза кај пациентите од машки пол (10, 11). Преминацијата во корист на женскиот пол во оваа студија, веројатно е поврзана со подобрата комплијанса со АЕЛ или балансираниот животен стил присутен кај пациентите од женскиот пол, иако биолошките и хормоналните влијанија не може да бидат исклучени. Умерено присуство на семејна историја на епилепсија беше забележана кај пациентите без напади во испитуваните групи од оваа студија, како и со ретки напади, и покрај тоа што не беше докажана статистичка значајност. Овие податоци се во согласност со неодамнешните наоди од генерално бенигната природа на фамилијарна МТЛЕ (21). Личната историја на фебрилни напади беше вообичаено присутна кај нашите пациенти и не асоцираше со исходот на нападите. Улогата на фебрилни напади во етиопатогенезата на МТЛЕ допрва треба да се разјасни, иако некои автори докажале поголема фреквенција на ФН кај пациенти резистентни на лекови (12), дури идентификувале и ТЛЕ- со фебрилни напади како посебен фенотип кој може да се издвои од други ТЛЕ (21). Постоенето на генерализирани тоничко-клонични напади не влијаеше на исходот кај пациентите од оваа студија, наод во согласност со резултатите од литературата (10). Согласно резултатите од неколку претходни студии, појавата на напади во рана возраст е инсуфициентна за да има прогностичка вредност. Резултатите се мошне варијабилни и контрадикторни; некои студии изјавуваат дека тоа е добар прогностички фактор (20), други автори го утврдиле спротивното (4, 12, 23), а некои не прикажале разлика во тој поглед (11). Средната возраст на појавата на напади кај сите три групи на пациенти била во ранг од 15-19 години и не се разликувала значително помеѓу истите.

Интересен е резултатот од оваа студија за влијанието на времетраењето на епилепсијата врз сериозноста и тежината на болеста: групата резистентна на АЕЛ имаше значајно подолго времетраење на болеста во споредба со групата со ретки напади. Времетраењето на епилепсијата кај групата без напади која беше со широк опсег од 2-30 години не се разликуваше значително од другите две групи. Објаснувањето веројатно може да биде дека пациентите во групата без напади припаѓаат на дискутираниот подтип на бенигна МТЛЕ, додека групите со ретки напади и резистентни на АЕЛ може да претставуваат континуум каде различни фактори влијаат на влошување на контролата на нападите со текот на времето. Асоцијацијата помеѓу времетраењето на епилепсијата и резистентноста на лековите веќе беше забележана од неколку автори (24 - 26). Улогата на ХС во резистентноста на лекови и дали МТЛЕ со ХС е состојба со уникатна биолошка позадина, се уште се дебатира. Некои извештаи идентификувале фенотипски карактеристики кои разликуваат МТЛА-ХС од другите типови на ТЛЕ (17). Сепак кај значителен број на пациенти со ХС покажано е дека имаат добра прогноза на болеста (8, 18), а потоа беше покажано дека редукцијата на хипокампусот не е во корелација со фреквенцијата на нападите (27). Резултатите од оваа студија го потврдија присуство на ХС како прогностички фактор во МТЛЕ. Пациентите во оваа студија беа третирани со разновидни антиепилептични лекови, а добар исход на нападите беше поврзан со помал број на претходно употребени АЕЛ, во согласност со некои претходни извештаи за МТЛЕ (20). И покрај споменатите фактори, постојат постојани обиди да се идентификуваат маркери за рефракторност кај МТЛЕ, на пример дифузни абнормалности на ниво на белата маса во темпоралните лобуси, како еден од нив (28).

Неодамна објавените податоци кои укажуваат на инволвираност на SCN1 генот отвара нови насоки за биолошкото разбирање на МТЛЕ со хипокампаалната склероза и фебрилните напади. Истото отвора и нови можности за испитување на прогностичките фактори и можната превенција на епилепсијата кај децата со фебрилни напади (29, 30). И покрај одложеното поставување на дијагноза после појавата на напади, што беше случај кај значителен број на пациентите од оваа студија, не беше проценето дека тоа е поради недостаток на доволно податоци за сите пациенти. Неодамнешните студии покажаа дека истото не влијае врз долгорочната прогноза на епилепсија (31), сепак може да влијае на резултатите од епидемиолошките студии (32).

Оваа студија, која се чини дека е илустративна за општата популација на МТЛЕ пациенти забележана во клиничката пракса, покажа дека МТЛЕ е мошне хетероген синдром. Различни фенотипови се дел од спектарот на клинички манифестации на синдромот. Единствени предикотри се подолго времетраење и поголем број на испробани АЕЛ,

Анализата во оваа студија на девет неповрзани семејства со пропозитус со МТЛЕ покажа меѓу засегнатите роднини, широк спектрум на клинички манифестации. Само пропозитус и нејзината сестра во семејството 9 беа во согласност со т.н. "типична бенигна ФМТЛЕ" (2), со присутни дежа ву и фокални напади, добар одговор на медикаментозна терапија, без историја на фебрилни напади и нормална МНР. Поединците во семејството 8, исто така, имаа бенигни текови на нивните МТЛЕ; сепак, пропозитусот имаше недвосмислен наод за ХС лево на МНР. Свкупно, неколку семејства може да се класифицираат како ФМТЛЕ, како што се семејствата 5 и 9, како и 3 и 8 (со појава на ХС кај некои лица). Комплексната интеракција помеѓу генетската предиспозиција и трауматската повреда на мозокот (ТПМ) се гледа во семејствата 4 и 7, каде што кај не-лезионелната МТЛЕ пропозитуси има членови на семејството со ФК и посттравматска епилепсија. Неодамнешниот преглед на студиите за генетска асоцираност покажаа дека постојат генетски показатели за развој на посттравматската епилепсија (ПТЕ), сепак, потребни се дополнителни студии и докази (16). Од друга страна, добро е познато дека посттравматските напади може да се појават или од мезиалните темпорални структури и/или од фокалните дефекти-лузни на неокортексот (19). In vivo модел на ПТЕ кај стаорци покажал дека неокортикалната епилепсија предизвикана од повреда напредува во МТЛЕ со двојна патологија (20). Можеме да шпекулираме дека поединецот III: 1 во семејството 4, е веројатно таков пример, имајќи ја предвид промената на семиологијата на нападите со текот на времето. Понатаму, интригантно е дека епилепсијата што произлезе како последица на ТПГ кај поединец со претходна ФН (IV: 4 во семејството 7), може да ги дели истите генетски детерминанти како членови со не-лезионелна епилепсија. Значителна интра-фамилијална фенотипска хетерогеност во однос на типовите на напади и тешката форма на епилепсија е присутна во семејството 1 и заради истото дефинитивната класификација е отежната. Пропозитусот имаше "бенигна МТЛЕ" со ретки аури (експириентални халуцинации) и спорадични ГКТН. Нејзината ќерка имала само два

ГТКН, но нејзиниот син имаше рефракторна епилепсија со повеќе типови на напади, вклучувајќи хипермоторни, дијалептични и ГТКН. Интересна интрафамилијална фенотипска варијабилност беше забележана кај семејствата 2 и 6. Пропозитусите имале МТЛЕ со ФН (и ХС во семејството 6), додека нивните ќерки имале ГТКН. Иако немало докази дека ГТКН може да биде последица на суптилните фокални напади, истото не може целосно да се исклучи. Двете индивидуи, II: 1 во семејството 2 и III: 1 во семејството 6, ги имале своите последни напади неколку години пред тековната евалуација, и тоа во детството (на возраст од 4 и 9 години,) и не може да се добие податок за аура или фокални напади кои претходат на ГТКН. Другата можност е дека семејствата 2 и 6 би можеле да припаѓаат на ГЕФН+ спектар (Генетски епилепсии со фебрилни напади+ спектар), бидејќи веќе беше препознаено дека фокалните епилепсии (како што се МТЛЕ), може да бидат еден од многуте фенотипови кои го карактеризираат фамилијарниот GEFS + спектар (21). Обсервацијата дека ТЛЕ обично се развива после ФС (како кај нашите пациенти: индивидуа I : 1 во семејството 2 и индивидуа II: 3 во семејството 6) доведе до претпоставка дека ТЛЕ кај такви пациенти се јавува како продолжение на ФН (22). Подоцна, беше утврдено дека ГЕФН + фенотипот може да вклучува ТЛЕ само по себе (21), а не само како последица на оштетување од генерализирани напади.

Фамилијарната појава на епилепсија и последователната генетска позадина, е присутна кај значителен дел од пациентите со МТЛЕ. Покрај тоа, се прикажа изразена интра и интер-фамилијална фенотипска хетерогеност од вообичаено опишаната. Различни ендо-фенотипови во семејствата, во однос на семиологијата на нападите, фреквенцијата на претходни ФН, рефракторност на лекот, присуството на ХС и постоењето на дополнителна патологија (трауматска повреда на мозокот) ја прикажаа комплексноста на корелациите на генотип-фенотип. Факторите на животната средина и дополнителни модификатори (стекнати лезии и можеби епигенетски механизми) разбирливо придонесуваат за ефектот на претпоставената генетска предиспозиција.

За поставување на дијагноза на епилепсијата потребни се комбинација на фактори, вклучувајќи ја и генетиката. Всушност, се покажало дека полиморфизмот SCN1A rs3812718 контролира дали е неонатална или возрасна верзија на егзон 5 е инкорпорирана во финалниот генски производ (64). Експресијата и на двата егзони се под контрола на дивниот тип G алели; сепак, при нарушување на оваа консензуална секвенца, мутантот A

може да се случи целосно да ја уништи експресијата на неонаталниот егзон. Затоа, во споредба со речиси неоткриено ниво на неонатална верзија кај некои лица со AA генотип, речиси 50% од транскриптите на генитевклучуваат неонатална верзија на егзон 5 кај лицата со GG генотип (65). Повеќе студии објавија врска помеѓу SCN1A rs3812718 полиморфизам и епилепсија (66). Сепак, резултатите од овие студии се двосмислени поради нивната мала големина на примероците. Потребни се мета-анализи за да се постигнат посигурни заклучоци, со цел да се обезбеди дополнителен увид и податоци за предметот оваа дискусија.

Во мета-анализата на осум студии со вкупно 3595 случаи и 3589 контроли (76), резултатите сугерираа дека SCN1A rs3812718 полиморфизмот е поврзан со зголемен ризик за појава на епилепсија кај општата популација. Ова е во согласност со наодите од претходните мета-анализа (77, 78). Компаративно, оваа мета-анализа вклучува две нови студии (66, 79) кои се фокусира на SCN1A rs3812718 полиморфизам. Во првата студија (79) биле вклучени 200 пациенти и 200 контроли, а во другата (66) биле вклучени 676 случаи и 1072 контроли. Резултатите од овие студии сугерираат дека SCN1A rs3812718 полиморфизам е поврзан со ризикот од епилепсија.

Добиената генотипска дистрибуција на полиморфизмите на SCN1A генот генерално кореспондира со добиените фреквенции во студиите спроведени во други земји каде генотипската фреквенција се движи од 7 - 12 % AA генотипот (57). Малите отстапувања може да се препишат на помалиот број на испитувана популација во однос на бројот на испитаници во другите студии. Дистрибуцијата на сите генотипови не отстапуваше значајно во однос на Henry-Weinberg очекувањата.

Во однос на влијанието на испитуваниот полиморфизам врз појавата на болеста, клиничкиот тек на болеста и одговорот на пациентите на антиепилептичната терапија не е увидено сигнификантно влијание. Пациентите со AA генотипот покажуваат нешто повисока стапка на фармакорезистентност кон антиепилептичните лекови (особено кон карбамазепинот) во однос на другите, но за статистички значаен заклучок потребно е да се вклучат поголем број на испитаници. Сигнификантна разлика не беше забележана и во однос на асоцираноста на овој полиморфизам со евентуалната поврзаност на мезијална темпорална епилепсија со појавата на фебрилни грчеви на пациентите во детскиот период. Спроведените испитувања исто така покажаа дека не постои асоцираност на испитуваниот

полиморфизам и во однос на животното доба на пациентите во кое е дијагностицирана болеста, типот на епилептични напади и појавата на несакани ефекти од употребата на пропишаните антиепилептични лекови (80 – 84).

Имајќи ги во предвид резултатите од предходно реализираните студии во кои е испитувано влијанието на различни полиморфни варијации на испитуваниот ген врз експресијата на SCN1A генот или неговите егзони во темпоралниот неокортекс (85 – 91), во оваа студија не е испитувана таквата поврзаност.

## 7.0 ЗАКЛУЧОЦИ

Резултатите од оваа докторска дисертација укажуваат на следните заклучоци:

1. Според фреквенцијата на нападите, може да се дефинираат три клинички фенотипови на мезијалната темпорална епилепсија, а тоа се следните:
  - *прв фенотип* го сочинуваат пациенти кои немаат напади во време на евалуацијата, и се во ремисија повеќе од 1 година;
  - *втор фенотип* го сочинуваат пациенти со ретки напади, пациенти кои имаат само аури, или до три фокални напади во годината и ниту еден генерализирано тонично-клоничен напад; и.
  - пациентите со поголем број на чести напади го сочинуваат *третиот фенотип*, т.е. пациенти со чести напади и со медикаментозно рефракторна форма на епилепсија
2. Мезијалната темпорална епилепсија (МТЛЕ) е хетероген синдром, при што 45% од пациентите покажуваат ретки аури или или се пациенти без напади.
3. -Возраста на започнување на болеста, историјата за фебрилни конвулзии, рамилијарната историја за епилепсии, како и постоењето на генерализирани напади не влијаат значајно врз прогнозата на МТЛ епилепсијата.
4. Факторите поврзани со фармакорезистентност кај пациентите со МТЛ епилепсија се: долго траење на епилепсијата, поголем број на претходно испробани антиепилептични лекови и машкиот пол.
5. Постоењето на хипокампадна склероза не е сигнификантно поврзано со прогнозата на епилепсијата.
6. Алелната дистрибуција на испитуваниот полиморфизам на SCN1A генот во популација на пациенти со мезијална темпорална епилепсија изнесуваше 0.31 за А алелот и 0,69 за С алелот.

7. Генотипската дистрибуција кај пациенти со МТЛ епилепсија е следна: 4.61 % се пациенти со АА генотип, 41.55 % се пациенти со СА генотип и 53.84 % се пациенти со СС генотип.
  
8. Дистрибуцијата на сите генотипови кај пациенти со МТЛ епилепсија не отстапува значајно во однос на Henry-Weinberg очекувањата.
  
9. Во однос на влијанието на испитуваниот полиморфизам врз појавата на болеста, клиничкиот тек на болеста и одговорот на пациентите на антиепилептичната терапија не е увидено сигнификантно влијание.

## 8.0 Лумепамыра

1. Engel, J., & Pedley, T. (1997). What is epilepsy? In: Engel J., & Pedley T., eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, p.p., 22-27.
2. Hauser, W.A. (1994). The prevalence and incidence of convulsive disorders in children and adolescents. *Epilepsia*, 35 (suppl 2), S1-6.
3. Ropper, A., Samuels, M., & Klein, J. (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology. 10th Edition, New York, McGraw-Hill Publisher, p.p., 318-357.
4. Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., & al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51, 676-685.
5. St Louis EK, Cascino GD. Diagnosis of epilepsy and related episodic disorders. *Continuum* (Minneapolis, MN). 2016; 22 (1 Epilepsy): 15–37.
6. Ruth Ottman, Shinichi Hirose, Satish Jain, Holger Lerche, Iscia Lopes, Cendes Jeffrey L., Noebels José Serratos Federico, Zara Ingrid E. Scheffer. Genetic testing in the epilepsies—Report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia*, 51(4):655–670, 2010
7. Berkovic SF, Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S. (2006) Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors. *Trends Neurosci* 29:391–397.
8. Schachter, S.C. (1995). Review of the mechanisms of action of antiepileptic drugs. *CNS Drugs*, 4, 462-469.
9. MacDonald, R.L. (1989). Antiepileptic drug actions. *Epilepsia*, 30 (Suppl 1), S19-S28.
10. Hassan, A.M., Keene, D.L., Whiting, S.E., Jacob, P.J., Champagne, J.R., & Humphreys, P. (1999). Ketogenic diet in the treatment of refractory epilepsy in childhood. *Pediatr Neurol*, 21, 548-552.
11. Binnie, C.D. (2000). Vagus nerve stimulation for epilepsy: a review. *Seizure*, 9, 161-169.
12. Dam, M. (1996). Epilepsy surgery. *Acta Neurol Scand*, 94, 81-87.
13. Wieser, H.G. (1996). Epilepsy surgery. *Baillieres Clin Neurol*, 5, 849-875.

14. Sugimoto, T.H., Otsubo, P.A., Hwang, H.J., Hoffman, V.J., & Snead, O.C. (1999). Outcome of epilepsy surgery in the first three years of life. *Epilepsia*, 40, 560-565.
15. Jeong, S.W., Lee, S.K., Kim, K.K., Kim, H., Kim, J.Y., & Chung, C.K. (1999). Prognostic factors in anterior temporal lobe resections for mesial temporal lobe epilepsy: multivariate analysis. *Epilepsia*, 40, 1735-1739.
16. Engel, J., Williamson, P.D., & Wieser, H.G. (1997). Mesial temporal lobe epilepsy. In: Engel J., & Pedley T.A., eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, p.p., 2417-2426.
17. French, J.A., Williamson, P.D., Thadani, V.M., Darcey, T.M., Mattson, R.H., Spencer, S.S., & al. (1993). Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol*, 34, 774-780.
18. Stern, M.J. (2011). Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Med Merits*, Free access to the information doctors rely on, Article section 1 of 15.
19. Bernasconi, N., Bernasconi, A., Caramanos, Z., Antel, S.B., Andermann, E., & Arnold, D.L. (2003). Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain*, 126(Pt 2), 462-469.
20. Wieser, H.G., ILAE Commission Report. (2004). Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 45(6), 695-714.
21. Williamson, P.D., Thadani, V.M., French, J.A., & al. (1998). Medial temporal lobe epilepsy: videotape analysis of objective clinical seizure characteristics. *Epilepsia*, 39, 1182-1188.
22. Markus, W.J., & Laxer, K.D. (1998). Semiology of temporal lobe seizures: value in lateralizing the seizure focus. *Epilepsia*, 39, 721-726.
23. Baumgartner, C., Lurger, S., & Leutmezer, F. (2001). Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord*, 3, 103-116.
24. Van Buren, J.M. (1963). The abdominal aura: A study of abdominal sensations occurring in epilepsy and produced by depth stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 15, 1-19.
25. Nauta, H.J.W. (1986). A simplified perspective on the basal ganglia and their relation to the limbic system. In: Doane BK, Livingston KE, eds. *The limbic system: functional organization and clinical disorders*. New York, NY: Raven Press, p.p., 67-77.
26. Malmgren, K., & Thom, M. (2012). Hippocampal sclerosis - Origins and imaging. *Epilepsia*, 53(4), 19-33.

27. Newton, M.R., Berkovic,S.F., Austin,M.C.,& al. (1992). Dystonia, clinical lateralization, and regional blood flow changes in temporal lobe seizures. *Neurology*,42,371–377.
28. Dupont, S., Semah,F., Baulac, M.,& al. (1998). The underlying pathophysiology of ictal dystonia in temporal lobe epilepsy: an FDG-PET study. *Neurology*, 51, 1289–1992.
29. Sadler, R.M. (2006). The syndrome of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical features and differential diagnosis. *Advances in Neurology*, 97, 27–37.
30. Fogarasi, A., Tuxhorn, I., Janszky,J., & al. (2007).Age-dependent seizure semiology in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 48(9), 1697–1702.
31. Williamson, P.D., Thadani, V.M., French,,JA., & al. (1998). Medial temporal lobe epilepsy: videotape analysis of objective clinical seizure characteristics. *Epilepsia*, 39(11),1182–1188.
32. Marks, W.J., & Laxer, K.D. (1998). Semiology of temporal lobe seizures: value in lateralizing the seizure focus, *Epilepsia*, 39(7), 721–726.
33. Williamson, D.P., French, A.J., Thadani, M.V., & al. (1993). Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Annals of Neurology*, 34(6), p.p., 781–787.
34. So, L.E. (2006). Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(4), 353–357.
35. Berkovic, F.S.,&Bladin, F.P. (1984). An electro clinical study of complex partial seizures. *Epilepsia*, 25, 668–669.
36. Mirsattari, M.S., Lee, H.D.,&Blume, T.W. (2004). Contralateral motor automatisms in neocortical temporal lobe epilepsy. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 31(1),121–124.
37. Adam, C., Rouleau, I., & Saint-Hilaire, J.M. (2000). Postictal aphasia and paresis: a clinical and intracerebral EEG study. *Can J Neurol Sci*, 27, 49–54.
38. Bleasel, A., Kotagal, P., Kankirawatana, P., & al. (1997). Lateralizing value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *Epilepsia*, 38,168–174.
39. Chee, M.W., Kotagal, P., VanNess, P.C., &al. (1993). Lateralizing signs in intractable partial epilepsy: blinded multipleobserver analysis. *Neurology*, 43,2519–2525.

40. Theodore, W.H., Porter, R.J., & Penry, J.K. (1983). Complex partial seizures: clinical characteristics and differential diagnosis. *Neurology*, 33, 1115–1121.
41. Fakhoury, T., Abou-Khalil, B., & Peguero, E. (1994). Differentiating clinical features of right and left temporal lobe seizures. *Epilepsia*, 35, 1038–1044.
42. Bleasel, A., Kotagal, P., Kankirawatana, P., & Rybicki, L. Lateralizing value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *Epilepsia*, 38(2), 168–174.
43. Kotagal, P., Lüders, H., Morris, H.H., & al. (1989). Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology*, 39(2), 196–201.
44. Williamson PD, French JA, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 1993;34:781–787
45. Chung MY, Walczak TS, Lewis DV, et al. Temporal lobectomy and independent bitemporal interictal activity: what degree of lateralization is sufficient? *Epilepsia* 1991;32:195–201.
46. Geyer JD, Bilir E, Faught RE, et al. Significance of interictal temporal lobe delta activity for localization of the primary epileptogenic region. *Neurology* 1999;52:202–205.
47. Risinger MW, Engel J Jr, Van Ness PC, et al. Ictal localization of temporal lobe seizures with scalp/sphenoidal recordings. *Neurology* 1989;39:1288–1293.
48. Tsuchida TN, Acharya JN, Halford JJ, Kuratani JD, Sinha SR, Stecker MM, Tatum WO 4th, Drislane FW. American Clinical Neurophysiology Society: EEG Guidelines Introduction. *J Clin Neurophysiol*. 2016 Aug; 33(4):301-2.
49. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 7: Guidelines for EEG Reporting. Tatum WO, Olga S, Ochoa JG, Munger Clary H, Cheek J, Drislane F, Tsuchida TN. *J Clin Neurophysiol*. 2016 Aug; 33(4):328-32.
50. EEG artifact removal-state-of-the-art and guidelines. Uriguén JA, García-Zapirain B. *J Neural Eng*. 2015 Jun;12(3):031001.
51. Guidelines for the recording and evaluation of pharmaco-EEG data in man: the International Pharmaco-EEG Society (IPEG). Jobert M, Wilson FJ, Ruigt GS, Brunovsky M, Prichep LS, Drinkenburg WH; IPEG Pharmaco-EEG Guidelines Committee. *Neuropsychobiology*. 2012; 66(4):201-20.

52. [French guidelines on electroencephalogram].Andre-Obadia N, Sauleau P, Cheliout-Heraut F, Convers P, Debs R, Eisermann M, Gavaret M, Isnard J, Jung J, Kaminska A, Kubis N, Lemesle M, Maillard L, Mazzola L, Michel V, Montavont A, N'Guyen S, Navarro V, Parain D, Perin B, Rosenberg SD, Sediri H, Soufflet C, Szurhaj W, Taussig D, Touzery-de Villepin A, Vercueil L, Lamblin MD; Societe de Neurophysiologie Clinique de Langue Francaise; Ligue Francaise Contre l'Epilepsie. *Neurophysiol Clin.* 2014 Dec;44(6):515-612
53. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 3: A Proposal for Standard Montages to Be Used in Clinical EEG.Acharya JN, Hani AJ, Thirumala PD, Tsuchida TN.*J Clin Neurophysiol.* 2016
54. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 4: Recording Clinical EEG on Digital Media.Halford JJ, Sabau D, Drislane FW, Tsuchida TN, Sinha SR.*J Clin Neurophysiol.* 2016
55. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus--approach to clinical application.Leitinger M, Beniczky S, Rohrer A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, Hofler J, Hess Lindberg-Larsen A, Kuchukhidze G, Dobesberger J, Langthaler PB, Trinka E.*Epilepsy Behav.* 2015
56. Malmgren K (1), Thom M. The standard MRI protocol for temporal lobe abnormalities uses coronal slices perpendicular to the long axis of the hippocampus.
57. Kasperaviuciute, D., Catarino, B.C., Matarim, M., Leu, C., Novy, J., Tostevin, A., & al. (2013). Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain*, 136(10), 3140-3150.
58. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathem G et al.Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc TaskForce of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–77
59. Fisher RS<sup>1</sup>, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S.ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy.*Epilepsia* 2014 Apr;55(4):475-82
60. Fisher RS<sup>1</sup>, Cross JH<sup>2</sup>, French JA<sup>3</sup>, Higurashi N<sup>4</sup>, Hirsch E<sup>5</sup>, Jansen FE<sup>6</sup>, Lagae L<sup>7</sup>, Moshé SL<sup>8</sup>, Peltola J<sup>9</sup>, Roulet Perez E<sup>10</sup>, Scheffer IE<sup>11</sup>, Zuberi SMOperational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology.*Epilepsia.* 2017; 58(4):522-530

61. Varoglu, O.A., Saygi, S., Acemoglu, H., & Ciger A. (2009). Prognosis of patients with mesial temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsy*, 85(2-3), 206-211.
62. Gomez-Ibanez, A., Gasca-Salas, C., Urrestarazu, E., & Viteri, C. (2013). Clinical phenotypes with non-surgical patients with mesial temporal lobe epilepsy caused by hippocampal sclerosis based on response to antiepileptic drugs. *Seizure*, 22(1), 20-23.
63. Pittau, F., Bisulli, F., Mai, R., Fares, E.J., Vignatelli, L., Labate, A., & al. (2009). Prognostic factors in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy*, 50(Supp. 1), 40-44.
64. Sterjev, Z., Kiteva, G., Cvetkovska, E., Petrov, I., Kuzmanovski, I., Ribarska, T., Nestorovska, K., Matevska, N., Trajkovik-Jolevska, S., Dimovski, A., Suturkova, L., 2012. Influence of the SCN1A IVS5N+5 G > A polymorphism on therapy with carbamazepine for epilepsy. *Balkan J. Med. Genet.* 15, 19–24.
65. Ju, H.O., McElmurry, B.J., Park, C.G., McCreary, L., Kim, M., Kim, E.J., 2011. Anxiety and uncertainty in Korean mothers of children with febrile convulsion: cross-sectional survey. *J. Clin. Nurs.* 20, 1490–1497.
66. Haerian, B.S., Sha'ari, H.M., Tan, H.J., Fong, C.Y., Wong, S.W., Ong, L.C., Raymond, A.A., Tan, C.T., Mohamed, Z., 2015. RORA gene rs12912233 and rs880626 polymorphisms and their interaction with SCN1A rs3812718 in the risk of epilepsy: a case-control study in Malaysia. *Genomics* 105, 229–236.
67. Heinzen, E.L., Yoon, W., Tate, S.K., Sen, A., Wood, N.W., Sisodiya, S.M., Goldstein, D.B., 2007. Nova2 interacts with a cis-acting polymorphism to influence the proportions of drug-responsive splice variants of SCN1A. *Am. J. Hum. Genet.* 80, 876–883.
68. Holm, S., 1979. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand. J. Stat.* 65–70.
69. Kumari, R., Lakhan, R., Kumar, S., Garg, R.K., Misra, U.K., Kalita, J., Mittal, B., 2013. SCN1A IVS5-91G > A polymorphism is associated with susceptibility to epilepsy but not with drug responsiveness. *Biochimie* 95, 1350–1353.
70. Le Gal, F., Salzman, A., Crespel, A., Malafosse, A., 2011. Replication of association between a SCN1A splice variant and febrile seizures. *Epilepsia* 52, e135–e138.
71. Li, S.X., Liu, Y.Y., Wang, Q.B., 2015. ABCB1 gene C3435T polymorphism and drug resistance in epilepsy: evidence based on 8,604 subjects. *Med. Sci. Monit.: Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 21, 861–868.

72. Margari, L., Legrottaglie, A.R., Vincenti, A., Coppola, G., Operto, F.F., Buttiglione, M., Cassano, A., Bartolomeo, N., Mariggio, M.A., 2018. Association between SCN1A gene polymorphisms and drug resistant epilepsy in pediatric patients. *Seizure* 55, 30–35.
73. Meisler, M.H., O'Brien, J.E., Sharkey, L.M., 2010. Sodium channel gene family: epilepsy mutations, gene interactions and modifier effects. *J. Physiol.* 588, 1841–1848.
74. Petrovski, S., Scheffer, I.E., Sisodiya, S.M., O'Brien, T.J., Berkovic, S.F., 2009. Lack of replication of association between scn1a SNP and febrile seizures. *Neurology* 73, 1928–1930.
75. Schlachter, K., Gruber-Sedlmayr, U., Stogmann, E., Lausecker, M., Hotzy, C., Balzar, J., Schuh, E., Baumgartner, C., Mueller, J.C., Illig, T., Wichmann, H.E., Lichtner, P., H. Zhi et al. *Epilepsy Research* 142 (2018) 81–8786
76. Haiyang Zhia,<sup>1</sup> Changan Wub,<sup>1</sup> Ziqing Yangc,\*SCN1A rs3812718 polymorphism is associated with epilepsy: An updated meta-analysisH. Zhi et al. *Epilepsy Research* 142 (2018) 81–87.
77. Chen, P., Yan, Q., Xu, H., Lu, A., Zhao, P., 2014. The effects of ABCC2 G1249A polymorphism on the risk of resistance to antiepileptic drugs: a meta-analysis of the literature. *Genet. Test. Mol. Biomarkers* 18, 106–111.
78. Stang, A., 2010. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol.* 25, 603–605.
79. Angelopoulou, C., Veletza, S., Heliopoulos, I., Vadikolias, K., Tripsianis, G., Stathi, C., Piperidou, C., 2017. Association of SCN1A gene polymorphism with antiepileptic drug responsiveness in the population of Thrace, Greece. *Arch. Med. Sci.* 13, 138–147.
80. Balan, S., Vellichirammal, N.N., Banerjee, M., Radhakrishnan, K., 2012. Failure to find association between febrile seizures and SCN1A rs3812718 polymorphism in south Indian patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res.* 101, 288–292.
81. Benjamini, Y., Hochberg, Y., 1995. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J. R. Stat. Soc. Ser. B (Methodol.)* 289–300.
82. de Boer, H.M., Mula, M., Sander, J.W., 2008. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 12, 540–546.

83. Berg, A.T., Shinnar, S., Levy, S.R., Testa, F.M., 1999. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology* 53, 1742–1748.
84. Sterne, J.A., Gavaghan, D., Egger, M., 2000. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J. Clin. Epidemiol.* 53, 1119–1129.
85. Fu, W., Xiao, F., Zhang, R., Li, J., Zhao, D., Lin, X., Xu, Y., Song, X., Xie, Z., Wen, Q., Yang, X., 2017. Association between the Asp312Asn, Lys751Gln, and Arg156Arg polymorphisms in XPD and the risk of prostate cancer. *Technol. Cancer Res. Treat.* 16 (6), 692–704 1533034617724678.
86. Meitinger, T., Strom, T.M., Zimprich, A., Zimprich, F., 2009. A splice site variant in the sodium channel gene SCN1A confers risk of febrile seizures. *Neurology* 72, 974–978.
87. Tang, L., Lu, X., Tao, Y., Zheng, J., Zhao, P., Li, K., Li, L., 2014. SCN1A rs3812718 polymorphism and susceptibility to epilepsy with febrile seizures: a meta-analysis. *Gene* 533, 26–31.
88. Xiao, F., Pu, J., Wen, Q., Huang, Q., Zhang, Q., Huang, B., Huang, S., Lan, A., Zhang, Y., Li, J., Zhao, D., Shen, J., Wu, H., He, Y., Li, H., Yang, X., 2017. Association between the ERCC2 Asp312Asn polymorphism and risk of cancer. *Oncotarget* 8, 48488–48506.
89. Yu, L., Liao, W.P., Yi, Y.H., Qiu, G., 2015. ABCB1 G2677T/A polymorphism is associated with the risk of drug-resistant epilepsy in Asians. *Epilepsy Res.* 115, 100–108.
90. Zhang, C., Wong, V., Ng, P.W., Lui, C.H., Sin, N.C., Wong, K.S., Baum, L., Kwan, P., 2010. Failure to detect association between polymorphisms of the sodium channel gene SCN1A and febrile seizures in Chinese patients with epilepsy. *Epilepsia* 51, 1878–1881.
91. Zhang, Q., Zhao, G.S., Yuan, X.L., Li, X.H., Yang, Z., Cui, Y.F., Guan, Q.L., Sun, X.Y., Shen, W., Xu, T.A., Wang, Q.S., 2017. Tumor necrosis factor alpha-238G/A polymorphism and risk of breast cancer: an update by meta-analysis. *Medicine* 96, e7442.